

343527

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 2377/II. 37/KU/MK.

28 JUL



343527

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados del Tioxanteno".

=====

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

=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos derivados del Tioxanteno y con un procedimiento para su producción.

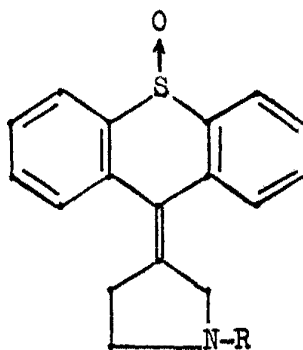
La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I,

5.

343527



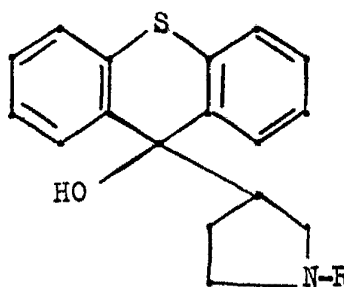
28 JUL 1911



I

en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula general II,



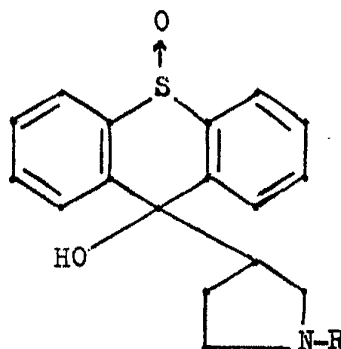
II

10. en la que R tiene el significado arriba indicado, en solución neutra o ligeramente ácida con una sal de metal alcalino o alcalinoterreo del ácido peryó-

343527 - 3 435298 JUN 1951



dico o con una cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico, a 0° a 50°C, y se separa el agua de los productos de oxidación de fórmula general III,



III

5. en la que R tiene el significado arriba indicado, obtenidos de los compuestos correspondientes de fórmula general II, 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:
10. Se añade por gotas a aproximadamente 0°C una solución diluida acuosa de metaperyodato de metal alcalino o alcalinoterreo a una solución de una sal de un compuesto de fórmula general II en un alcohol inferior, por ejemplo metanol, mientras se
15. agita, y se sigue agitando la mezcla de la reacción a 0° a 30°C durante aproximadamente 2 horas. Después de separar las sales inorgánicas precipitadas por filtración, se evapora el disolvente, se recoge el
20. residuo en agua y se alcaliniza la solución acuosa

343527

28



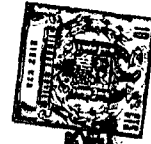
- del residuo. Se extraen los compuestos resultantes de fórmula general III, con un disolvente orgánico no mezclable con agua, preferentemente cloruro metilénico, y se aislan y purifican, en forma de por sí conocida, separando a continuación el agua del compuesto resultante de fórmula general III, mediante tratamiento con ácidos fuertes, por ejemplo, ácido fosfórico o sulfúrico, con anhídridos de ácido o con cloruros de ácido, opcionalmente con calentamiento, para obtener los compuestos de fórmula general I que se aislan y purifican, y luego se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos.
- 5.
- 10.

- La oxidación también puede efectuarse con una cantidad estequiométrica de un perácido orgánico, por ejemplo ácido perbenzoico, ácido peracético o ácido perftálico, o con peróxidos de hidrógeno, en lugar de una solución acuosa de metaperyodato de metal alcalino o alcalinoterreo.
- 15.

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

- El compuesto de fórmula general II usado como material inicial es conocido o puede producirse en forma de por sí conocida.
- 30.

- - 5 - -
343527



28 JUL 1961

Los compuestos de fórmula general I y sus

sales de adición de ácido se caracterizan por un fuerte efecto que es típico de los antideprimentes y que en ensayos efectuados con animales se manifiesta inter alia

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

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

- Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
- 15.
- 20.

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
25. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

- Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edul
- 30.

343527²



corantes y colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

5. En el siguiente. Ejemplo: no limitativo. todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 9-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-tioxanteno-10-óxido.

10. a) 9-(1-metil-3-pirrolidinil)-9-hidroxi-tioxanteno-10-óxido.

Se añaden por gotas 3,4 cc de ácido clorhídrico 5 normal y luego una solución de 4,04 g de metaperyodato sódico en 35 cc de agua a una solución de 5,0 g de 9-(1-metil-3-pirrolidinil)-9-hidroxi-tioxanteno en 100 cc de metanol a 5°. Se agita a 5° durante otras 2 horas y se reduce el volúmen mediante evaporación en un vacío. Se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con una solución de

20. hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en cloruro metilénico. Se recristaliza el residuo obtenido después de secar sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente, primero de una mezcla de acetona y etanol y luego de isopropanol. El 9-(1-metil-3-pirrolidinil)-9-hidroxi-tioxanteno-10-óxido tiene un P.F. de 164,5 - 165,5°.

25. b) 9-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-tioxanteno-10-óxido.

30. Se calientan hasta 100° 3,0 g de 9-(1-metil-3-pirrolidinil)-9-hidroxi-tioxanteno-10-óxido con

343527



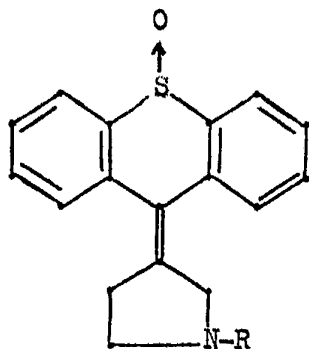
- 30 cc de ácido fosfórico al 85 % durante una hora. Luego se alcaliniza la mezcla a una temperatura por debajo de 30° con una solución de potasa cáustica y se extrae con éter. Se recristaliza el residuo obtenido después de secar sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente, varias veces, de acetona. El
5. 9-(1-metil-3-pirrolidinilideno)-tioxanteno-10-óxido tiene un P.F. de 162 - 164°.

- N O T A -

10. 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
15. corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el número 5.055/66 de 6 de abril de 1966, y 941/67 de 23 de enero de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios
20. Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL TIOXANTENO", caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

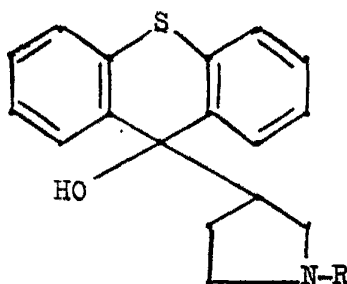
1a.- "Procedimiento para la producción de derivados del Tioxanteno" de fórmula I,

343527



I

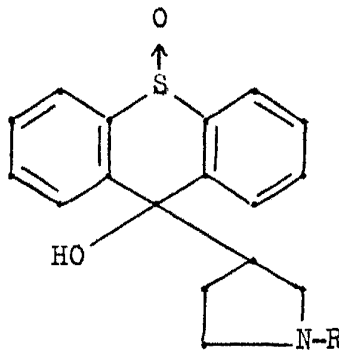
en la que R significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula II,



II

5. en la que R tiene el significado arriba indicado, en solución neutra o ligeramente ácida con una sal de metal alcalino o de metal de tierra alcalina del ácido peryódico o con una cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico a 0 a 50°C, y se separa el agua de los productos de oxidación de fórmula III,
- 10.

- 9 -
343527



III

en la que R tiene el significado arriba indicado.

2a.- "Procedimiento para la producción de derivados del Tioxanteno", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

Madrid 28 JUL 1967
SANDOZ. A.G.,

J. GOMEZ ARCEO Y MODOY
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz