

PATENTE DE INVENCION

Case 2377/II/B

37/KU/MK



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
derivados del tioxanteno".

338864

==.==.==.==.==.==.==.==

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

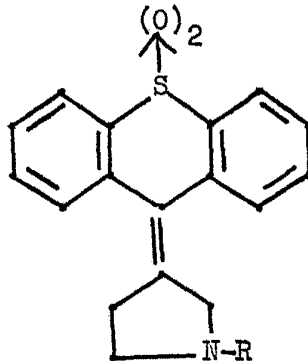
==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos
compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para su
producción.

La presente invención proporciona compuestos de
5. fórmula general I,



5.



338864

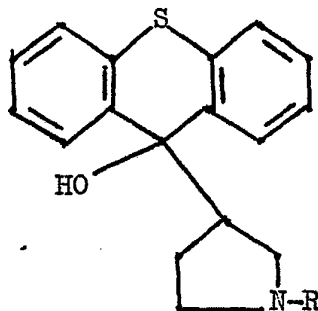
I

10.

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula general II,

15.



II

20.

25.

en la que R tiene el significado arriba indicado, en solución fuertemente ácida con peróxido de hidrógeno o con un perácido orgánico, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

30.

Se añade ácido sulfúrico concentrado a aproximadamente 0°C a una solución del compuesto de fórmula general II, que se ha de oxidar, por ejemplo en ácido



338864

- ácético glacial. Se añade por gotas a esta solución a aproximadamente 0° a 65°C , preferentemente a aproximadamente 0° a 10°C , una solución de peróxido de hidrógeno al aproximadamente 35 %. Se agita la mezcla de la reacción a aproximadamente 20° a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a varias horas para completar la oxidación. Seguidamente se diluye la mezcla de la reacción con agua y se alcaliniza, por ejemplo con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o amoníaco, y se extrae la base precipitada con un disolvente orgánico no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico. Después de secar el extracto y de evaporar el disolvente, puede cristalizarse la base como tal y/o convertirse en una sal adecuada con un ácido orgánico o inorgánico.
- 5.
- 10.
- 15.

La oxidación de los compuestos de fórmula general II tiene lugar con una separación simultánea de agua, de modo que el producto final desecado se obtiene en una sola etapa.

- 20.
- Los compuestos de fórmula general I son compuestos básicos que son cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos que pueden usarse para la formación de sales de adición de ácido: ácido fumárico, maleico, tartárico, metanosulfónico, clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico.
- 25.

- Los compuestos del invento se caracterizan por un fuerte efecto que es típico de los antideprimentes y que, en ensayos efectuados con animales, se manifiesta
- 30.

338864



inter alia por una inhibición de los síntomas vegetati-
vos y motores producidos por la reserpina o la tetra-
benacina, una potenciación del efecto de la noradrena-
lina y ciertos efectos sedantes y anticolinérgicos. La
5. toxicidad de los compuestos del invento es baja.

El uso de los compuestos del invento está in-
dicado en el tratamiento de desórdenes neuróticos y
psicóticos, especialmente condiciones de depresión, y
en el tratamiento de desórdenes psicósomáticos.

10. Los compuestos I pueden usarse como productos
farmacéuticos por sí mismos o en la forma de preparacio-
nes medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo
en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir
preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los com-
15. puestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean
inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes
son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y
ácido esteárico;

20. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina
y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecua-
dos agentes de conservación, estabilización y humecta-
ción, facilitadores de la solución, substancias edulco-
25. rantes y colorantes y aromatizantes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas
las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y
son sin corregir.

30. EJEMPLO 1: 9-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-tioxanteno-
10,10-dióxido.

338864



- Se añaden a 0° 25,4 g de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 16,5 g de 9-(1-metil-3-pirrolidinil)-9-hidroxi-tioxanteno en 120 cc de ácido acético glacial. Se añaden por gotas a esta solución a 0° a
5. 10° 12,0 g de una solución al 35 % de peróxido de hidrógeno, que ha sido estabilizada con unas cuantas gotas de ácido acético glacial. Seguidamente se agita la mezcla de la reacción durante una hora sin calentamiento, con lo cual la temperatura sube a aproximadamente 35°,
10. y luego durante una hora a 100°. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción enfriada en 700 cc de agua helada, se alcaliniza la solución acuosa clara con hidróxido sódico al 30 % y se recoge la base precipitada en cloruro metilénico. Se disuelve en etanol la base obtenida después de secar la solución de cloruro metilénico sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente y se añade la cantidad calculada de cloruro de hidrógeno en etanol. Se separa por filtración el clorhidrato de
15. 9-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-tioxanteno-10,10-dióxido que cristaliza después de la adición de éter y se re
20. cristaliza de etanol; P.F. 257-259° (descomp.).

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica,
25. 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 corresponde a una
30. solicitud de Patente presentada en Suiza con los números 5 056/66 de 6 de abril de 1966, acogiéndose por lo tanto



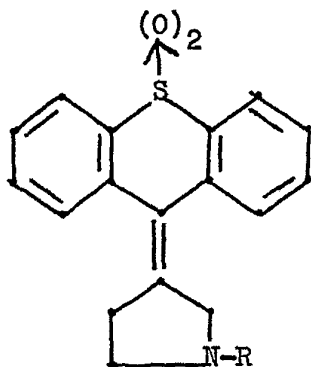
338864

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 Invencción por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL TIOXANTENO", caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la producción de derivados del tioxanteno de fórmula I,

10.

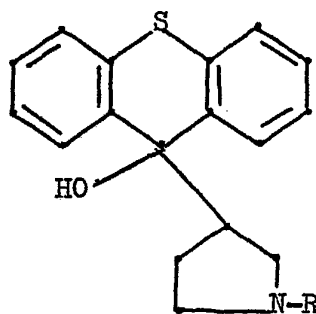


I.

15.

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se oxida, con separación simultanea de agua, un compuesto de fórmula II,

20.



II

25.

en la que R tiene el significado arriba indicado.

30.

2.- "Procedimiento para la producción de derivados del tioxanteno", tal y como queda substancialmente

338864



descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una solca cara.

Madrid, 4 ABR. 1967

SANDOZ, A. G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
D. F. Hernández Ruiz