



⑪

624 404

## ⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 15785/76

⑭ Inhaber:  
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

⑮ Anmeldungsdatum: 14.12.1976

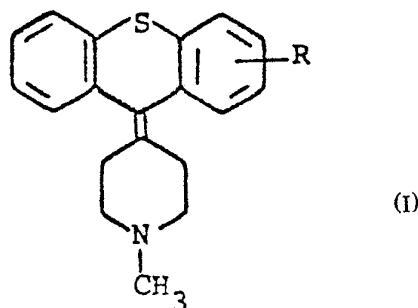
⑯ Priorität(en): 22.12.1975 US 642866

⑰ Erfinder:  
David Carroll Remy, North Wales/PA (US)  
Susan Fissel Britcher, Norristown/PA (US)

⑲ Patent erteilt: 31.07.1981

⑳ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.07.1981㉑ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich㉒ Verfahren zur Herstellung von neuen Trifluormethylthio- und  
Trifluormethylsulfonyl-thioxanthen-9-ylidenpiperidinen.

㉓ Es werden neue Trifluormethylthio- und Trifluormethylsulfonyl-thioxanthen-9-ylidenpiperidine der Formel



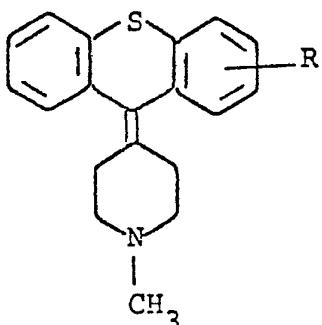
worin R die Bedeutung  $\text{-SCF}_3$  oder  $\text{-SO}_2\text{CF}_3$  hat, und pharmazeutisch unbedenkliche Salze derselben hergestellt.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man aus entsprechenden 9-Hydroxy-9-piperidyl-Verbindungen Wasser abspaltet.

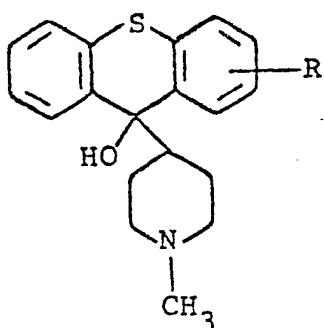
Die erhaltenen Verbindungen können zur Behandlung von Psychosen verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Trifluormethylthio- und Trifluormethylsulfonyl-thioxanthen-9-ylidenpiperidinen der Formel

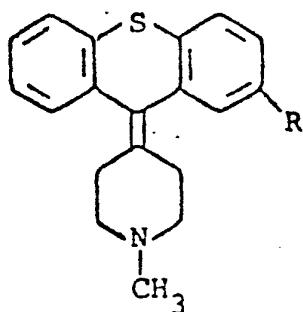


in der R die Bedeutung  $-\text{SCF}_3$  oder  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$  hat, oder pharmazeutisch unbedenklicher Salze derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



dehydriert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden pharmazeutisch unbedenklichen Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel

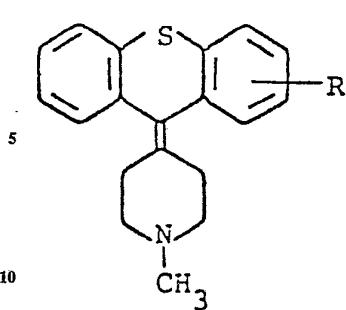


sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze derselben herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung herstellt, in welcher R die Bedeutung  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$  hat.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen herstellt, worin R die Bedeutung  $-\text{SCF}_3$  hat.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Trifluormethylthio- und Trifluormethylsulfonyl-thioxanthen-9-ylidenpiperidinen der Formel

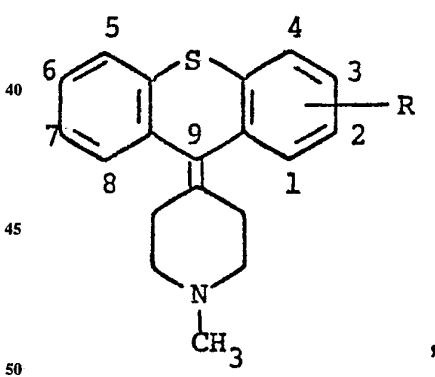


15 in der R die Bedeutung  $-\text{SCF}_3$  oder  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$  hat, sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze derselben.

Die neuen Verbindungen können in pharmazeutischen Mitteln verwendet werden, und sie dienen zum Behandeln von Psychosen durch Darreichen der neuen Verbindungen an 20 psychotische Patienten. Es ist bekannt, dass Thioxanthenyldipiperidine pharmakologische Aktivität aufweisen. So werden z. B. die Stammverbindung und das 2-Chlor-analogue von Engelhardt und Mitarbeitern in J. Med. Chem., Band 8 (1965), Seite 829, als Antiserotonin- und Antihistaminmittel beschrieben. 25 Ähnliche Aktivitäten sind für die Halogen-, Alkyl- und Perfluoralkyl- und Alkoxyanalogen in der US-PS 3 275 640 beschrieben. Kaiser und Mitarbeiter beschreiben in J. Med. Chem., Band 17 (1974), auf Seite 57 die Chlor- und Trifluormethyllderivate als neuroleptische Mittel, bestimmt durch ihre Fähigkeit, bei Ratten Augenlidlähmung, Katalepsie und verminderte motorische 30 Aktivität hervorzurufen.

Die neuen, erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen haben die folgende Formel

35

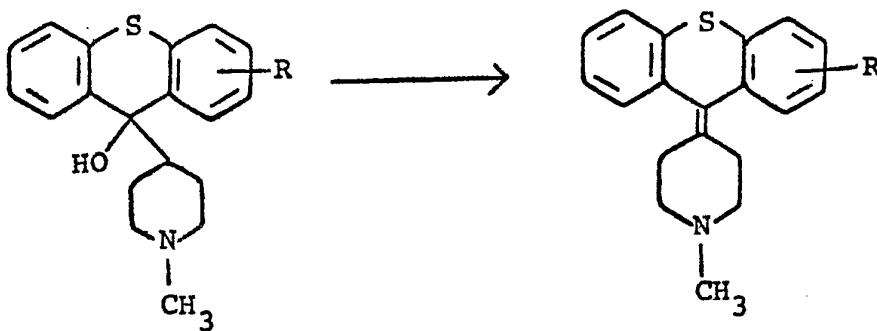


in der R die Bedeutung  $-\text{SCF}_3$  oder  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$  hat.

55 Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Verbindung, in der R in der Stellung Nr. 2 steht. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist diejenige, bei der R in der Stellung Nr. 2 steht und die Bedeutung  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$  hat.

Bevorzugte pharmazeutisch unbedenkliche Salze sind diejenigen, die mit anorganischen und organischen Säuren hergestellt werden, von denen bekannt ist, dass sie pharmazeutisch unbedenkliche Salze ergeben, wie Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Maleinsäure, Pamosäure, Citronensäure, Brenztraubensäure, Naphthalinsulfonsäure, 65 Isäthionsäure, Fumarsäure oder dergleichen.

Das neue erfindungsgemäss Verfahren besteht darin, dass man entsprechend dem nachstehenden Formelschema aus der 9-Hydroxy-9-piperidylverbindung Wasser abspaltet:



Die Umsetzung wird vorzugsweise durchgeführt, indem man eine Lösung des 9-Hydroxy-Ausgangsmaterials in einem Gemisch aus 1 Teil Trifluoressigsäure und 1 bis 4 Teilen Trifluoressigsäureanhydrid 1 bis 5 Stunden von 50°C bis Rückflusstemperatur erhitzt.

Die Herstellung des 9-Hydroxy-Ausgangsmaterials ist in den nachstehenden Beispielen beschrieben.

Das neue Behandlungsverfahren mit den erfundungsgemäss erhaltenen Verbindungen besteht z.B. darin, dass man eine neue Verbindung an einen psychotischen Patienten darreicht. Der Darreichungsweg kann oral, rektal, intravenös, intramuskulär oder subkutan sein. Wirkstoffdosen von 2 bis 200, vorzugsweise von 5 bis 50 mg/kg/Tag sind im allgemeinen ausreichend und können, wenn dies bevorzugt wird, in mehrere Dosen unterteilt 2- bis 4-mal täglich dargereicht werden.

Die genaue Einheitsdosisform und die Dosismenge hängen von der Krankheitsgeschichte des Patienten ab und bleiben daher dem Urteil des Arztes überlassen.

Pharmazeutische Mittel, die die neue Verbindung als Wirkstoff enthalten, können in jeder bekannten Form für die orale Anwendung, wie als Tabletten, Pastillen, Bonbons, wässrige Suspensionen oder Ölsuspensionen, dispergierbare Pulver oder Körner, Emulsionen, Hart- oder Weichkapseln, Sirupe oder Elixiere, dargereicht werden. Für die intravenöse, intramuskuläre und subkutane Applikation der pharmazeutischen Mittel kann man sterile injizierbare Präparate, wie sterile wässrige Lösungen oder Öllösungen oder Suspensionen, verwenden. Die Wirkstoffmenge in einer Einheitsdosis der oben beschriebenen pharmazeutischen Mittel kann 1 bis 400 mg, vorzugsweise 5 bis 250 mg, betragen.

#### Beispiel 1

##### 1-Methyl-4-[2-(trifluormethylthio)-thioxanthen-9-yilden]-piperidin

###### Stufe A

Herstellung von 2-(Trifluormethylthio)-thioxanthen-9-on  
Ein Gemisch aus 13,0 g (0,0446 Mol) 2-Bromthioxanthen-9-on, 30,87 g (0,0766 Mol) Bis-(trifluormethylthio)-quecksilber, 20,36 g (0,32 Mol) Kupferpulver, 7 ml Pyridin und 70 ml Chinolin wird 20 Stunden bei 170–190°C gerührt. Die Lösung wird gekühlt und mit 200 ml 6n Salzsäure und 200 ml Benzol verdünnt. Nach starkem Rühren wird das Gemisch durch ein Filterhilfsmittel filtriert, wobei man Benzol zum Waschen des Filterkuchens verwendet. Die wässrige Säurephase wird entfernt und die Benzolphase mit 200 ml 3n Salzsäure und viermal mit je 250 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung filtriert und das Benzol abgetrieben.

Der Rückstand wird in etwas Benzol gelöst und an einer in Benzol mit Silicagel gefüllten Säule (5 cm × 76 cm) chromatographiert. Das Produkt wird mit Benzol eluiert; man erhält 5,90 g, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol 5,24 g 2-(Trifluormethylthio)-thioxanthen-9-on ergeben; F. 126–127°C.

###### Stufe B

##### Herstellung von 1-Methyl-4-(2-trifluormethylthio-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin

Zu einer in Eis gekühlten Lösung von 5,10 g (0,0163 Mol) 2-Trifluormethylthio)-thioxanthen-9-on in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 25 ml einer 0,72-molaren Lösung von 1-Methyl-4-piperidylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendetem Zusatz wird die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird in einem rotierenden Verdampfer abgetrieben. Der rote ölige Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung tropfenweise mit Wasser versetzt, bis sich eine klare überstehende Benzolschicht und eine gelatinöse wässrige Phase gebildet haben. Die Benzolphase wird dekantiert und die gelatinöse wässrige Phase zweimal mit je 100 ml siedendem Benzol extrahiert. Die Benzolphasen werden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, der beim Verrühren mit Acetonitril kristallisiert, wird abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 3,29 g 1-Methyl-4-(2-trifluormethylthio-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin.

###### Stufe C

##### Herstellung von 1-Methyl-4-[2-(trifluormethylthio)-thioxanthen-9-yilden]-piperidin

Eine Lösung von 3,29 g 1-Methyl-4-(2-trifluormethylthio-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin in 15 ml Trifluoressigsäureanhydrid und 30 ml Trifluoressigsäure wird 2,5 Stunden unter Rühren auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und zwecks Herstellung der freien Base mit 10%iger Natronlauge gewaschen. Die Benzolösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Benzol in einem rotierenden Verdampfer abgetrieben. Der Rückstand ergibt beim Umkristallisieren aus Acetonitril 1-Methyl-4-[2-(trifluormethylthio)-thioxanthen-9-yilden]-piperidin; F. 104–106°C.

#### Beispiel 2

##### 1-Methyl-4-[2-(trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-yilden]-piperidin

###### Stufe A

##### Herstellung von 2-(4-Trifluormethylsulfonyl-phenylthio)-benzoësäure

Eine Lösung von 6,17 g (0,040 Mol) Thiosalicylsäure, 3,2 g (0,08 Mol) Natriumhydroxid und 9,28 g (0,032 Mol) 4-Bromphenyltrifluormethylsulfon in 130 ml absolutem Äthanol und 15 ml Wasser wird 24 Stunden unter Rühren auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst. Nach dem Extrahieren mit Benzol wird die alkalische wässrige Phase durch Zutropfen von konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Der feste Stoff wird 10 Minuten bei 60°C mit 100 ml Benzol gerührt, filtriert und der ungelöste feste Rückstand zweimal mit je 100 ml Benzol gewaschen. Die

vereinigten Benzolfiltrate und Waschflüssigkeiten werden zu 5,4 g 2-(4-Trifluormethylsulfonylphenylthio)-benzoësäure eingedampft.

#### Stufe B

##### Herstellung von 2-(Trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-on

Eine Lösung von 7,6 g (0,021 Mol) 2-(4-Trifluormethylsulfonylphenylthio)-benzoësäure in 40 ml konzentrierter Schwefelsäure wird 1,5 Stunden unter Röhren auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung langsam auf 400 g zerstoßenes Eis gegossen. Das Öl, das sich dabei abscheidet, wird dreimal mit je 150 ml eines Gemisches aus Äther und Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden viermal mit Wasser und dreimal mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Äther-Benzolschicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in einem rotierenden Verdampfer zur Trockne eingedampft. Beim Umrütteln des blassgelben festen Stoffes aus Acetonitril erhält man 2-(Trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-on; F. 163–164,5°C.

#### Stufe C

##### Herstellung von 1-Methyl-4-(2-trifluormethylsulfonyl-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin

Zu einer in Eis gekühlten Lösung von 2,42 g (0,007 Mol) 2-(Trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-on in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man 15 ml einer 0,81-molaren Lösung von 1-Methyl-4-piperidylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zu. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Tetrahydrofuran dann in einem rotierenden Verdampfer abgetrieben. Der rote ölige Rückstand wird in 100 ml Benzol gelöst, und zu der Lösung wird Wasser zuge-tropft, bis sich eine klare überstehende Benzolphase und eine

rote gelatinöse wässrige Phase gebildet haben. Das Gemisch wird filtriert und der feste Rückstand fünfmal mit siedendem Benzol gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschflüssigkeiten werden mit verdünnter Ammoniumchloridlösung, zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Benzolphase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Benzol im rotierenden Verdampfer abgetrieben. Der Rückstand, der beim Verrühren mit Acetonitril kristallisiert, wird abfiltriert und zweimal mit eiskaltem Acetonitril gewaschen. Man erhält 1,63 g 1-Methyl-4-(2-trifluormethylsulfonyl-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin; F. 211–216°C.

#### Stufe D

##### Herstellung von 1-Methyl-4-[2-(trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-yliden]-piperidin

Eine Lösung von 1,63 g (0,00369 Mol) 1-Methyl-4-(2-trifluormethylsulfonyl-9-hydroxythioxanthen-9-yl)-piperidin in 12 ml Trifluoressigsäure und 4 ml Trifluoressigsäureanhydrid wird 3 Stunden unter Röhren auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen verdünnter Natronlauge und einem Gemisch aus gleichen Teilen Benzol und Äther verteilt. Die alkalische wässrige Phase wird noch zweimal mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Benzol und Äther extrahiert. Die vereinigten Benzol-Ätherphasen werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im rotierenden Verdampfer abgetrieben. Beim Verreiben des Rückstandes erfolgt Kristallisation. Das Produkt wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und bei 77°C im Vakuum zu 1,05 g 1-Methyl-4-(trifluormethylsulfonyl)-thioxanthen-9-yliden]-piperidin getrocknet; F. 125–128°C.