



292760

1er. CERTIFICADO DE ADICION
=====

Case 1723
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente -
principal nº 272.728, concedida el 17 de Mayo de -
1962, por: "Procedimiento de obtención de derivados
de 4-aza-tioxanteno".

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

La presente invención se refiere a un pro
cedimiento para la obtención de nuevos derivados de
4-aza-tioxanteno y sus sales de adición de ácido de
fórmula general I (veáse hoja de fórmulas), donde -
5. R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo de al

292760



quilo bajo y R_2 un átomo de halógeno o un grupo de alquilo bajo, R_3 por un átomo de hidrógeno y R_4 y R_5 , cada uno, un grupo de alquilo bajo, ó R_5 un grupo de alquilo bajo y R_4 junto con R_3 significa el grupo etilénico.

De acuerdo con la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar una 4-aza-tioxantona de fórmula general II, donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado con un compuesto magnésico-orgánico de fórmula general III, donde R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado arriba indicado y Hal es cloro, bromo o yodo, el producto de reacción se hidroliza al derivado 4-aza-tioxanthidrólico de la fórmula general IV, éste se trata a continuación con medios disociadores de agua y el compuesto obtenido de la fórmula I, en caso deseado, se transforma en sus sales de adición de ácido y éstas, en caso dado, se separan en sus formas estereoisomeras.

El procedimiento se efectúa por ejemplo como sigue: Virutas de magnesio recubiertas con tetrahidrofurano o éter dietílico se mezclan con la solución de un derivado halogenoalquílico, básicamente sustituido, en tetrahidrofurano ó éter dietílico.

De acuerdo con la presente invención se pueden emplear como derivados halogenoalquílico básicamente sustituidos: los halogenuros dialquiloaminopropílicos, por ejemplo cloruro dimetilamino--propílico, cloruro dietilaminopropílico o bromuro

292760



dietilaminopropílico; las 1-alquilo-4-halógeno-piperidinas, por ejemplo 1.-metilo-4-cloro-piperidina, 1-etilo-4-cloro-piperidina, 1-isopropilo-4-cloro-piperidina ó 1-metilo-4-bromo-piperidina.

5. La formación del compuesto Grignard se activa preferentemente mediante la adición de una pequeña cantidad de bromuro etilénico, bromuro etílico o yoduro metílico e indicios de yodo. La mezcla de reacción se calienta en caso dado al reflujo para completar la reacción.

En lugar de virutas de magnesio se puede emplear también aleación de cobre-magnesio (según Gilan).

15. Esta solución Grignard se mezcla a continuación, a 0 - 30°, con una 4-aza-tioxantona de fórmula II, por ejemplo 7-cloro-4-aza-tioxantona, 7-metilo-4-aza-tioxantona ó 3-metilo-7-cloro-4-aza-tioxantona, y la mezcla se agita convenientemente aún durante cierto tiempo a temperatura ambiente.

20. A continuación de hidrolizar la mezcla de reacción en frío con solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con un disolvente orgánico no miscible con agua, preferentemente con cloruro metilénico, éter dietílico o benzol. El derivado de 4-aza-tioxanthidrol, obtenido como producto intermedio, se limpia por cristalización y en caso dado se transforma con ácidos orgánicos o inorgánicos en sales adecuadas o se sigue elaborando directamente.

25. La disociación de agua se efectúa por ejemplo mediante calentamiento con ácidos altamente



concentrados, por ejemplo con ácido sulfúrico al -
80% ó con una mezcla de ácido acético glacial y -
ácido sulfúrico concentrado. Sin embargo, también
se logra con otros agentes, por ejemplo con oxiclo
5. ruro fosfórico, cloruro tionílico o con anhídrido
del ácido acético. El producto final se aísla se--
gún métodos conocidos, se limpia, en caso dado se
transforma en sales de adición de ácido y estas, -
en caso dado, se separan en sus formas estereoisó-
10. meras.

Los nuevos derivados de 4-aza-tioxanteno,
obtenidos según el presente procedimiento son a tem
peratura ambiente cristalinos en su mayor parte. -
Son compuestos básicos que con ácidos inorgánicos
15. u orgánicos forman a temperatura ambiente sales -
cristalinas que, en caso deseado, se pueden sepa--
rar en sus formas estereoisómeras. Tales sales son
por ejemplo las formadas con ácidos inorgánicos, -
tal como ácido clorhídrico, bromohídrico o ácido -
20. sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tal como ácidos
acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleí
nico, ácido tártrico, ácido naftalin-1,5-disulfóni
co.

Los nuevos derivados de 4-aza-tioxanteno,
25. obtenidos según la presente invención, son adecua-
dos para su administración como medicamentos debi-
do a sus excelentes propiedades farmacodinámicas.
Así pues, desarrollan los nuevos compuestos un des
tacado efecto inhibidor histamínico y serotoniní--
30. co. Además poseen estos compuestos asimismo un fuer

292750



te efecto neuroléptico que se expresa por ejemplo; por antagonismo adrenalínico y potenciación de - narcósis. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto terapéuticamente como antihistamínicos, antagonistas de serotonina, antiasmáticos, - pero también como neurolépticos o antidepresivos.

Además sirven también como productos intermedios para la preparación de medicamentos.

Las 4-aza-tioxantonas empleadas como substancias de partida, de la fórmula II, son compuestos nuevos. Se obtienen, si R_1 significa hidrógeno, condensando ácido 2-cloro-nicotínico con un tiofenol, sustituido en la posición p por halógeno o un grupo de alquilo bajo, al derivado 3-carboxi-piridil-(2)-fenilsulfúrico y ciclizando éste a continuación mediante calentamiento con ácido polifosfórico al correspondiente derivado de 4-aza-tioxantona.

Los productos de partida de la fórmula II, donde R_1 significa un grupo de alquilo bajo, se pueden obtener convenientemente, condensando una 2-halógeno-3-ciano-piridina sustituida en la posición 6 por grupos de alquilo bajo, por ejemplo 2-cloro-3-ciano-6-metilo-piridina, con un alcalitiofenolato sustituido en la posición p por halógeno o por grupos de alquilo bajo, a temperatura más elevada, hidrolizando el derivado 3-ciano-piridilo-(2)-fenilsulfúrico obtenido al derivado de 3-carboxi, y a continuación, como queda arriba descrito, ciclizando con ácido polifosfórico.

En los ejemplos siguientes, que explican

292700



1963

la ejecución del procedimiento, pero que en ningún caso limitan en alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados Celsius y están sin corregir.



EJEMPLO 1

292760

a) 7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')] -aza-tio--
zanthidrol

- 2,43 g. de virutas de magnesio activadas con yodo
5. se cubren con 10 cm³. de tetrahidrofurano y se -
mezcla con 0,3 cm³. de bromuro etilénico con lo -
que se pone en marcha la reacción. Seguidamente
se gotea la solución de 14,7 g. (0,11 mol.) de 1-
metilo-4-cloro-piperidina en 25 cm³. de tetrahidro
10. furano abs. a una velocidad tal que la mezcla de -
reacción hierva continuamente. A continuación se
calienta aún durante 1 - 2 horas hasta que el mag-
nesio se haya disuelto en su mayor parte, se enfría
y a 20 - 25° se agrega en porciones 12,4 g (0,05 -
15. mol.) de 7-cloro-4-aza-tioxantona. Después de agi-
tar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se
vierte la mezcla de reacción sobre 300 cm³. de so-
lución de cloruro amónico al 10 % y se agita con -
cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato
20. de magnesio y evaporar el disolvente se recristali-
za el residuo en acetona. P.F. 225-226°.

b) 7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilideno-(4')] -4-aza-
tioxanteno.

- 10 g. de 7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')] -4-
25. aza-tioxanthidrol se calientan en una mezcla de 25
cm³. de agua y 75 cm³ de ácido sulfúrico concentra-
do durante 20 minutos a 140°. Después se vierte so-
bre 500 cm³. de agua de hielo, la solución se alcali-
niza con sosa caústica al 50 % y se agita con clo-
30. ruro metilénico. Después de secar sobre carbonato



potásico y evaporar el disolvente se recristaliza el residuo en acetona. P.F. 150-152°.

La 7-cloro-4-aza-tioxantona empleada como substancia de partida se obtiene como sigue:

5. 78 g. (0,5 mol.) de ácido 2-cloro-nicotínico y 145 g (1 mol.) de p-clorotiofenol se calientan durante 3 horas a 170°. Después se enfría y el producto de reacción cristalino se agita con 500 cm³. de éter y 1000 cm³. de solución de carbonato ácido de sodio, saturado hasta que todo se haya disuelto. La capa etérica se separa entonces y nuevamente se agita con solución de carbonato ácido de sodio. Los extractos acuosos reunidos se ajustan con ácido acético a un pH de 5. La substancia precipitada, el sulfuro 3-carboxi-piridil-(2)-p-clorofenílico se filtra, se seca y se recristaliza de metanol. P.F. 216-217°.
15. 35 g. de sulfuro 3-carboxi-piridil-(2)-p-clorofenílico se calientan con 350 g. de ácido polifosfórico durante una hora a 150°, después 2 horas a 180°. Una vez enfriada a unos 100° se deja fluir la mezcla de reacción, agitando bien, en 1500 cm³. de agua. La substancia precipitada se filtra, después se agita durante 10 minutos con 200 cm³. de sosa cáustica al 10%, nuevamente se filtra, se lava bien con agua, se seca y se recristaliza de ácido acético glacial. La 7-cloro-4-aza-tioxantona funde a 194-195°.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2

30. a) 7-bromo-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')]4-aza-tio

292760



xanthidrol

5. Este compuesto se obtiene en forma análoga al ejemplo 1,a) mediante tratamiento según Grignard de 1-metilo-4-cloro-piperidina, reacción con 7-bromo-4-aza-tioxantona y ulterior hidrólisis. P.F. 227-237² (descomp.) de etanol.

b) 7-bromo-9-[1'-metilo-piperidilideno-(4')]-4-azatioxanteno

10. La obtención se logra mediante disociación de agua de tioxanthidrol análogo al ejemplo 1,b). P.F. 166-168² de acetona.

15. La substancia que se libera, la 7-bromo-4-aza-tioxantona del P.F. 190-193² de ácido acético glacial, se obtiene en forma análoga a la substancia de partida del ejemplo 1 condensando ácido 2-cloro-nicotínico con -bromotiofenol y ciclizando el sulfuro 3-carboxi-piridilo-(2)-p-bromofenílico obtenido (P.F. 220-221² de metanol) con ácido polifosfórico.

20. EJEMPLO 3

a) 7-metilo-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')]-4-azatioxanthidrol.

25. Este compuesto se obtiene en forma análoga al ejemplo 1,a) mediante tratamiento seg. Grignard de 1-metilo-4-cloro-piperidina, reacción con 7-metilo-4-aza-tioxantona y ulterior hidrólisis. P.F. 185-186² de etanol.

b) 7-metilo-9-[1'-metilo-piperidilideno-(4')]-4-azatioxanteno.

30. La obtención se logra mediante disociación de agua



del tioxanthidrol análogo al ejemplo 1,b). P.F.130 -132^o de hexano.

5. La substancia de partida empleada, la 7-metilo-4-aza-tioxantona del P.F. 153-154^o de acetona, se obtiene análogo a como descrito en el ejemplo 1 para la 7-cloro-4-aza-tioxatona, condensando ácido -2cloronicotínico con tiofenol -p-metílico y ciclizando con ácido polifosfórico el 3-carboxi-piridil-(2)-p-metilo-fenilsulfuro obtenido (P.F. 217-218^o de etanol).

EJEMPLO 4

a) 3-metilo-7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')] - 4-aza-tioxanthidrol

15. Este compuesto se obtiene en forma análoga al ejemplo 1,a) mediante tratamiento según Grignard de 1-metilo-4-cloro-piperidina, reacción con 3-metilo-7-cloro-4-aza-tioxantona y ulterior hidrólisis. P. F. 208-210^o de acetona.

20. b) 3-metilo-7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilideno-(4')] - 4-aza-tioxanteno.

La obtención se logra mediante disociación de agua de 3-metilo-7-cloro-9-[1'-metilo-piperidilo-(4')] - 4-aza-tioxanthidrol análogo al ejemplo 1,b). P.F. 155-156^o de acetona.

25. La substancia de partida empleada, el 3-metilo-7-cloro-4-aza-tiozanteno, se obtiene como sigue:

30. 19 g. de 2-cloro-3-ciano-6-metilo-piridina, 23 g. de p-cloro-tiofenol-sódio y 160 cm³. de dioxano abs. se calientan al reflujo durante 20 -



horas. La sal precipitada se filtra entonces y la solución dioxánica se evapora a una presión de 15 mm Hg. La solución del residuo en cloruro metilénico se agita entonces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. A continuación se recristaliza de acetona el residuo, - el 3-ciano-6-metilo-piridilo -(2)-p-cloro-fenil-sulfuro. P.F. 135-136º.

28 g. del sulfuro obtenido se calientan con una mezcla de 125 cm³. de agua y 125 cm³ de ácido sulfúrico conc. durante 16 horas a 140º. Después se vierte la solución de reacción en 1500 cm³. de agua, la substancia precipitada se filtra y a continuación se disuelve, calentando, en sosa caústica al 5 %.

Entonces se filtra la solución y con ácido acético se gradua a un pH de 5.

La substancia precipitada se filtra y se seca. El 3-carboxi-6-metilo-piridilo-(2)-cloro-fenilsulfuro funde a 212-213º.

La ulterior ciclización a 3-metilo-7-cloro-4-aza-tioxantona se efectua con ácido fosfórico como descrito en el ejemplo 1. P.F. 235-236º de ácido acético glacial.

25. EJEMPLO 5

a) 7-cloro-9-(3'-dimetilamino-propilo)-4-aza-tioxanthidrol

Este compuesto se obtiene en forma análoga al ejemplo 1,a) mediante tratamiento según Griagnard de cloruro 3-dimetilamono-propílico, reacción con

292700



7-cloro-4-azatioxantona y ulterior hidrólisis. P. F. 175-177° de éster etílico del ácido acético.

b) 7-cloro-9-(3'-dimetilamino-propilideno)-4-azatiocanteno.

5. 12 g. de 7-cloro-9-(3'-dimetilamino-propilo)-4-azatioxanthidrol se calientan al reflujo durante 1 hora con 120 cm³. de ácido acético glacial y 48 cm³. de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se evapora la mezcla de reacción bajo una presión de 15 mm. Hg. el residuo se agita con sosa caústica diluida y cloruro metilénico, la fase orgánica se seca sobre carbonato potásico y se evapora. La base aceitosa residual (9,1 g.) se disuelve en 20 cm³. de etanol y se mezcla con la cantidad calculada de ácido fumárico para la obtención de un fumarato neutro. La solución obtenida mediante ligero calentamiento se enfría y se mezcla con éter con lo que cristaliza la mezcla de los fumaratos cis-transisómeros. El fumarato neutro del isómero A, presente en mayor cantidad, se obtiene puro después de recrystalizar dos veces de metanol. La sal neutra funde a 179-181° (descomp.)
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6

- a) 7-metilo-9-(3'-dimetilamino-propilo)-4-azatioxanthidrol
- 25.

Este compuesto se obtiene en forma análoga al ejemplo 1, a) mediante tratamiento según Griegnard de cloruro 3-dimetilamino-propílico, reacción con 7-metil-4-aza-tioxantona y ulterior hidrólisis. P.F. 172-

30. 174° de acetona.



174º de acetona. **292700**

b) 7-metilo-9-(3'-dimetilamino-propilideno)-4-azaxanteno

- La disociación de agua del tioxanthidrol se efectúa análogo a como descrito en el ejemplo 5,a). La base obtenida se transforma en el fumarato ácido - cristalizando de etanol/éter la mezcla de los fumarato ácido cristalizando de etanol/éter la mezcla de los fumaratos cis-trans-isómeros. El fumarato ácido del isómero A se obtiene en forma pura después de recristalizar tres veces de metanol. La sal ácida funde de 195-196º (descomp.).

N O T A

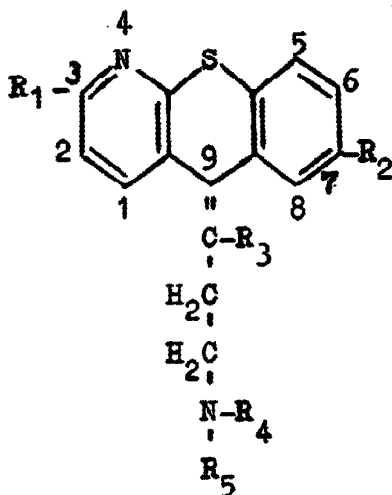
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 23 de Octubre de 1.962, bajo el número 12411/62, 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 ser. Certificado de Adición por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 272.728, CONCEDIDA EL 17 DE MAYO DE 1.962, POR: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-AZA-TIAXANTENO"; caracterizandose por

lo siguiente:

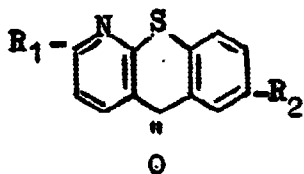
292700²



- 1ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 272.728, concedida el 17 de Mayo de 1962, por: "Procedimiento de obtención de derivados de 4-aza-tioxanteno", para la obtención, especialmente, de nuevos derivados 4-aza-tioxanténicos y sus sales de adición de ácido, de fórmula general I
- 5.



- donde R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo bajo y R₂ un átomo de halógeno o un grupo de alquilo bajo, R₃ un átomo de hidrógeno y R₄ y R₅, cada uno, un grupo de alquilo bajo, ó R₅ un grupo de alquilo bajo y R₄ junto con R₃ significa el grupo etilénico, caracterizado, porque
- 10.
15. una 4-aza-tioxantona de fórmula general II,

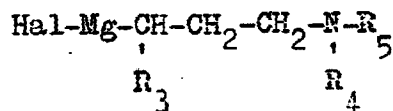


292700

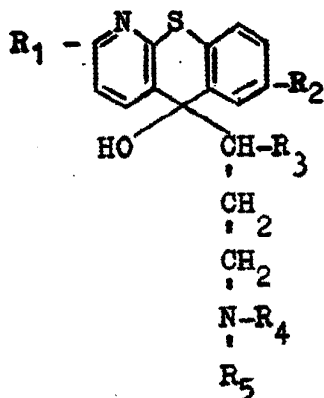


1900

donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto magnésico-orgánico de fórmula general III

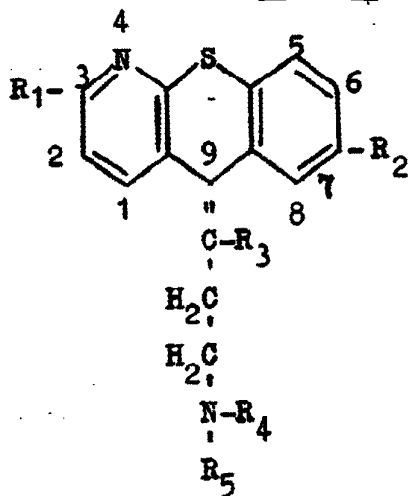


5. donde R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado arriba - indicado y Hal cloro, bromo o yodo, el producto de reacción se hidroliza al derivado de 4-azaxantiohidrol de fórmula general IV



este se trata a continuación con medios disociados de agua y el compuesto obtenido de la fórmula general I,

292760



en caso deseado, se transforma en sus sales de -
adición y éstas, en caso deseado, en sus formas
estereoisómeras.

2.- "Mejoras introducidas en el objeto
5. de la patente principal nº 272.728, concedida el
17 de Mayo de 1.962, por: "Procedimiento de obten-
ción de derivados de 4-aza-tioxanteno"; tal y có-
mo queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

10. Esta Memoria consta de DIECISIETE hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

S. ACEBO, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODER

22 OCT. 1963