

14 ENE. 1976

444.294

P.- 62.154

Lu 10-022 - Div.

Int. Cl.:	CO7D/AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de KEPALAS A/S

entidad danesa

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

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE TIAANTENOS
FLUOR-SUBSTITUIDOS"

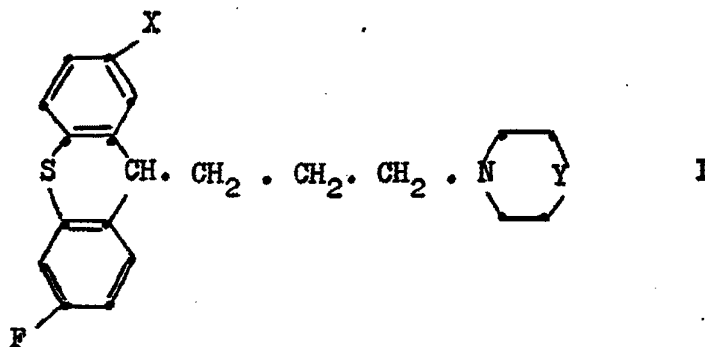
El presente invento se refiere a un método para la preparación de nuevos derivados de tioxanteno sustituidos por flúor que tienen propiedades neurolépticas acusadas y un grado relativamente bajo de efectos secundarios indeseados.

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 del anillo una cadena lateral de alcoholo sustituida con un grupo amino terciario en los átomos de carbono de la posición 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 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 extrapiramidales graves en muchos pacientes,

lo que hace que el tratamiento posterior sea difícil o imposible.

De acuerdo con el presente invento se ha encontrado ahora sorprendentemente que ciertos derivados de tiaxanteno que están sustituidos en la posición 2 con grupos del tipo ordinario, en la posición 6 con un átomo de flúor y, que contienen en la cadena lateral de alcohol un grupo piperazina o piperidina, tienen propiedades neurolépticas del mismo nivel que los neurolépticos de tiaxanteno conocidos pero un nivel 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 han mostrado que tienen un efecto mucho mayor cuando se administran a animales de ensayo en comparación con los compuestos que no tienen átomos de flúor en la posición 6.

Los nuevos tiaxantenos de acuerdo con el presente invento pueden estar representados por la fórmula general siguiente:



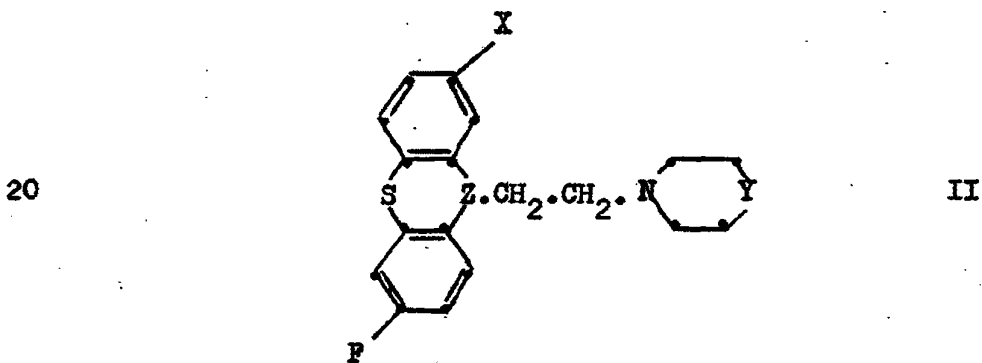
en donde X es $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{SO}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e Y es $>\text{NH}$,
 $>\text{N}\cdot\text{CH}_3$, $>\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, $>\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OAc}$, $>\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OH}$
ó $>\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{OAc}$, en donde $-\text{Ac}$ es un radical acilo de
5 de carbono inclusive.

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

El invento también incluye sales farmacéutica-
mente aceptables de las bases anteriormente definidas
10 formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos.
Tales sales se preparan fácilmente por métodos conoci-
dos 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,
15 con aislamiento de la sal por concentración y enfriamien-
to o un exceso del ácido en un disolvente inmiscible
acuoso, tal como éter, éter etílico o cloroformo, con
la separación directa de la sal deseada. Ejemplos de
tales sales orgánicas son las formadas con los ácidos
20 maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, embónico, suc-
cínico, bis-metilen-salicílico, metanosulfónico, etano
disulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicfli-
co, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico,
cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico,
25 itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, ben-

5 cenosulfónico y teofilin-acético, así como las 8-halo
 teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Ejemplos
 de tales sales inorgánicas son las formadas con los
 ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico,
 10 fosfórico y nítrico. Naturalmente, estas sales pueden
 también prepararse por el método clásico de la doble
 descomposición de las sales apropiadas que es bien co-
 nocido en la técnica. Los compuestos de la fórmula I y
 las sales por adición de ácido no tóxicas de los mis-
 15 mos pueden administrarse tanto por vía oral como paren-
 teral, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, pol-
 vos, jarabes o soluciones para inyección.

De acuerdo con el método del invento los tia-
 xantenos de la fórmula I se preparan por:
 20 reducción de un compuesto de la fórmula II



25 en donde X e Y es como se ha definido anteriormente y Z

es $>C=CH-$ ó $>C\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ CH_2 \end{matrix}$, 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 hidroxil presente con un derivado reactivo de un ácido carboxílico alifático que tenga 1-17 átomos de carbono inclusive.

La reducción se efectúa preferiblemente con yoduro de hidrógeno o cualquier modificación del mismo que produzca yoduro de hidrógeno in situ. No obstante, si se encuentra presente un grupo sensible a la acción del yoduro de hidrógeno la hidrogenación puede efectuarse en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino o paladio sobre carbón vegetal.

Si se desea, puede emplearse para recuperar el yodo liberado del yoduro de hidrógeno un agente reductor para el yodo, tal como fósforo o ácido hipofosforoso.

Los materiales de partida de fórmula II, se pueden preparar convenientemente por métodos conocidos en la técnica para la preparación de tales compuestos, y se hace referencia a las patentes de Estados Unidos números 2.951.982 y 3.282.930 y las dos patentes anteriormente mencionadas, en donde se describen con detalle los métodos adecuados para la preparación de los materiales de partida. Debe entenderse que los equivalen-

tes y modificaciones químicas obvios del método del presente invento evidentes para los expertos en la técnica caen dentro del alcance del presente invento.

5 Los materiales de partida de fórmula II, son compuestos nuevos y caen dentro del alcance del presente invento.

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

10 Ejemplo 1. 2-trifluorometil-6-fluor-9-(4-(3-(2-hidroxi etil)-piperazina-1-il)propil)-tiazanteno, sus isómeros, sus diclorhidratos, y sus derivados dihidrogenados.

15 El material de partida, el 2-trifluorometil-6-fluor-9-(3-4-(3-(2-hidroxi etil)piperazina-1-il)-propilideno)-tiazanteno, se preparó del siguiente modo:

20 104 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 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

25 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 cocentrado, 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 1.500 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-fluorotioxantone. P. de F. : 195,5- 196,5° C.

Se agregaron 100 gramos de 2-trifluorometil-6-fluorotioxanteno a una solución de Grignard compuesta por 80 gramos de bromuro de alilo y 95 gramos de viruta de magnesio en 500 mililitros de éter. Se sometió a reflujo la mezcla durante 15 minutos y después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio. Se separó la fase de eter, se extrajo tres veces cada una con 200 mililitros de agua y

se evaporó en vacío. Se disolvió el residuo en 300 mililitros de benceno y se agregó una mezcla de 35 mililitros de anhídrido acético, 2 mililitros de cloruro de acetilo y una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó la mezcla en un baño de vapor a aproximadamente 65° C. hasta que comenzó la deshidratación y a continuación durante 15 minutos más. Luego se vertió la mezcla sobre hielo triturado, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con 500 mililitros de éter. La fase de éter se lavó tres veces con 100 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó en vacío. El residuo que era un aceite amarillo consistió en 2-trifluorometil-6-fluor-9-(2-propenilideno)-tioxanteno algo impuro. Rendimiento: 105 gramos.

Los 105 gramos de aceite amarillo se mezclaron 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. Se extrajo la fase de éter con ácido acético acuoso diluido, 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-hidroxietil)-

etil)-piperazina-1-il)propilideno)-tio_xanteno en forma de aceite amarillo. Consistió en una mezcla de isómeros geométricos. El diclorhidrato puede obtenerse por precipitación a partir de una solución en éter con cloruro de hidrógeno seco. Funde a 236-239° C.

15 gramos de esta mezcla de diclorhidrato se recrystalizaron dos veces a partir de 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.

Se disolvieron en metanol 30 gramos de diclorhidrato de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxi-
etil)piperazina-1-il)propilideno)-ti_xanteno y se redujo catalíticamente con hidrógeno a 110 atmósferas y 100° C. durante 2 horas con 6 gramos de paladio sobre carbón vegetal al 10% con catalizador. El catalizador se separó por filtración y cristalizó el diclorhidrato de 2-trifluorometil-6-fluor-9-(4-(3-(2-hidroxietil)pipe-
razina-1-il)propil)-ti_xanteno después de la evaporación del metanol y enfriamiento. Rendimiento: 26 gramos. P. de F.: 225-228°C.

Ejemplo 2. 2-trifluorometil-6-flúor-9-(3-piperazina-1-il)propil)ti_xanteno y su dioxalato.

Se llevaron a reflujo durante 24 horas 40 gra-

mos de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(3-dimetilaminopropilideno)-tiaxanteno, preparado a partir de 2-trifluorometil-6-fluor-9-(3-dimetilaminopropilideno)-tiaxanteno, preparado a partir de 2-trifluorometil-6-fluor-9-(2-propenil-3-ilideno-1)-tiaxanteno por calentamiento con un exceso de dimetilamina en una autoclave, 80 gramos de piperazina y 10 mililitros de etanol del 99%. La mezcla se disolvió en éter isopropílico, se enfrió y se filtró y el filtrado se extrajo con agua. La fase etérea se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporó. El residuo se mezcló con 40 mililitros de yoduro de hidrógeno acuoso del 57%, 80 mililitros de ácido acético glacial, 10 mililitros de agua y 8 gramos de fósforo rojo, y se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se disolvió en agua, se hizo alcalino con solución de hidróxido de sodio concentrada y se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio anhidro; el éter se evaporó; el residuo se disolvió en 200 mililitros de etanol del 99% del cual pudo precipitarse el dioxalato de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(3-piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno que funde a 181-183°C. después de recristalización en etanol.

Ejemplo 3. 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidrox-

etil)piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno y su diclorhidrato.

5 10 gramos de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxi-
etil)piperazina-1-il)propilideno)-tiaxan-
teno en forma de dioxalato (P. de F. : 214-216° C.), 9
mililitros de yoduro de hidrógeno acuoso al 57%, 18 mi-
lilitros de ácido acético glacial, 1 mililitro de agua
y 1 gramo de fósforo rojo fueron llevados a reflujo du-
rante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el
10 filtrado se disolvió en agua, se hizo alcalino con so-
lución de hidróxido de sodio concentrada y se extrajo
con éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó so-
bre carbonato de potasio anhidro y se vaporó el éter.
Del residuo se obtuvo el diclorhidrato de 2-trifluoro-
15 metil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxi-
etil)piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno en forma de cristales blancos por
precipitación con cloruro de hidrógenos seco en ace-
tona. Rendimiento: 5 gramos. P. de F. : 225-228° C.

De un modo equivalente se prepararon:

20 Diclorhidrato de 2-cloro-6-flúor-9-(4-(3-(2-
hidroxi-
etil)piperazina-1-il)-propil)-tiaxanteno. P. de
F. : 232-235° C.

25 Diclorhidrato de 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-
9-(4-(3-(2-hidroxi-
etil)piperazina-1-il)propil)-tiaxan-
teno.

Ejemplo 4. 2-cloro-6-flúor-9-(3-(4-2-hidroxi~~etil~~)-1-piperazinil)propil)tiaxanteno y su dicloro hidrato.

5 Se preparó 2-cloro-6-flúorotiaxantena (p. de F. : 215-218° C.) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

10 A partir de 15 gramos de 2-cloro-6-fluorotiaxantona y cloruro de 3-dimetilaminopropil-magnesio en tetrahidrofurano se obtuvieron de una manera bien conocida 15,5 gramos de 2-cloro-6-flúor-9-(3-dimetilamino propil)-tiaxanten-9-il (p. de F.: 154-156° C.).

15 Este carbinol se separó de en agua de una manera bien conocida cuando se trató con ácido acético glacial/ácido clorhídrico concentrado (1:1) seguido por evaporación de la mitad del volumen. El residuo se hizo alcalino con una solución de hidróxido de sodio, se extrajo con éter, en la fase etérea se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se aisló 2-cloro-6-flúor-9-(3-dimetilaminopropilideno)tiaxanteno en forma del clorhidrato que funde a 192-194° C.

25 60 gramos de 2-cloro-6-flúor-9-(3-dimetilamino propilideno)-tiaxanteno, 180 gramos de piperazina y 10 gramos de 2-propanol fueron calentados conjuntamente a 140° C. durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla se disolvió en éter, la fase etérea se extrajo con

agua, se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporó. El residuo consistía principalmente en 2-cloro-6-flúor-9-(3-(1-piperazinil)propilideno)tiaxanteno y pesó 55 gramos.

5 50 gramos de residuo se mezclaron con 50 gramos de yoduro de hidrógeno acuoso al 57%, 100 gramos de ácido acético glacial y 8 gramos de fósforo rojo y se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se hizo alcalina con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se evaporó, se disolvió en etanol del 99% y se trató con óxido de etileno del 10% en exceso a 100° C. durante 2,5 horas. Luego se evaporó la mezcla, se disolvió el residuo en acetona y se añadió cloruro de hidrógeno seco, que dió como resultado la precipitación de 10
15 45 gramos de diclorhidrato de 2-cloro-6-flúor-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil)-tiaxanteno en forma de cristales blancos que funden a 232-235° C.

20 Ejemplo 5. éster del ácido palmítico de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxietyl)-piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno.

En 200 mililitros de acetona se disolvieron 21,6 gramos de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-hidroxietyl)-piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno; se añadieron 25

25 gramos de cloruro de ácido palmítico y la mezcla se llevó a reflujo durante una hora. Se recuperaron 20 gramos del éster en forma de un aceite.

El espectro de absorción IR muestra:

1170 cm^{-1} s, 1129 cm^{-1} s, 1090 cm^{-1} s
902 cm^{-1} m, 858 cm^{-1} m, 823 cm^{-1} m

espectro UV: Max. 280 nm.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1550.$$

De un modo equivalente se preparó el éster del ácido decanoico del 2-trifluorometil-6-fluor-9--(4-(3-(2-hidroxietil)-piperazina-1-il)propil)-tiaxanteno.

Absorción IR.:

1171 cm^{-1} s, 1130 cm^{-1} s, 1091 cm^{-1} s
901 cm^{-1} m, 855 cm^{-1} m, 821 cm^{-1} m

Espectro UV : Máximo 282 nm

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1765$$

Ejemplo 6. 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(3-(4-metilpiperazinil)propil)-tiaxanteno y su diclorhidrato.

El producto intermedio, 2-dimetilsulfamoil-6-fluor-9-(3-(4-metil-piperazinil)-il)propilideno)-tiaxanteno se preparó del siguiente modo:

69 gramos de ácido 3-dimetilsulfamoil-6-bro

mobenzoico, 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 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-
5 -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 aci-
10 -dificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. De la fase etérea se obtuvieron 39 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-(2-porpenilideno)-
-tiaxanteno-01-9 en forma de una sustancia blanca que funde a 150-154º c.

39 gramos de 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-
15 -(2-propenilideno)-tiaxanteno-01-9 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 55º C. y se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. En el
20 transcurso de pocos minutos empezó una reacción que provocó el aumento de la temperatura hasta aproximadamente 65º C. La mezcla fué calentada durante 5 minutos en un baño de vapor, se vertió en hielo, se extrajo en éter, se separó la fase etérea, se lavó con solución
25 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-dimetilsulfamocil-6-fluor-9-(propeno-3-ilideno-1)-tiaxanteno en forma de un aceite amarillo.

5 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-dimetilsulfamocil-6-fluor-9-(3-(4-metilpiperazina-1-il)propilideno)-tiaxanteno en forma de un aceite amarillo.

10

15 Es una mezcla de los dos isómeros geométricos.

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

25

ta, en la forma del clorhidrato que funde a 270-275° C.

15 gramos de la mezcla de isómeros fueron disueltos en 250 mililitros de etanol y se añadieron 3 gramos de paladio sobre carbón vegetal al 10% y la mezcla se hidrogenó a 100° C. y 120 atmósferas durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y filtró, y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter hasta pH 4. Por reposo se separaron 10 gramos del diclorhidrato de 2-dimetilsulfamoil-6-flúor-9-(3-(4-metilpiperazina-1-il)propil)-tioxanteno en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 265-270° C.

Ejemplo 7. Ester del ácido acético de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxietyl)-piperazina-1-il)propil)-tioxanteno y su diclorhidrato.

5 gramos de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxietyl)-piperazina-1-il)propil)-tioxanteno se disolvieron en 100 mililitros de acetona después de lo cual se añadieron 5 mililitros de cloruro de acetilo. La mezcla se calentó durante 30 minutos en un baño de vapor. Después de enfriamiento la mezcla fué vertida en agua, se hizo alcalina con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se evaporó. Se obtuvieron 4,5 gramos del éster del ácido acético de 2-trifluorometil-6-flúor-9-(4-(3-(2-hidroxietyl)-piperazina-1-il)propil)-tioxanteno en forma de un

aceite amarillo. El diclorhidrato fué preparado por el modo usual y fundía a 208-211º C.

Ejemplo 8. Trifluorometil-6-flúor-9(3-(4-(2-hidroxi-
etil)-1-piperidil)propil)-tiaxanteno y su
oxalato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1, emplean-
do 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina en lugar de N-(2-di-
droxi-etil)piperazina se obtuvo 2-trifluorometil-6-flúor-
-9-(3-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil)propil)-tiaxante-
no en forma de un aceite amarillo. El oxalato cristali-
zó desde acetona y fundió a 182-184º C.

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 8 de Diciembre de 1972,
bajo el Nº 56910/72 (provisional) se acoge a los bene-
ficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.

REIVINDICACIONES

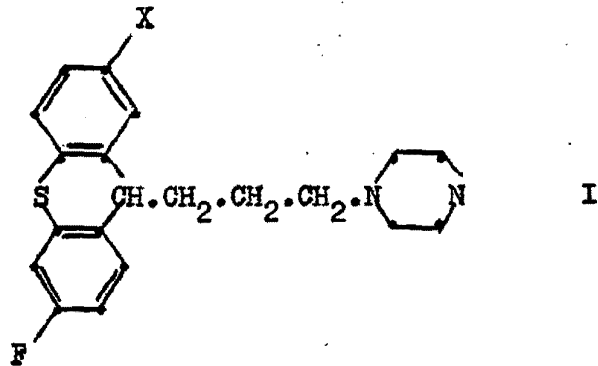
Los puntos de invención propia y nueva, que se

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 tiazantenos flúor-sustituídos de fórmula:

5

10



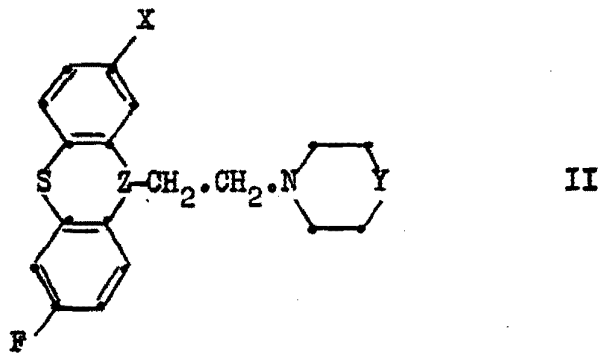
15

donde X es -Cl, CF₃ ó -SO₂.N(CH₃)₂ e Y es >NH-, >N.CH₃, >N.CH₂.CH₂OH, >N.CH₂.CH₂OAc, >CH.CH₂.CH₂OH ó

>CH.CH₂.CH₂OAc donde -Ac es un radical acilo de un ácido carboxílico alifático que tiene de uno a 17 átomos de carbono inclusive, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende reducir un compuesto de la fórmula:

20

25



8.1.76

