



421098

P.- 56.010

Ld 10-022

F.C.- 9-2-76

<p>CO 7 D</p>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de KEFALAS A/S

entidad danesa

con domicilio en 7-9 Ottiliavej, 2500 Copenhagen-Valby,
Dinamarca.

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIAXANTENOS
FLUOR-SUBSTITUIDOS"
(Clase Internacional CO7d)



1421098

5 El presente invento se refiere a un método para la preparación de nuevos derivados de tiazanteno sustituidos por flúor que tienen propiedades neurolépticas acusadas y un grado relativamente bajo de efectos secundarios indeseados.

10 En el pasado, se han encontrado ciertos fármacos que tienen una estructura tricíclica útiles en el tratamiento de desórdenes psicóticos graves, especialmente de tipo esquizofrénico. La mayor parte de estos derivados son derivados de fenotiazina que están sustituidos en la posición 2 de uno de los anillos de benceno y que tienen en un átomo de nitrógeno el anillo una cadena lateral de alcoholo sustituida con un grupo amino terciario en los átomos de carbono de la posición
15 tres del átomo de nitrógeno del anillo. El grupo amino terciario puede también formar parte de un sistema de anillo heterocíclico y tal sistema, especialmente, el sistema de anillo de piperazina, se encuentra presente en varios fármacos neurolépticos muy fuertes. También
20 los tioxantenos sustituidos en posiciones equivalentes con grupos similares y que tienen un enlace insaturado se han encontrado útiles en el tratamiento de la psicosis. Es un hecho bien conocido que las fenotiazinas o los tioxantenos monosustituidos provocan síntomas extra
25 piramidales graves en muchos pacientes, lo que hace que



421098

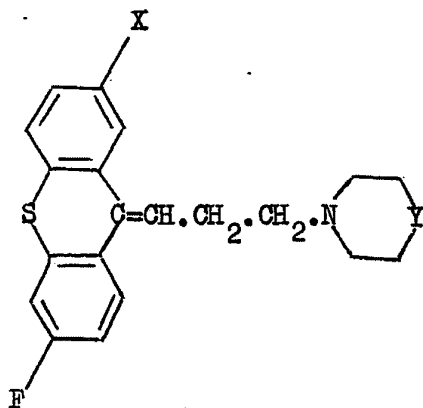
el tratamiento posterior sea difícil o imposible.

De acuerdo con el presente invento se ha en-
contrado ahora sorprendentemente que ciertos derivados
de tiaxanteno que están sustituidos en la posición 2
5 con grupos del tipo ordinario, en la posición 6 con
un átomo de flúor y, que contienen en la cadena later-
ral de alcoholideno un grupo piperazina o piperidina,
tienen propiedades neurolépticas del mismo nivel que
los neurolépticos de tiaxanteno conocidos pero un ni-
10 vel mucho más bajo de efectos farmacológicos asociados
con los síntomas extrapiramidales cuando se evalúan de
acuerdo con métodos de ensayos ya publicados fiables y
normalizados. Además, algunos de los compuestos susti-
tuidos por alcoholideno han mostrado que tienen un efec-
10 to mucho mayor cuando se administran a animales de en-
sayo en comparación con los compuestos que no tienen
átomos de flúor en la posición 6.

Los nuevos tiaxantenos de acuerdo con el pre-
sente invento pueden estar representados por la fórmu-
20 la general siguiente:

421098

5



I

10 en donde X es $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{SO}_2.\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e Y es $>\text{NH}$,
 $>\text{N}.\text{CH}_3$, $>\text{N}.\text{CH}_2.\text{CH}_2\text{OH}$, $>\text{N}.\text{CH}_2.\text{CH}_2\text{OAc}$, $>\text{CH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2\text{OH}$
 ó $>\text{CH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2\text{OAc}$, en donde $-\text{Ac}$ es un radical acilo de
 un ácido carboxílico alifático que tiene 1 a 17 átomos
 de carbono inclusive.

15 Los compuestos preferidos de este invento son
 los de la fórmula I en la cual X es $-\text{CF}_3$.

El invento también incluye sales farmacéuti-
 camente aceptables de las bases anteriormente defini-
 das formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tó-
 20 xicos. Tales sales se preparan fácilmente por métodos
 conocidos en la técnica. La base se hace reaccionar con
 la cantidad calculada del ácido orgánico o inorgánico
 en un disolvente miscible acuoso, tal como acetona o
 etanol, con aislamiento de la sal por concentración y
 25 enfriamiento o un exceso del ácido en un disolvente in

421098

miscible acuoso, tal como éter etílico o cloroformo, con la separación directa de la sal deseada. Ejemplos de tales sales orgánicas son las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, embónico, succínico, bis-metilen-salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, manósélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Ejemplos de tales sales inorgánicas son las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Naturalmente, estas sales pueden también prepararse por el método clásico de la doble descomposición de las sales apropiadas que es bien conocido en la técnica. Los compuestos de la fórmula I y las sales por adición de ácido no tóxicas de los mismos pueden administrarse tanto por vía oral como parenteral, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

De acuerdo con el método del invento los tiaxantenos de la fórmula I se preparan por; reacción de un compuesto de la fórmula:

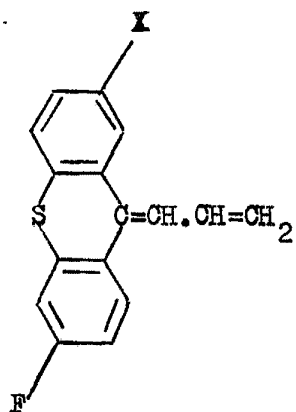
25

5-1-76

421098



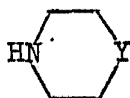
5



II

10

en donde X es como se ha definido anteriormente, con una amina de la fórmula:



15

20

25

en donde Y es como se ha definido anteriormente, a temperatura elevada y de preferencia con un exceso de la amina presente, y aislamiento del compuesto de fórmula I en forma de la base libre o una de sus sales por adición de ácido no tóxicas, y, si se desea, esterificación de cualquier grupo hidroxilo presente con un derivado reactivo de un ácido carboxílico alifático que tenga 1-17 átomos de carbono inclusive, y, si se desea, separar los isómeros individuales del mismo de manera usual, tal como cristalización fraccional.



421098

El método se encuentra descrito en la Patente de Estados Unidos N° 3.116.291, en donde también se encuentra descrita la preparación de los materiales de partida similares a los compuestos de fórmula II.

5 La reacción se lleva a cabo de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla.

Cuando se preparan ésteres de los compuestos de fórmula I, que tienen un grupo hidroxilo, es decir, cuando Y es $\text{N.CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ó $\text{>CH.CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ el agente de esterificación es ventajosamente un haluro de ácido del ácido en cuestión o un anhídrido. Como ácidos pueden mencionarse el ácido acético, el ácido pro-
10 piónico, el ácido butírico, el ácido valérico, el ácido enántico, el ácido decanoico, y el ácido palmítico.
15 Igualmente pueden emplearse, sin embargo, otros ácidos.

Los compuestos de la fórmula I se obtienen generalmente en forma de una mezcla de los isómeros geométricos. Principalmente los isómeros individuales tienen los efectos deseados en un grado diferente. Por
20 consiguiente, preferiblemente, los isómeros individuales se separan de acuerdo con el invento de una manera usual, tal como por cristalización fraccionada de una mezcla de las bases o una sal por adición de ácido apropiada.

25 Los materiales de partida de fórmula II, se

421098



5 pueden preparar convenientemente por métodos conocidos en la técnica para la preparación de tales compuestos, y se hace referencia a la patente de Estados Unidos Nº 3.116.291, en donde se describen con detalle los métodos adecuados para la preparación de los materia-
les de partida. Debe entenderse que los equivalentes y modificaciones químicos obvios del método del presen-
te invento evidentes para los expertos en la técnica caen dentro del alcance del presente invento.

10 Los materiales de partida de fórmula II, son compuestos nuevos y caen dentro del alcance del presen-
te invento.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar los métodos y los productos del presente invento, pero ha de entenderse que son solamente ilustrativos y no han de tomarse como limitativos.

Ejemplo 1. 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidro-
xietil)-piperazina-1-il)propilideno)-tia-
xanteno, sus isómeros, y sus diclorhidratos.

20 El material de partida, el 2-trifluorometil-
-6-flúor-9-(2-propenilideno)-tioxanteno, se preparó del siguiente modo:

25 104 gramos de 3-fluorotiofenol y 50 gramos de etanato de sodio se disolvieron en 500 mililitros de etanol del 99% después de lo cual se añadieron 165



421098

gramos de 5-trifluorometil-2-clorobenzonitrilo y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. Luego se añadieron 165 gramos de hidróxido de potasio y 30 mililitros de agua y el reflujo continuó durante 4 horas. La mezcla de reacción se disolvió en 4 litros de agua y la solución se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado, se filtró, y la torta del filtro se lavó y secó en un desecador. Rendimiento: 250 gramos de ácido 2-(3'-fluorofeniltio)-5-trifluorometilbenzoico.

En 1500 mililitros de ácido sulfúrico concentrado se disolvieron 250 gramos del ácido 2-(3-fluorofeniltio)-5-trifluorometilbenzoico, y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 65°C. Después de enfriamiento la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado. El precipitado se separó por filtración y se reprecipitó en acetona-amoniaco acuoso concentrado y se lavó. El precipitado fué disuelto en cloroformo, y la solución de cloroformo se secó sobre carbonato de potasio anhidro. Por evaporación del cloroformo se obtuvieron 101 gramos de 2-trifluorometil-6-fluorotioxantona.

P. de F. : 195,5-196,5°C.

Se agregaron 100 gramos de 2-trifluorometil-6-fluorotioxantona a una solución de Grignard compuesta por 80 gramos de bromuro de alilo y 95 gramos de vi



421098

ruta de magnesio en 500 mililitros de éter. Se reflu-
jó la mezcla durante 15 minutos y después de enfriar,
la mezcla de reacción se vertió a una solución de clo-
ruro de amonio. La fase de éter se separó, se extrajo
5 tres veces cada una con 200 mililitros de agua y se
evaporó en vacío. Se disolvió el residuo en 300 milili-
litros de benceno y se agregó una mezcla de 35 milili-
tros de anhídrido acético, 2 mililitros de cloruro de
acetilo y una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se
10 calentó la mezcla en un baño de vapor aproximadamente
65°C. hasta que comenzó la deshidratación y luego du-
rante 15 minutos más. Luego se vertió la mezcla sobre
hielo triturado, que se hizo alcalino con solución de
hidróxido de sodio y se extrajo con 500 mililitros de
15 éter. Se lavó la fase de éter tres veces cada una con
100 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de mag-
nesio anhidro y se evaporó en vacío. El residuo que era
un aceite amarillo que consistía en 2-trifluorometil-
-6-fluor-9-(2-propenilideno)-tioanteno algo impuro.
20 Rendimiento: 105 gramos.

Los 105 gramos de aceite amarillo se mezcla-
ron con 150 gramos de N-(2-hidroxietil)-piperazina y
se calentaron en un baño de vapor durante 20 horas. La
mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter. La fa-
25 se de éter se extrajo con ácido acético acuoso diluido,

421098

se separó la fase acuosa, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con éter. Se separó la fase de éter, se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron así 125 gramos de 2-trifluorometil-6-fluor-9-(4-(3-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-il)propilideno)-tioxanteno en forma de aceite amarillo. Consistía en una mezcla de los isómeros geométricos. El diclorhidrato puede obtenerse por precipitación de una solución en éter con cloruro de hidrógeno seco. Funde a 236-239° C.

Se recrystalizaron 15 gramos de esta mezcla de diclorhidratos dos veces con 200 mililitros de etanol al 99%, con lo cual se obtuvieron 5,5 gramos de la forma alfa más activa, en forma de cristales blancos que funden a 240-242°C.

Ejemplo 2. 2-Trifluorometil-6-fluor-9-(3-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil)propilideno)-tioxanteno, sus isómeros, sus oxalatos y clorhidratos.

Se calentaron 150 gramos de 2-trifluorometil-6-fluor-9-(2-propenilideno)-tioxanteno y 300 gramos de 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina a 90°C. durante 17 horas. Se vertió la mezcla en 2 litros de agua que se extrajo subsiguientemente con 2 litros de éter. Se separó la fase de éter, se lavó tres veces con 500 milili-

14 ENE 1976

421098

5 tros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó en vacío. El oxalato se precipitó y se recristalizó desde acetona. Rendimiento: 118 gramos de oxalato de 2-trifluormetil-6-fluor-9-(3-(4-(2-hidroxi-
-etil)-1-piperidil)propilideno)tiaxanteno en forma de una mezcla de isómeros que funden a 142-144°C.

10 El beta-isómero farmacológicamente inactivo se aisló en forma de su oxalato con 5 recristalizaciones desde 2-propanol:metanol (1:1) y funde a 150-153°C. Se aisló el alfa-isómero farmacológicamente activo por
15 ebullición de la mezcla de oxalatos con acetona. Por evaporación de la solución de acetona en vacío se obtuvo una mezcla que contenía aproximadamente 80% del isómero activo. Se precipitó la base con solución de
20 hidróxido de sodio diluido y se extrajo con 200 mililitros de éter, que se lavó tres veces, cada vez con 50 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó en vacío. Se disolvió el residuo en acetona y se precipitó con cloruro de hidrógeno seco en éter. El clorhidrato del alfa-isómero activo se
25 obtuvo en forma de una sustancia cristalina blanca que fundió a 166-168°C. El isómero inactivo puede convertirse en parte al isómero activo por ebullición con una solución que contiene una sustancia alcalina fuerte tal como etilato de sodio y aislar el isómero activo

421098



tal como se ha descripto antes.

Ejemplo 3. 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(3-(4-metil-piperazinil)propilideno-tiaxanteno y su di clorhidrato e isómeros.

5 El producto intermedio, 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-2-proponilideno-tiaxantano se preparó del siguiente modo:

69 gramos de ácido 3-dimetilsulfamoil-6-bromobenzoico, 31 gramos de 3-fluorotiofenol, 24 gramos de carbonato de sodio, 350 mililitros de dimetilformamida y un gramo de catalizador de cobre de Adam's se calentaron con agitación bajo reflujo durante una hora. La mezcla se vertió en 2 litros de agua de hielo, se filtró y el filtro/ , el filtrado se lavó con éter y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en 2,5 litros de cloroformo y la solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta un volumen de aproximadamente de 300 mililitros. Luego se añadieron 500 mililitros de éter y la mezcla se enfrió. Cristalizaron 67 gramos de ácido 2-(3-fluorofenilmercapto)-5-dimetilsulfamoilbenzoico en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 220-223°C. Esta sustancia se añadió mientras se agitaba a 500 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se

10

15

20

25



421098

calentó a 60-65°C. hasta la disolución completa del material sólido, después de lo cual la mezcla fué vertida sobre hielo triturado. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. Después de recristalización en 500 mililitros de piridina se obtuvieron 41,5 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-fluorotiaxantona en forma de una sustancia de color amarillo claro que funde a 213-216°C.

A una solución de bromuro de alil-magnesio en 500 mililitros de éter preparada a partir de 60 gramos de bromuro de alilo se añadieron mientras se agitaba y enfriaba 41 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-fluorotiaxantona. La mezcla se calentó durante 1 hora bajo reflujo mientras se agitaba, después de lo cual se vertió sobre agua de hielo. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. De la fase etérea se obtuvieron 39 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(2-propenilideno)-tiaxanteno-ol-9 en forma de una sustancia blanca que funde a 150-154°C.

39 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(2-propenilideno)-tiaxanteno-ol-9 se disolvieron en 100 mililitros de benceno y se añadieron 11 mililitros de anhídrido acético y 0,5 mililitros de cloruro de acetilo. La mezcla se calentó hasta 55°C y se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. En el transcurso

421098



de pocos minutos empezó una reacción que provocó el aumento de la temperatura hasta aproximadamente 65°C. La mezcla fué calentada durante 5 minutos en un baño de vapor, se vertió en hielo, se extrajo con éter, se separó la fase etérea, se lavó con solución de hidróxido de sodio diluida y fría, se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 35 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-(propeno-3-ilideno-1)-tiaxanteno en forma de un aceite amarillo.

Los 35 gramos del aceite amarillo fueron mezclados con 50 gramos de N-metilpiperazina y se calentaron en un baño de vapor durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter. La fase etérea se extrajo con ácido acético acuoso diluido, se separó la fase acuosa, se hizo alcalina con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con éter. La fase etérea se separó, se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 40 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(3-(4-metilpiperazina-1-il)propilideno)-tiaxanteno en forma de un aceite amarillo. Es una mezcla de los dos isómeros geométricos.

20 gramos de esta mezcla se disolvieron en 150 mililitros de éter dietílico, se enfrió y se dejó en reposo. El precipitado cristalino blanco fue filtrado con succión y secado. Rendimiento: 7 gramos de la



421098

forma alfa, que después de recristalización en etanol funde a 165-167°C. El clorhidrato correspondiente funde a 245-250°C. después de cristalización en etanol. La forma alfa era la más activa en los ensayos farmacológicos. De las aguas madres obtenidas en la cristalización de la forma alfa fué posible recuperar la forma beta, en la forma del clorhidrato que funde a 270-275°C.

Ejemplo 4. 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-(3-(4-(2-hidroxi-
droxi-
til)-1-piperidil)propilideno)-tiazan-
teno y su oxalato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 3 empleando 4-(2-hidroxi-
til)-piperidina en lugar de N-metilpiperazina se obtuvo 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-(3-(4-(2-hidroxi-
til)-1-piperidil)propilideno)-tiazanteno en forma de un aceite a marillo que consistía en una mezcla de los isómeros. Se aisló un isómero en la forma de oxalato por cristalización en etanol y funde a 171-173°C.

El oxalato del otro isómero funde a 149-152°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 8 de Diciembre de 1.972, bajo el nº 56910/72 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

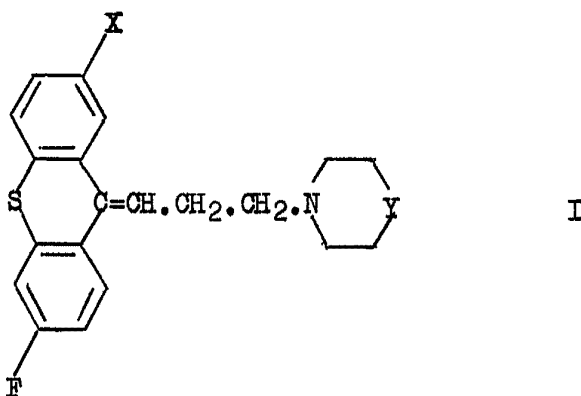
421098

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un método para la preparación de tiaxantenos fluor-substituidos de la fórmula

10



15

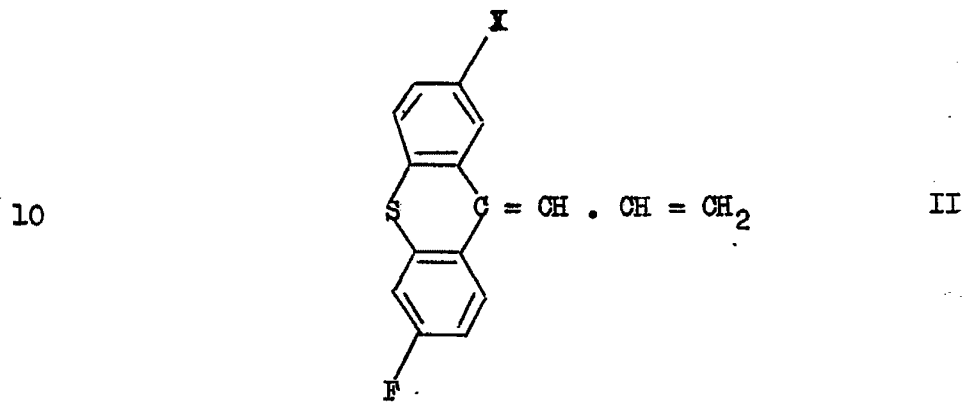
donde X es -Cl, -CH₃ ó -SO₂.N(CH₃)₂, e Y es >NH-, >N.CH₃, >N.CH₂.CH₂OH, >N.CH₂.CH₂OAc, >CH.CH₂.CH₂OH

5-1-76



1421098

6 $>CH \cdot CH_2 \cdot CH_2OAc$, donde -Ac es un radical acilo o un ácido carboxílico alifático que tiene de uno a 17 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un
 5 compuesto de la fórmula:



15 donde X es tal como se ha definido previamente, con una amina de la fórmula



25 donde Y es tal como se ha definido previamente, a temperaturas elevadas para obtener un compuesto de fórmula I, y aislar el compuesto de fórmula I como la base libre o su sal de adición de ácido no tóxica, y si se desea, esterificar cualquier grupo hidroxilo presente con



421098

14 ENE



un derivado reactivo de un ácido carboxílico alifático que tiene de 1 a 17 átomos de carbono inclusive, y si se desea, separar sus isómeros individuales de manera convencional.

5 2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque X es $-CF_3$ e Y es tal como se ha definido en la reivindicación 1ª.

3ª.- Un método para la preparación de tiaxantenos flúor-sustituídos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

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

15

Madrid, 14 ENE. 1976

P.A.

Oscar de...
Por Eder.

5-1-76
JAR.

