

310242



*Memoria Descriptiva*

*sobre*

Procedimiento para la obtención de derivados del  
dioxanteno.

=====

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

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados tio-  
xanténicos de fórmula general I, donde  $R_1$  significa  
cloro o bromo y  $R_2$  un radical alquilo inferior con 1-4  
5. átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido. De

3:0242

8



5. acuerdo con la presente invención se obtienen los nuevos compuestos de fórmula general I, si un derivado tioxante-nico de fórmula general II, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado, se oxidan en solución con un peryo dato de metal alcalino, y los compuestos así obtenidos, de fórmula general I en caso dado se transforman en forma conocida en sus sales de adición de ácido.

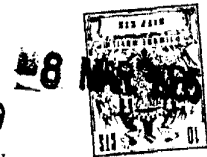
El procedimiento según la presente invención se puede realizar como sigue:

10. Una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula general II se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, p. ej. en un alcohol alifático inferior, tal como metanol, etanol o isopropanol y a esta solución se gottea, a una temperatura entre 0 y 20° C, una solución acuosa de un peryodato de metal alcalino, p. ej. peryodato sódico o potásico. Pero también se puede proceder disolviendo los compuestos de fórmula general II en una solución -- acuoso-alcohólica de un ácido inorgánico y gottearlo la solución acuosa de un peryodato de metal alcalino. La mezcla de reacción se sigue agitando a continuación durante algunas horas y el disolvente orgánico se destila en vacío. El residuo acuoso se pone alcalino, p. ej. mediante adición de una solución acuosa de amoníaco y la base precipitada se recibe en un disolvente no miscible con agua, p. ej. cloroformo. El producto final deseado se puede aislar de esta solución orgánica según métodos en si ya conocidos, p. ej. recristalización o cromatografía, limpiar y, en caso dado, transformar mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos en una sal de adición de ácido.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Los compuestos de la fórmula general II, em -



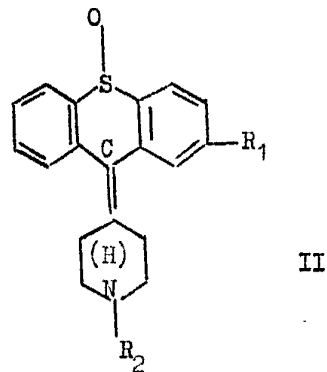
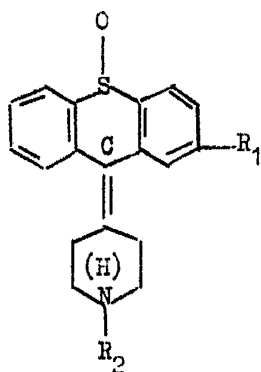
pleados como materiales de partida, se pueden obtener por reacción de 2-cloro-ó 2-bromo-tioxantona-(9) con el compuesto Grignard de una 1-alquil-4-halógeno-piperidina con 1-4 átomos de carbono en el resto alquílico, donde halógeno significa cloro, bromo o yodo, en un disolvente orgánico adecuado, p. ej. tetrahidrofurano, ulterior hidrólisis y disociación de agua (p. ej. mediante calentamiento con ácidos inorgánicos concentrados).

- 5.
- 10. Los derivados de tioxanteno obtenidos según la presente invención, de fórmula general I, son compuestos básicos y cristalinos a temperatura ambiente, que con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables, cristalizadas a temperatura ambiente. Tales sales son p. ej. los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, fumaratos maleinatos, malatos, acetatos o tartratos.
- 15. Los compuestos que se obtienen según la presente invención, así como sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos de aplicación terapéutica, desarrollan un efecto muy fuertemente antihistamínico. Adicionalmente tiene un efecto anticolinérgico y bronquio-dilatador muy destacado. Especialmente llama la atención que los compuestos son antagónicos a los efectos de la Triptamina. Debido a esta última propiedad, así como también debido al destacado efecto anticolinérgico y bronquiodilatador, se diferencian los
- 20. compuestos de los antihistamínicos clásicos. Gracias a estas propiedades farmacológicas se deberán emplear los compuestos para la terapia de distintas alérgias, asma bronquiales pero también para distintas enfermedades psíquicas y enfermedades reumático-inflamables. Los
- 25. compuestos se pueden emplear como medicamentos sólo o en
- 30.



- formas medicamentosas correspondientes para administración enteral o parental. Para la preparación de medicamentos adecuados se mezclan éstos con materiales auxiliares farmacológicamente indiferentes, orgánicos o inorgánicos. Como materiales auxiliares se emplean p. ej. para las tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido estearínico etc; para preparados inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares; para supositorios: aceites naturales o endurecidos y ceras y otros más. Además, los preparados pueden contener medios de conservación adecuados, medios de estabilización, humectadores, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes, etc.
- 5.
- 10.

15. En los siguientes ejemplos, que explican la ejecución del procedimiento, pero que en ningún caso limitan la invención, se indican todas las temperaturas en centígrados y están corregidas. Las dosis a administrar diariamente del compuesto de la fórmula I deberá ser entre 2 y 3 mg.



310242



Ejemplo 1:

2-cloro-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido

5. A una solución de 3,5 g de 2-cloro-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno (P.f. 113° - 115°) en 0,8 cm<sup>3</sup> de solución de ácido clorhídrico concentrado y 70 cm<sup>3</sup> de metanol se gotean, agitando, a +5°, en el plazo de 45 minutos, una solución de 2,4 g de peryodato sódico en 20 cm<sup>3</sup> de agua. Para completar la reacción se agita la mezcla durante dos horas a +5° y a continuación durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de
10. reacción se concentra por evaporación en vacío hasta que ya no destile ningún metanol más. La solución concentrada por evaporación se mezcla con 15 cm<sup>3</sup> de solución 3-n de amoníaco hasta que la reacción sea fenoltaleino-alcalina y la base precipitada se extrae con
15. 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de extraer la capa cloroformica mediante lavado con 20 cm<sup>3</sup> de agua y después de secar sobre carbonato potásico se concentra la solución por evaporación. Recristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada una de 30 cm<sup>3</sup> de acetona,
20. se obtiene el 2-cloro-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido puro del P.f. 169° - 171°.

Ejemplo 2:

2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido

a) 2-bromo-9-hidroxi-9-(1-metil-piperidil-4)-tioxanteno

25. A una solución de Grignard de 3,76 g de virutas de magnesio y 20,6 g 1-metil-4-cloropiperidina (P.e. 53°/15 mm.) en 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se introducen a 50° de temperatura interior durante una hora, en porciones, un total de 30,0 g de 2-bromotioxantona-(9)
30. (P.f. 166° - 167°) y a continuación se deja reaccionar



durante una hora a 65° de temperatura del baño. Después de enfriar se introduce y agita la mezcla de reacción en una mezcla de 30 g de cloruro amónico, 120 cm<sup>3</sup> de agua y 120 g de hielo. Después de 15 horas se filtra

5. la substancia precipitada en forma cristalina, se seca y se recristaliza dos veces, cada una de 100 cm<sup>3</sup> de éster acético. El 2-bromo-9-hidroxi-9-(1-metil-piperidil-4)-tioxanteno puro obtenido tiene el P.f. 228°-230°.

b) 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno

10. 29,8 g de 2-bromo-9-hidroxi-9-(1-metil-piperidil-4)-tioxanteno, 140 cm<sup>3</sup> de solución de ácido clorhídrico concentrado y 75 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico se hierven juntos al reflujo durante dos horas a 110° de temperatura del baño. Después se concentra la mezcla

15. de reacción en vacío, por evaporación, se mezcla con 100 cm<sup>3</sup> de agua, se pone fenoltateino-alcalino con unos 50 cm<sup>3</sup> de solución amoniac concentrada y la base precipitada se extrae con 150 cm<sup>3</sup> de cloroformo.

20. Después de lavar la solución clorofórmica con 50 cm<sup>3</sup> de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra por evaporación. Recristalizando dos veces al residuo de evaporación, cada una de 150 cm<sup>3</sup> de acetona, se obtiene el 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno puro del P.f. 125-127°.

25. c) 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido

30. A una solución de 10,0 g de 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno en 2,4 cm<sup>3</sup> de solución de ácido clorhídrico concentrada y 440 cm<sup>3</sup> de metanol se gotea agitando, a +5°, en el plazo de 45 minutos, una solución de 6,03 g de peryodato sódico en 60 cm<sup>3</sup>



- de agua . Para completar la reacción se agita la mezcla durante 2 horas a + 5° y a continuación durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra entonces por evaporación en vacío, hasta que
5. no destile más metanol. La solución evaporada se mezcla con 45 cm<sup>3</sup> de solución de amoníaco 3-n hasta que la reacción sea fenolftaleino-alcalina, y la base precipitada se extrae con 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de lavar la capa cloroformica con 50 cm<sup>3</sup> de agua y --
10. después de secar sobre carbonato potásico se concentra la solución por evaporación. Cristalizando dos veces el residuo de evaporación, cada una de 180 cm<sup>3</sup> de etanol, se obtiene el 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tiooxanteno-10-óxido puro, que contiene media molécula de agua de cristalización, del P.f. 207-210°.
- 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 el invento se refiere a unas solicitudes de Patentes presentadas en --
20. Suiza con fechas 9 de marzo de 1.964, n° 3.002/64, y
25. 28 de enero de 1.965 n° 1.200/65; acogiéndose 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 sobre:
30. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL TIO-



XANTENO"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1°.- Procedimiento para la obtención de derivados del tioxanteno, basicamente sustituidos, de fórmula general I, donde  $R_1$  significa cloro o bromo y  $R_2$  un radical alquilo inferior con 1-4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido caracterizado, porque los derivados tioxanténicos de fórmula general II, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba, se oxidan en solución con un peryodato de metal alcalino y los
10. compuestos así obtenidos, de fórmula general I, en caso dado, en forma en si conocida, se transforman en sus sales de adición de ácido.

15. 2°.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado, porque el 2-cloro-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido se obtiene por oxidación de 2-cloro-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno.

20. 3°.-Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque el 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno-10-óxido se obtiene por oxidación de 2-bromo-9-(1-metil-piperidilideno-4)-tioxanteno.

4°.- "Procedimiento para la obtención de derivados del tioxanteno" tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
SANDOZ, A.C.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

310242



1.937

