



ESPAÑA

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

10 ES	11	NUMERO	12 A1
	21	463343	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19.10.77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
734.081	20.10.76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ISOMERO CIS DE N,N-DIMETIL-9- β -3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPILIDEN-7-TIOXANTENO-2-SULFONAMIDA EN FORMA AISLADA"

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER INC. (240756 CASE 5796)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

Donald Ernest Kuhla y Harry Austin Watson

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

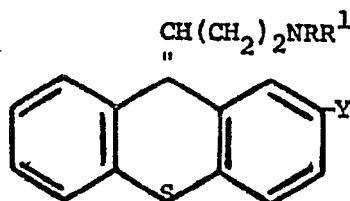
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.150)

El compuesto N,N-dimetil-9- λ^3 -(4-metil-1-piperazini-l)-propilideno-2-tio-xanteno-2-sulfonamida (conocido como "tioxixeno"), sus sales de adición de ácido no tóxicas, y los hidratos de estos compuestos, tienen una utilidad considerable como agentes psicoterapéuticos en la quimioterapia de ciertas alteraciones y enfermedades mentales, especialmente el tratamiento de estados de excitación mental. Es de particular interés el "clorhidrato de tioxixeno", el dihidrato de la sal de adición de ácido del diclorhidrato de tioxixeno. El estereoisómero cis de tioxixeno (punto de fusión = 145-147°C.), en donde el grupo propilideno substituido está orientado al grupo N,N-dimetilsulfonamida, es bastante más activo farmacológicamente que el isómero trans (punto de fusión = 123-125°C.).

La N,N-dimetil-9- λ^3 -(4-metil-1-piperazini-l)propi-

lidenol-7-tioxanteno-2-sulfonamida y los métodos sintéticos alternativos para prepararla, se describen en las Patentes de los Estados Unidos 3,310,553 y 3,354,155. El empleo de estos métodos produce una mezcla burdamente parecida de isómeros cis y trans, la cual, siguiendo las enseñanzas de estas patentes, se convierte el isómero cis aislado, mediante un método de - cristalización fraccionada que involucra isomerizaciones parciales repetidas en ácido clorhídrico de cultivos intermedios de isómeros trans. Este procedimiento de la técnica anterior para aislar tiotixeno en la forma cis deseada, sufre de varios aspectos indeseables: rendimiento bajo, la necesidad de llevar a cabo operaciones repetidas y costosas para obtener este rendimiento, la necesidad de precipitar primero el estereoisómero indeseado y redisolverlo después para convertirlo al estereoisómero deseado y, finalmente, la relación de equilibrio altamente desfavorable [aproximadamente 2:1 (trans:cis)] de la estereoisomerización acuosa ácida de tiotixeno. La necesidad de un procedimiento de isomerización/recuperación que eliminara estos aspectos indeseables es manifiesta.

La conversión de cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula:



en donde NRR^1 puede ser un anillo heterocíclico y Y es halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo, halogenoalquilo o amino, o el otro estereoisómero, mediante tratamiento con una base fuerte en un solvente orgánico polar se describe en la Patente Británica 881,488 y la Patente Japonesa 12,708 - (1965). La Patente de los Estados Unidos 3,115,502 indica la aplicabilidad general a todos los compuestos de 9-(básicamente sustituidos)-tioxanteno generalmente asimétricos. Esta isomerización básica produce una mezcla aproximadamente equimolar de los dos estereoisómeros en equilibrio. Después del aislamiento de una porción del isómero deseado mediante evaporación y cristalización selectiva, v.gr. en éter de petróleo, el material restante que contiene un exceso de la otra forma isomérica puede someterse una vez más a la reacción básica de conversión. Sin embargo, se requerirían numerosos ciclos de isomerización, evaporación, dilución, cristalización selectiva y evaporación, y re-dilución del licor madre, para obtener un rendimiento aislado substancial del isómero deseado.

La *cis*-N,N-dimetil-9- Λ^3 -(4-metil-1-piperazinil)-prepidiliden γ -tioxanteno-2-sulfonamida se prepara en forma ais-

lada mediante un procedimiento novedoso y simplificado, que comprende las etapas de poner en contacto el isómero trans con una base fuerte en solución en un solvente orgánico polar, inerte a la reacción, en el cual solvente, la solubilidad del isómero trans a una temperatura de aproximadamente $-15^{\circ}\text{a } 40^{\circ}\text{C}$. es de por lo menos aproximadamente 1,25 veces de aquella del isómero cis, y precipitando y separando dicho isómero cis del citado solvente, a la temperatura mencionada. La precipitación directa del isómero cis de dicho solvente, favorece la conversión adicional del isómero trans al isómero cis en el sobrenadante. La base se selecciona del grupo que consiste de alquilaminas de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilaminas de 4 a 18 átomos de carbono, hidróxidos de litio, de sodio y de potasio, alcóxidos de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalcoxidos de 4 a 10 átomos de carbono, sales de litio, de sodio y de potasio de alquilaminas de 3 a 12 átomos de carbono y cicloalquilaminas de 4 a 18 átomos de carbono, y amida de sodio.

En una modalidad preferida del procedimiento anterior, el solvente se selecciona del grupo que consiste de acetonitrilo, acetato de etilo y N,N-dimetilacetamida, la base se selecciona del grupo que consiste de t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y, además, cuando el solvente es N,N-dimetilacetamida, de hidróxido de sodio e hidróxido de

potasio, y el procedimiento total se conduce a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C . El isómero cis precipita continuamente en forma directa del solvente, y al hacerlo así, el isómero trans se convierte simultáneamente al isómero cis en el sobrenadante, en un grado de conversión mayor de lo que se observaría en ausencia de isomerización y precipitación simultáneas. De esta manera, puede obtenerse un excelente rendimiento para aislar el producto crudo del isómero cis, sin la necesidad de llevar a cabo etapas repetidas de separación, calentamiento, enfriamiento y precipitación.

La conversión catalizada con base de trans- a cis- *N,N*-dimetil-9- $\sqrt{3}$ -(4-metil-1-piperazinil)propiliden/tioxanteno-2-sulfonamida, se comporta como una reacción reversible con una relación de equilibrio en solución de aproximadamente 45% de cis/55% de trans. El material de partida puede ser ya sea trans-tiotixeno puro o una mezcla de cis- y trans-tiotixeno que contiene preponderancia del último. Puede también utilizarse como material de partida una mezcla de los isómeros cis y trans, en cantidades aproximadamente iguales, si se proporciona un medio para separar selectivamente el isómero cis de la solución en el solvente orgánico, v.gr. precipitación selectiva. El orden de adición de tiotixeno, la base y el solvente orgánico, no es crítico, pero ordinariamente se prefiere combinar primero el tiotixeno con el solvente y después agregar la base. La -

conversión debe operarse bajo condiciones anhidras cuando sea necesario, para evitar la descomposición de la base. Al final de la conversión, se agrega convenientemente agua para diluir la base y enfriar rápidamente la reacción. En general, puede utilizarse cualquier base fuerte para catalizar la conversión de trans a cis-tiotixeno. Preferiblemente, por razones de facilidad en el manejo y por disponibilidad, la base se selecciona del grupo que consiste de alquilaminas primarias, secundarias y terciarias de 3 a 12 átomos de carbono en total (v.gr. t-butilamina, trietilamina, diisopropiletilamina), cicloalquilaminas primarias, secundarias y terciarias de 4 a 18 átomos de carbono en total (v.gr. dicitclohexilamina), las sales de litio de sodio y de potasio de estas alquil y cicloalquilaminas, hidróxidos, alcóxidos de 1 a 7 átomos de carbono y cicloalcóxidos de 4 a 10 átomos de carbono, de litio de sodio y de potasio y la amida de sodio. Un grupo más preferido de bases consiste de los alcóxidos de 1 a 7 átomos de carbono y los hidróxidos de sodio y de potasio. Un grupo aun más preferido de bases consiste de los alcóxidos de sodio y de potasio de 1 a 7 átomos de carbono en particular, los etóxidos, isopropóxidos, t-butóxidos, t-pentanoatos y 2-hexanoatos, de sodio y de potasio.

El procedimiento novedoso y simplificado para producir cis-N,N-dimetil-9- \sphericalangle 3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden \sphericalangle tioxanteno-2-sulfonamida en forma aislada, reduce significativamen

te el número de operaciones requeridas para obtener un producto de cis-tiotixeno crudo, en un rendimiento satisfactorio. La clave para el procedimiento, es el empleo de un solvente orgánico de conversión, del cual puede precipitarse directa y selectivamente el cis-tiotixeno contra la precipitación substancial del isómero trans. La escala de temperatura preferida para las etapas de precipitación y separación es de aproximadamente -15°C . a 40°C ., debido a que generalmente las solubilidades reducidas dentro de esta escala, dan rendimientos más elevados. Por lo tanto, el solvente orgánico debe ser uno en el cual, la solubilidad del trans-tiotixeno sea substancialmente mayor que, y preferiblemente por lo menos - aproximadamente 1.25 veces, la solubilidad del cis-tiotixeno, a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C . El alcance de esta invención incluye el empleo de un solvente que satisfaga el criterio de solubilidad anterior para únicamente algunas de las temperaturas entre aproximadamente -15°C . y 40°C ., con la condición de que las etapas de precipitación y separación se lleven a cabo dentro de esta escala más estrecha de temperatura). Adicionalmente, el solvente debe ser uno en donde sea soluble una cantidad catalíticamente efectiva de una base, ya que la reacción de conversión tiene lugar en solución líquida, y uno que no reacciones extensamente con la base o cualquier isómero de tiotixeno. Finalmente, -

el solvente orgánico de conversión debe ser de naturaleza polar. Un grupo preferido de solventes orgánicos polares consiste de aquellos compuestos de éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas, aminas, alcoholes, alquilsulfóxidos y alquilnitro, aromáticos y alifáticos, que satisfagan los criterios de inercia y solubilidad anteriores. Un grupo más preferido de solventes orgánicos polares consiste de aquellos éteres, ésteres, cetonas, nitrilos, amidas y alcoholes, alifáticos, que satisfacen dichos criterios de solubilidad e inercia. - son solventes particularmente preferidos acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilacetamida, acetona, isopropanol, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano. Los solventes más altamente preferidos son el acetonitrilo y el acetato de etilo. El empleo de halogeno-hidrocarburos y aldehídos generalmente no se favorece debido a su tendencia - marcada a reaccionar con bases fuertes. Se sobreentiende que ciertos materiales tales como la trietilamina pueden servir tanto como solvente o bien como base. Se sobreentiende también que cualquiera del solvente o la base puede ser una - mezcla de sustancias.

Pueden emplearse métodos conocidos de optimización para determinar las temperaturas y los tiempos de reacción, y las concentraciones de bases requeridas, para obtener la conversión substancial al isómero cis. En general, el régi-

men de conversión en un sistema dado de solvente/base, se incrementará a medida que se incrementa la temperatura de conversión. La presión debe ser suficiente para mantener el reactivo en el estado líquido, y puede ser mayor que la atmosférica. Cuando la base se selecciona del grupo que consiste de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y el solvente orgánico polar inerte a la reacción se selecciona del grupo que consiste de alcoholes de 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente isopropanol), la conversión se conduce convenientemente a reflujo bajo una presión aproximadamente atmosférica.

La base libre de *cis*-N,N-dimetil-9- λ^3 -(4-metil-1-piperazinil)propiliden/tiozanteno-2-sulfonamida, puede precipitarse mediante cualquier método conocido en la técnica, v.gr. enfriamiento, evaporación del solvente, adición de un no solvente para ambos isómeros o, cuando sea factible, simplemente permitiendo que el isómero *cis* precipite de la solución sobresaturada. La precipitación puede "sembrarse" para mejorar la calidad del producto, mediante la adición de una pequeña cantidad de sólido de isómero *cis* puro a la solución sobresaturada. El isómero *cis* precipitado puede separarse del solvente de conversión mediante cualquier método conocido, v.gr. filtración, decantación o centrifugación.

La precipitación directa del isómero *cis*, del solvente de conversión, proporciona la oportunidad de que tenga

lugar en el sobrenadante una conversión adicional del isómero trans. Sin embargo, la conversión y la precipitación no necesariamente ocurren en forma simultánea. En una modalidad de este procedimiento novedoso (v.gr. ver ejemplo 8), la conversión se reduce a una temperatura altamente elevada (v.gr. el reflujo) y el producto de cis-tiotixeno precipita mediante enfriamiento subsecuente a una temperatura inferior a la escala en la cual tiene lugar la conversión significativa. La conversión adicional se efectúa separando los sólidos y volviendo a calentar el licor madre basificado rico en isómero trans. Debido a que los cultivos de producto sólido, se precipitan directamente en el sistema de conversión y a la conversión adicional conducida en el licor madre separado, esta modalidad particular ofrece ventajas considerables en términos de simplicidad de operación, sobre la técnica anterior.

Se sobreentiende que el alcance del procedimiento novedoso nunca abarca una recristalización simple del cis-tiotixeno de una mezcla con su isómero trans. El procedimiento de esta invención debe incluir siempre las tres etapas de conversión, precipitación selectiva y separación.

En la modalidad preferida del procedimiento novedoso para producir cis-tiotixeno aislado, la base y el sol-

vente orgánico se seleccionan a manera de producir condiciones de conversión fuertemente básicas, a temperaturas entre aproximadamente -15°C . y 40°C ., y el procedimiento total se conduce a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C . El solvente se selecciona del grupo que consiste de acetato de etilo, acetonitrilo y N, N-dimetilacetamida, y la base se selecciona del grupo que consiste de t-butóxido de potasio y, además cuando el solvente es N, N-dimetilacetamida, de hidróxido de sodio y de hidróxido de potasio. El cis-tiotixeno precipita continuamente en forma directa del solvente orgánico, y al hacerlo así, el isómero trans se convierte simultáneamente a isómero cis en el sobrenadante, en un grado de conversión mayor que el que se observaría en ausencia de precipitación e isomerización simultánea. La conversión adicional produce una precipitación adicional, y viceversa. - Preferiblemente, la concentración total de tiotixeno debe ser por lo menos tres veces la solubilidad del isómero cis en el solvente orgánico, a la temperatura de conversión realmente utilizada.

La carga de tiotixeno total para dicha modalidad preferida del procedimiento novedoso puede ser ya sea trans-tiotixeno, una mezcla de isómeros cis y trans que contiene predominantemente el último, o una mezcla que tiene cantidades aproximadamente iguales de los dos isómeros. En el último

caso, puede ser deseable originar la precipitación del isómero cis, v.gr. mediante sembrado, antes de empezar la conversión.

Cuando se practica esta modalidad preferida, es deseable dejar que precipite el cis-tiotixeno de la solución sobresaturada, agitando la mezcla de conversión dentro de una escala de temperatura de conversión estrecha (aproximadamente 10°C. de amplitud), sin evaporar el solvente, agregar un no solvente, etc., hasta que se alcanza un equilibrio aparente. El resultado es una precipitación controlada, gradual, de cis-tiotixeno, con inclusiones de trans-tiotixeno disminuídas a un mínimo. Después de que se alcanza un equilibrio aparente, puede obtenerse un rendimiento adicional v.gr. mediante evaporación del solvente o por enfriamiento.

Se obtienen resultados particularmente sorprendentes e inesperados cuando se utiliza ya sea acetato de etilo o acetonitrilo como solvente orgánico, y ya sea cuando se utiliza como base t-butóxido de potasio o t-butóxido de sodio en la modalidad preferida del procedimiento novedoso para producir cis-N,N-dimetil-9- $\sqrt[3]{3}$ -(4-metil-1-piperazinil)propiliden $\sqrt{7}$ tioxanteno-2-sulfonamida aislada. El trans-tiotixeno puede convertirse en un rendimiento de aproximadamente 75-80% a un primer cultivo crudo de cis-tiotixeno aislado, que contiene únicamente aproximadamente 5% de isómero trans y capaz de ser recristalizado una vez al material que contiene menos

de 1% de trans. La relación de distribución estereoisomérica correspondiente de la mezcla de conversión, incluyendo el lecho grande de sólidos precipitados, es de aproximadamente 80-85% cis/15-20% trans, una relación sumamente favorable. Un segundo cultivo crudo que contiene aproximadamente 10% de rendimiento puede recuperarse mediante el procesado del licor madre del primer cultivo.

Dicha modalidad preferida puede utilizarse en conjunción con el método sintético para preparar tiotixeno, descrito en la Patente de los Estados Unidos 3,354,155. En particular, la cis-N,N-dimetil-9- γ -[3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden]tiooxanteno-2-sulfonamida se prepara en forma aislada mediante un procedimiento novedoso y simplificado que comprende de las etapas de:

(a) poner en contacto la N,N-dimetil-9-oxo-tiooxanteno-2-sulfonamida con 3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno-trifenilfosforano en un solvente orgánico para obtener por lo tanto una mezcla de isómeros cis y trans de tiotixeno;

(b) formar una solución acuosa de una mezcla de isómeros obtenidos en (a).

(c) basificar dicha solución acuosa a un pH de aproximadamente 9 a 14, para extraer la mezcla de isómeros anteriormente mencionada, en acetato de etilo;

(d) tratar el extracto de acetato de etilo con

una base seleccionada del grupo que consiste de t-butóxido de sodio y t-butóxido de potasio, a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C .; y

(e) separar a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C .; el isómero cis que precipita en dicho extracto de acetato de etilo.

Puede utilizarse acetonitrilo en lugar de acetato de etilo en las etapas (d) y (e) anteriores, pero entonces, como etapa (c), la solución formada en la etapa (b) se basicifica a un pH de 9 a 14 para extraer la mezcla de isómeros de tiotixeno en un solvente orgánico no totalmente soluble en agua (v.gr. cloruro de metileno), y dicho solvente orgánico se separa entonces mediante evaporación y se reemplaza con acetonitrilo.

La N,N-dimetil-9-oxo-tioxanteno-2-sulfonamida puede convertirse en un rendimiento de aproximadamente 65-70%, a un primer cultivo crudo de cis-tiotixeno aislado que contiene únicamente aproximadamente 5% de isómero trans, y capaz de ser recristalizado una vez a un material que contiene menos de 1% de trans. Dos desventajas del acetato de etilo son su solubilidad relativamente soluble en agua y su baja solubilidad para el óxido de trifenilfosfina, un subproducto de contaminación de la reacción de la etapa (a) (ver Patente de los Estados Unidos 3,708,498). El rendimiento de la reac

ción en la etapa (a) anterior es típicamente de aproximadamente 88 a 90%.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no deben considerarse como limitaciones de la misma. A menos que se indique de otra manera, todas las relaciones isoméricas cis/trans, se obtuvieron mediante análisis cromatográfico en líquido de alta presión (ACAP). El nombre químico tiotixeno, se refiere por supuesto a la base libre de la N,N-dimetil-9- $\left[3-(4\text{-metil-1-piperazinil})\text{propiliden}\right]$ tioxanteno-2-sulfonamida.

EJEMPLO 1

Se agitó durante 72 horas a reflujo bajo nitrógeno, una solución de trans-tiotixeno (222 mg., 0.50 mmoles), 5% de cis) y 2-hexanoato de sodio (aproximadamente 430 mg., 3.5 mmoles) en éter diisopropílico (15 ml.). El análisis de la solución de reacción mostró una relación de isómeros de 48% de cis/52% de trans.

EJEMPLO 2

Se agitó toda la noche a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, una solución de trans-tiotixeno (222 mg., 0.50 mmoles, 5% de cis) y t-pentanoato de sodio (aproximadamente 380 mg 3.5 mmoles) en acetonitrilo (15 ml.). El análisis de la solución de reacción mostró una relación de isómeros de 46% de cis /54% de trans.

EJEMPLO 3

Se agregó con agitación a -9°C ., una solución de t-butóxido de potasio (2 g., 18 mmoles) en alcohol t-butílico (16.5 ml.), a 100 ml. de una mezcla que consiste de cis-tiotixeno (3.47 g., 7.8 mmoles), trans-tiotixeno (16.2 g., 36.5 mmoles) y acetonitrilo. La mezcla se mantiene después toda la noche a -7°C . El análisis de la mezcla de conversión mostró una relación de isómeros de 79% de cis/21% de trans.

EJEMPLO 4

Se agregó t-butóxido de sodio (aproximadamente 2 g. 21 mmoles), con agitación, a temperatura ambiente bajo nitrógeno, a una suspensión de trans-tiotixeno (30 g., 68 mmoles 6% de cis) en acetona (60 ml.), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3,5 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregaron entonces aproximadamente 2 g. adicionales de t-butóxido de sodio, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Se agregó entonces agua, (30 ml.) y la mezcla de reacción se agitó brevemente a temperatura ambiente. Los sólidos blancos desvahidos de cis-tiotixeno, se filtraron entonces, se lavaron con acetona /agua (1:1), se lavaron con agua y se secaron (10.5 g., rendimiento de 35%, 5% de trans, p.f. $145-147^{\circ}\text{C}$.).

EJEMPLO 5

Se agregó t-butóxido de sodio (aproximadamente 1.2

g., 12.5 mmoles) con agitación a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, a una suspensión de trans-tiotixeno (20 g., 45 mmoles, 6% de cis) en acetato de etilo (40 ml.), y la mezcla se agitó durante 3.5 horas a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Se agregaron entonces aproximadamente 1.2 g. adicionales de t-butóxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche bajo nitrógeno. El análisis de la mezcla de reacción, que contuvo sólidos, mostró una relación de isómeros de 84% de cis/16% de trans. Se agregó entonces agua (15 ml.), la mezcla de reacción se agitó brevemente a temperatura ambiente, y las fases líquidas se decantaron entonces. Los sólidos blancos desvahlcos de cis-tiotixeno se trituraron con agua (70 ml.), se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron (15.3 g., rendimiento 76.5%, 5% de trans, p.f. 143-145°C.).

EJEMPLO 6

En una forma similar a aquella descrita en el ejemplo 5, se prepararon sólidos de cis-tiotixeno blancos desvahlcos (81% de rendimiento, 5% de trans, p.f. 143-145°C), utilizando t-butóxido de potasio como base y acetato de etilo como solvente. La relación de isómeros en la mezcla de reacción que contuvo los sólidos fue de 83% de cis/17% de trans.

EJEMPLO 7

Se agregó hidróxido de potasio pulverizado (aproximadamente 0.3 g., 5.3 mmoles), con agitación a 0°C., bajo nitrógeno, a una solución de trans-tiotixeno (20.67 g., 47 mmoles)

les, aproximadamente 16% de cis) en N,N-dimetilacetamida (42.7 ml.), y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 0°C. Se hizo una segunda adición de aproximadamente 0.3 g. de hidróxido de potasio, durante este período de agitación, (a 60 minutos), y una tercera adición de aproximadamente 0.3 g. al final del período. La mezcla se mantuvo entonces toda la noche a 3°C. bajo nitrógeno. Los sólidos que precipitaron se filtraron de la mezcla de reacción, se lavaron con la mitad del filtrado, y se lavaron con N,N-dimetilacetamida. El análisis del filtrado mostró una relación de isómeros de aproximadamente 50% de cis/50% de trans. Los sólidos se trituraron entonces con agua (250 ml.), y se filtró un cultivo de cis-tiotixeno blanco desvahído, y se secó (9.02 g., 44% de rendimiento, 8% de trans p.f. 138-144°C.).

EJEMPLO 8

Se puso a reflujo con agitación durante 4.5 horas, una solución de trans-tiotixeno (25 g., 56.35 mmoles, 10% de cis) e hidróxido de potasio (250 mg., 4.46 mmoles) en isopropanol (300 ml.). El análisis de la solución de reacción mostró una relación de isómeros de 44% de cis/56% de trans. La solución se trató entonces con carbón activado Darco G-60 (Atlas Chemical Industries, Inc., Wilmington, Del.), la mezcla de la solución y el carbón se agitó brevemente a reflujo y la mezcla se filtró entonces en caliente a través de -

Super-Cel (Johns-Mansville Copr., Lompoc, Calif.). La torta del filtro se lavó con isopropanol caliente (75 ml.), y el filtrado total se enfrió a temperatura ambiente, se sembró con cis-tiotixeno puro y después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos de cis-tiotixeno blancos desvahníos que precipitaron, se filtraron, se lavaron con isopropanol y se secaron (9.5 g., 38.0% de rendimiento, 19% de trans, p.f. 141-143.5°C.).

El filtrado combinado del lavado y filtración del primer cultivo, se evaporó al vacío a 300 ml., y después se trató en una forma similar a aquella descrita en el párrafo precedente. Este procedimiento se continuó hasta que se hubo tomado un total de cinco cultivos. La carga de hidróxido de potasio para cada uno de los ciclos 2 a 5, fue de aproximadamente 1 mg. por ml. del filtrado combinado en el ciclo precedente (después de la evaporación, si es que se conduce de dicho filtrado combinado). La relación de isómeros en la solución de reacción permanece estable a aproximadamente 40-45% de cis/55-60% de trans para los cuatro ciclos adicionales.

No. de Cielo	Entrada de filtrado combinado (ml.)	Relación Cis/Trans en la entrada	Volumen de Cristalización (ml.) ^a	Cultivo (g).	Rendimiento (%)	P.F.(° C.)	% de trans en el cultivo
2	300 ^b	21.5/78.5	250	6.8	27.2	142-144	17.5
3	250 ^c	26/74	150	1.95	7.8	143-145	13
4	100 ^b	31.5/68.5	100	1.43	5.7	142-145	17
5 ^d	100 ^c	27/73	75	0.92	3.7	143.5-146	10

a-Filtrado total de la filtración y lavado de la torta de carbón Super-Cel evaporada al vacío antes de la precipitación de los sólidos.

b-Después de la evaporación al vacío.

c-No se llevó a cabo la evaporación del filtrado combinado

d-Entrada basificada sometida a reflujo durante 16 horas.

Rendimiento total de cis-tiotixeno crudo balance desvalido =
38.0% + 27.2% + 7.8% + 5.7% + 3.7% = 82.4%.

El cultivo crudo combinado del primer y el segundo ciclo se trituró en agua (200 ml.), se filtró y se lavó en agua. La torta húmeda se recrystalizó entonces en acetonitrilo (72.4% de rendimiento de recrystalización, 1% trans, mediante cromatografía en papel, p.f. 145-148°C., espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo, sobrepuestos en normas analíticas, análisis elemental calculado: 62.27% de C; 6.59% de H; 9.47% de N; encontrado: 62.46% de C; 6.63% de H; 9.35% de N).

En una forma similar, el cultivo crudo combinado del tercero y cuarto ciclo se recrystalizó (64% de rendimiento de recrystalización, aproximadamente 1% trans mediante cromatografía en papel, y ACAP, p.f. 146-149°C.).

En una forma similar, el cultivo crudo del quinto ciclo se recrystalizó (p.f. 146-148.5°C., análisis elemental calculado: 62.27% de C, 6.59% de H, 9.47% de N; encontrado: 62.55% de C; 6.52% de H; 9.54% de N).

Las cantidades adicionales significativas del tiotixeno permanecieron en la precipitación cruda del quinto cultivo y tres filtrados de recrystalización.

EJEMPLO 9

Se agregó hidróxido de sodio acuoso 5 normal, a una suspensión de tiotixeno. $2\text{H}_3\text{PO}_4$ (63.96 g., 100 mmoles, 0 aproximadamente 85% de trans/15% de cis) en agua (750 ml.)/Cl₂

ruro de metileno (750 ml.) hasta que la fase acuosa fue fuertemente básica. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con una porción adicional de 200 ml. de cloruro de metileno. El extracto combinado de cloruro de metileno se secó (Na_2SO_4) se filtró y se evaporó al vacío a un aceite café claro (aproximadamente 45 g., aproximadamente 100% de rendimiento, aproximadamente 85% trans/15% cis). El aceite se disolvió en acetonitrilo caliente (100 ml.) y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se formaron por enfriamiento algunos sólidos probablemente, el trans-tiotixeno. Se agregó t-butóxido de potasio (1.1 g., 9.8 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción, que contuvo sólidos, mostró una relación de isómeros de aproximadamente 85% de cis/15% de trans. Se agregó entonces agua, (10 ml.) y la mezcla de reacción se agitó brevemente a temperatura ambiente. Los sólidos cis-tiotixeno color canela se filtraron entonces, se lavaron con acetonitrilo, y se secaron (35.0g., 78.9% de rendimiento, 5% de trans, p.f. 143-145°C).

El filtrado combinado del lavado y la filtración del primer cultivo se evaporó a sequedad al vacío y se disolvió en cloruro de metileno (300 ml.), y la solución resultante se extrajo con ácido clorhídrico 3 normal (2 x 300 ml.). El extracto acuoso combinado se lavó con cloruro de metileno (100 ml.), y después se basificó con hidróxido de sodio acuoso 5 normal.

se formó un aceite café por basificación, el cual se separó y se disolvió en cloruro de metileno (500 ml.). La solución resultante se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, a una espuma café. El análisis de esta espuma mostró una relación de isómeros de 58% de cis/42% de trans. La espuma se disolvió en acetonitrilo seco (30 ml.), y la solución se sembró con cis-tiotixeno, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en el cual tiempo empezó la precipitación de sólidos. Se agregó entonces t-butóxido de potasio (400 mg., 3.6 mmoles) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción, que contuvo sólidos, mostró una relación de isómeros de 61% de cis/39% de trans. Se agregó entonces agua (1 ml.) y la mezcla de reacción se agitó brevemente a temperatura ambiente. Los sólidos canela de cis-tiotixeno se filtraron entonces y se secaron (4.0 g., 9.0% de rendimiento, 5% de trans, p.f. 142-144.5°C.). El rendimiento total de sólidos de cis-tiotixeno crudo fue de 87.9%.

El primer cultivo de cis-tiotixeno crudo (35.0 g., 78.9 mmoles) se trituró con agua (200 ml.) para separar cualquier base residual, se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire durante 30 minutos. Mientras estaba aun ligeramente húmedo se disolvió en acetonitrilo (250 ml.), y después de tratamiento con carbón, se recristalizó (25.7 g., 57.9% de

rendimiento, menor que 1% trans, p.f. 146-147.5°C. espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojos superpuestos - en normas analíticas, análisis elemental calculado: 62.27% de C; 6.59% de H; 9.47% de N; encontrado: 62.35% de C; 6.65% de H; 9.51% de N). Se precipitó un segundo cultivo de cis-tiotixeno recristalizado mediante evaporación del filtrado de acetonitrilo de recristalización del primer cultivo al vacío a aproximadamente 75 ml. (5.9 g., 13.3% de rendimiento 1-2% de trans, p.f. 145-147°C.

El rendimiento total de este ejemplo fue de esta manera 71.2% para los sólidos de cis-tiotixeno blancos, una vez recristalizados más otro 9.0% para el segundo cultivo de cis-tiotixeno crudo. Permanecieron cantidades adicionales significativas del tiotixeno en la precipitación del segundo cultivo crudo y los filtrados de recristalización del segundo cultivo.

EJEMPLO 10

Se agregó N-butil litio (69 ml., de una solución de hexano 2.4 molar, 166 moles) durante un período de 15 minutos, con agitación vigorosa bajo nitrógeno a una suspensión de bromhidrato de bromuro de 3-(4-metil-1-piperazinil)propil-trifenilfosfonio (46.5 g., 82.4 mmoles) en tetrahidrofurano (250 ml.). La temperatura de reacción exotérmica se mantuvo a 55°C. durante este período regulando el régimen de adición

del n-butil litio. La mezcla se puso entonces a reflujo con agitación (durante aproximadamente 1.5 horas) bajo nitrógeno, hasta que se obtuvo una solución roja completa.

EJEMPLO 11

La solución de reacción del ejemplo 10, se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó N,N-dimetil-9-oxo-tioxanteno-2-sulfonamida (24 g., 75 mmoles) durante un período de cinco minutos, con agitación bajo nitrógeno. La solución rojiza-café resultante se puso a reflujo con agitación durante 16 horas bajo nitrógeno, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml.), y la mezcla de reacción se agitó brevemente y se evaporó al vacío. La mezcla de dos fases resultantes se agitó a temperatura ambiente con agua (500 ml.) y acetato de etilo (500 ml.), se separaron las fases líquidas, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo nuevo (2 x 200 ml.). El extracto de acetato de etilo combinado se agitó a temperatura ambiente con agua (500 ml.), el pH de la fase acuosa se ajustó a 1.5 con ácido clorhídrico 6 normal, las fases líquidas se separaron, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo nuevo (2 x 200 ml).

La capa acuosa se agitó entonces a temperatura ambiente con acetato de etilo nuevo (500 ml.), el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 con hidróxido de sodio 5 normal, las fases líquidas se separaron y la capa acuosa se extrajo nueva-

mente con acetato de etilo nuevo (2 x 200 ml.). El extracto combinado de acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente con sulfato de sodio y carbón activado Darco G-60, la mezcla se filtró a través de Super-Cel, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml.). El filtrato total se evaporó al vacío a aproximadamente 90 ml. Se agregó t-butóxido de potasio (2 g., 18 mmoles) con agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno al filtrado concentrado, y la mezcla se agitó durante 3.5 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregaron entonces 2 g. adicionales de t-butóxido de potasio, y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El análisis de la mezcla de reacción, que contuvo sólidos, mostró una relación de 87% de cis/13% de trans de isómeros. Se agregó entonces agua (22 ml.), la mezcla de reacción se agitó brevemente a temperatura ambiente, y las fases líquidas se decantaron entonces. Los sólidos de cis-tiotixeno blancos desahitados se tritularon con agua (100 ml.), se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron (22 g., rendimiento de 66%, 5% de trans, p.f. 142-144°C.)

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación del isómero cis de N,N-dimetil-9- γ -[3-(4-metil-1-piperazinil)propilideno]-tioxanteno-2-sulfonamida en forma aislada, caracterizado porque comprende las etapas de poner en contacto el isómero trans con una base fuerte en solución, en un solvente orgánico porlar, inerte a la reacción, en el cual solvente la solubilidad del isómero trans a una temperatura de aproximadamente -15°C. a 40°C., es substancialmente mayor que aquella del isómero cis, y separar el isómero cis precipitado de dicho solvente a la temperatura mencionada.

2.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque dicha base se selecciona del grupo que consiste de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y dicho solvente se selecciona del grupo que consiste de alcoholes de 1 a 5 átomos de carbono, poniéndose en contacto dicho isómero trans con la citada base en solución en dicho solvente a reflujo, bajo una presión aproximada a la atmosférica.



3.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las cláusulas 1 y 2, caracterizado porque dicho solvente es isopropanol.

4.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque dicho procedimiento se conduce a una temperatura de aproximadamente -15°C . a 40°C ., y se emplea como dicha base hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio en solución, en acetato de etilo, acetonitrilo o N,N-dimetilacetamida, - siendo dicho solvente N,N-dimetilacetamida, cuando dicha base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

5.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 4, caracterizado porque dicho solvente es acetonitrilo.

6.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 4, caracterizado porque dicho solvente es acetato de etilo.

7.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 4, en donde dicha base es t-butóxido de sodio o de potasio y dicho solvente es acetato de etilo, caracterizado porque el citado contacto del isómero trans con una base en un solvente se efectúa mediante:

(a) el contacto de N,N-dimetil-9-oxo-tioxanteno-2-sulfonamida con 3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden-trifenilfosforano en un solvente orgánico para obtener por lo tanto

una mezcla de isómeros cis y trans de N,N-dimetil-9- Δ 3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden Δ tioxanteno-2-sulfonamida;

b) formar una solución acuosa de la mezcla de isómeros obtenida en (a);

c) basificar dicha solución acuosa a un pH de aproximadamente 9 a 14, para extraer la mezcla de isómeros anteriormente mencionada en acetato de etilo y;

d) tratar dicho extracto con una base seleccionada del grupo que consiste de t-butóxido de sodio y t-butóxido de potasio.

8. Un procedimiento de conformidad con la cláusula 4, en donde dicha base es t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio y dicho solvente es acetonitrilo, caracterizado porque el citado contacto del isómero trans con una base en un solvente, se efectúa mediante:

(a) el contacto de N,N-dimetil-9-oxo-tioxanteno-2-sulfonamida con 3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden-trifenilfosforano en un solvente orgánico, para obtener por lo tanto una mezcla de isómeros cis y trans de N,N-dimetil-9- Δ 3-(4-metil-1-piperazinil)-propiliden Δ tioxanteno-2-sulfonamida;

(b) formar una solución acuosa de la mezcla de isómeros obtenida en (a);

(c) basificar dicha solución acuosa a un pH de aproximadamente 9 a 14, para extraer la mezcla de isómeros men-

g
P9

cionada con anterioridad a un solvente orgánico; y

(d) separar dicho solvente orgánico mediante evaporación y reemplazarlo con acetonitrilo y tratar la solución resultante de acetonitrilo con una base seleccionada del grupo que consiste de t-butóxido de sodio y t-butóxido de potasio.

9.- Un procedimiento para la preparación del isómero cis de N,N-dimetil-9- β -(4-metil-1-piperazinil)propiliden-7-tioxanteno-2-sulfonamida en forma aislada.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 19.OCT.1977

P.
Alberio de Eizaburu
Por Poder.

