

229407

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 3445/R.



229407

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

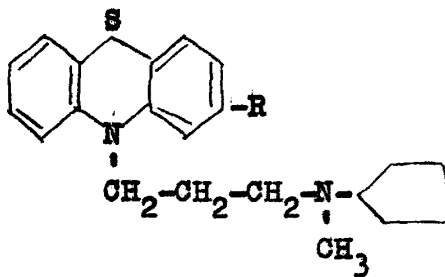
"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
"de alquilo-amino-alquilo".

=====

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la
obtención de fenotiacinas de la fórmula





donde R significa hidrógeno o cloro, así como de sus sales con ácidos que son adecuadas para la formación de sales de aplicación terapéutica.

5. Estos compuestos muestran, en una determinada proporción una serie de represiones características del sistema nervioso central vinculadas con diferentes efectos específicos antagónicos o espasmolíticos junto con una depresión persistente de la presión sanguínea.

10. Los efectos mencionados dependen en escala extraordinariamente reducida de la estructura de las mencionadas fenotiacinas y la más ligera modificación de la estructura molecular reduce o elimina totalmente los mencionados efectos. Así, pues, los compuestos de la mencionada fórmula, por ejemplo, en los que el resto ciclopentílico está sustituido por un resto ciclohexílico
15. se presenta, con la misma toxicidad, un efecto reductor de la presión sanguínea 10 veces más reducido, un efecto central represor mucho más flojo y una espasmolisis reducida hasta nula.

20. Las nuevas fenotiacinas y sus sales se obtienen en la forma ya conocida.

- Así, por ejemplo, se puede introducir en las correspondientes fenotiacinas N-insustituidas el resto γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílico y, si se desea, obtener las sales de los compuestos producidos.
25. Los derivados adecuados para la introducción del resto γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílico son ésteres especialmente reaccionables del γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propanol. Esteres reaccionables son especialmente
30. aquellos con fuertes ácidos inorgánicos u orgánicos, por

22 JUN 1966



229407

ejemplo con ácidos halógeno-hidrógenos, como por ejemplo, ácido cloro-hidrogénico, o con ácidos sulfónicos/ orgánicos, como por ejemplo ácido p-toluolsulfónico. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un agente de condensación adecuado para la neutralización del correspondiente ácido y/o en presencia de un disolvente a temperatura ambiente o temperatura aumentada.

5.

Otra forma de ejecución del procedimiento

consiste ,por ejemplo, en que en las correspondientes

10.

10-propilo-fenotiacinas, que en posición γ del grupo propílico presentan un resto transformable en un grupo N-ciclo-pentilo-metilo-amínico, este resto se transforma en un grupo N-ciclo-pentilo-metilo-amínico y, si se desea, se obtienen las sales de los compuestos producidos.

15.

Así, se pueden reaccionar ésteres reaccionables de una 10-(γ -oxi-propilo)-fenotiacina correspondiente con ciclo-pentilo-metilo-amina. Esteres reaccionables de una 10-(γ -oxi-propilo)-fenotiacina son especialmente aquellos con fuertes ácidos inorgánicos u orgánicos ,por ejemplo,

20.

con ácidos halógeno-hidrógeno, como por ejemplo ácido cloro-hidrogénico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, como por ejemplo ácido p-toluolsulfónico. Esta reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un agente de condensación adecuado para la neutralización del

25.

correspondiente ácido y/o en presencia de un disolvente a temperatura ambiente o temperatura aumentada.

Además, es posible transformar las bases de

Schiff obtenidas durante la reacción de las correspondientes 10-(γ -amino-propilo)-fenotiacinas con ciclopentanon ,

30.

con agentes de reacción en las 10- γ -(N-ciclo-pentilo-



amino)-propilo- γ -fenotiacinas y sustituir el hidrógeno del grupo amino secundario por el resto metílico, y, si se desea, obtener de los compuestos producidos las

5. correspondientes sales. La reducción de las bases de Schiff, que ventajosamente se efectúa simultáneamente con la condensación del 10-(γ -amino-propilo)-fenotiacina con ciclopentanon , se puede efectuar con hidrógeno en presencia de un catalizador, como por ejemplo Raney-Nickel y en presencia o ausencia de un agente disolvente, a
10. temperatura ambiente o con temperatura aumentada.

Por el contrario, se puede introducir en una 10-(γ -metilo-aminopropilo)-fenotiacina obtenida en forma análoga un resto ciclopentílico.

15. Segun el método de trabajo se obtienen los nuevos compuestos bien en forma de sus bases o de sus sales. De las sales se pueden obtener en forma ya conocida las bases amínicas libres. De estas últimas, a su vez, se pueden obtener, por reacción con ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación

20. terapéutica, sales, como por ejemplo de los ácidos halogeno-hidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido rodanhidrogénico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido benzol
25. o toluol-sulfónico o de ácidos de efecto terapéutico.

- Las materias iniciales son conocidas o se pueden obtener en forma en sí conocida. El invento abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en
30. las que se parte de cualquier compuesto obtenido como

22 JUN



- 5 -

229407

producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

- Los nuevos compuestos se pueden utilizar como
5. medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan a éstos o sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico farmacéuticamente adecuado para la aplicación parenteral o topical. Para la formación del mismo entran
10. en consideración materias que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colessterina u otros vehículos medicinales
15. conocidos. Los preparados farmacéuticos pueden tener por ejemplo la presentación de tabletas, grajeas, ungüentos, cremas, o forma líquida como suspensiones, soluciones o emulsiones. En caso de estar esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como
20. agentes de conservación, estabilización, redificación, o emulsión, sales para la variación de la presión osmótica osmecadoras. También pueden contener otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen por los métodos usuales.

25. La invención se describe con más detalle en los Ejmplos siguientes.

Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

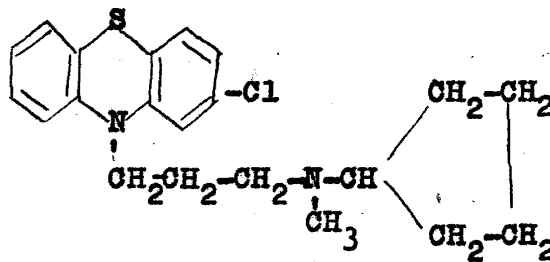
EJEMPLO 1 -

30. 34,7 g. de 3-clorofenotiacina se calientan con

229407

7,6 g. de amida de sodio en 400 cm³ de dioxano hasta que cese el desarrollo de amoniaco, a continuación se agregan en el espacio de tiempo de una hora, lentamente 34,0 g. de cloruro N-ciclopentilo-N-metilo- γ -amino-propílico disueltos en 50 cm³ de dioxano. Se deja hervir la mezcla aún durante 1½ horas, se enfría y se destruye con alcohol el exceso de amida de sodio. El disolvente se destila en vacío y el residuo se recibe en éter y agua. La solución etérica se lava con agua, se seca y se vaporiza el disolvente. El aceite residual se destila en vacío con lo que se obtiene la 10- γ -(N-ciclopentilo-N-metilo-amino)-propilo-3-cloro-fenotiacina de la fórmula

15.



20.

en forma de aceite amarillento del punto de ebullición Kp. 0,2 200-210°. El hidrocioruro se obtiene, al mezclar una solución etérica de la base con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico, en forma de un polvo de cristal incoloro soluble en agua del F 136-139° (descomposición).

25.

En lugar de dioxano se puede utilizar tambien otro disolvente indiferente como benzol, toluol o xilol. En lugar del cloruro del N-ciclopentilo-N-metilo- γ -amino-propanol se puede utilizar otro éster reaccionable

22 JUN



229407

de este aminoalcohol, como por ejemplo el bromuro, el yoduro y el sulfonato benzóico o p-toluóico. La amida sódica se puede sustituir por otro agente ligador de ácido como amida de potasio o litio, hidruro de litio, hidróxido de potasio o sodio y otros más.

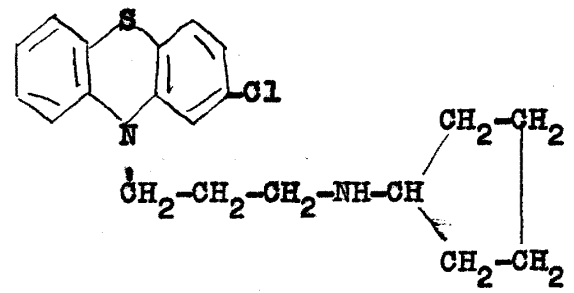
5.

EJEMPLO 2 -

Una mezcla de 43,5 g. de 10-(γ -aminopropilo)-3-cloro-fenotiacina, 13,8 g. de ciclopentanon y 200 cm³ de etanol se hidriza en un autoclave a 6 hasta 10 atm. ef. de presión de hidrógeno, en presencia de un catalizador de niquel a 10-100°. Después de efectuada la reacción se filtra en vacío el catalizador, se vaporiza el disolvente y se destila el residuo. Con un Kp. 0,15 202-212° se obtiene la 10- γ -(N-ciclopentilo)-amino-propilo-3-cloro-fenotiacina de la fórmula

10.

15.



20.

en forma de aceite de color amarillo claro. La 10- γ -(N-ciclopentilo-amino)-propilo-3-cloro-fenotiacina se metiliza de la siguiente forma: Una mezcla de 35,8 g. de base, 30,0 g. de ácido fórmico al 85% y 23 cm³ de solución de formaldehído (40 vol.%) se calientan, bajo refrigerador al reflujo, durante 6 horas hasta hervir. Después de enfriar se vierte la masa en agua, se mezcla

25.



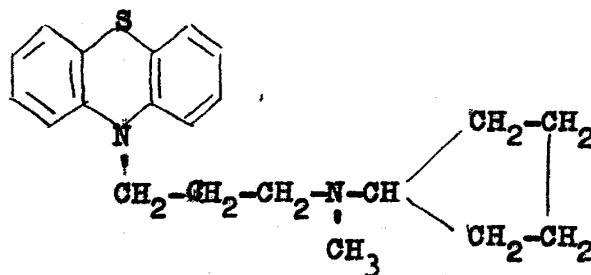
con álcali concentrado y la base precipitada se recibe en éter. Después de lavar la solución etérica con agua y después de secar sobre carbonato potásico se vaporiza el disolvente y el residuo se destila con lo

- 5. que a Kp. 0,18¹⁹⁵⁻²⁰⁵ se obtiene la 10- \int γ -(N-ciclopentilo-metilo)-amino-propilo \int -3-cloro-fenotiacina. Esta es idéntica a la base del ejemplo 1.

EJEMPLO 3 -

- 10. 39,8 g. de fenotiacina se calientan con 9,5 g. de amida de sodio en 200 cm³ de dioxano hasta que cese el desarrollo de amoniaco, a continuación se agregan 40,0 g. de cloruro de N-ciclopentilo-N-metilo- γ -amino-propílico disueltos en 80 cm³ de dioxano, lentamente en el espacio de tiempo de una hora. Se deja hervir la
- 15. mezcla aún durante 1 $\frac{1}{2}$ hora, se enfría, y se destruye el exceso de amida de sodio con alcohol. El disolvente se destila en vacío y el residuo se recibe en éter y agua, La solución etérica se lava con agua, se seca y se vaporiza el disolvente. El aceite residual se destila en
- 20. vacío, con lo que se obtiene la 10- \int γ -(N-ciclopentilo-N-metilo-amino)-propilo \int -fenotiacina de la fórmula

25.



2294²² JUN. 1957



en forma de aceite amarillento del Kp. 0,20 185-

El hidrocioruro se obtiene al mezclar una solución de la base en cetona metiloetífica con la cantidad calculada de ácido clorhídrico alcohólico en forma de

5. polvo cristalino incoloro, soluble en agua, del F = 160-162°. La condensación se puede efectuar tambien sin utilizar un agente ligador del ácido; para ello se deja gotear por ejemplo clorure-N-ciclopentilo-N-metilo- γ -amino-propílico agitando sobre fenotiacina fundida a 170-180°.

10. EJEMPLO 4 -

Una mezcla de 27,5 g. de 10-(γ -cloropropilo)-fenotiacina, 25 g. de N-metilo-N-ciclopentilamina y 250 cm³ de benzol se calientan durante 5 horas en un recipiente de presión a 80-120°. A continuación se mezcla la masa de reacción con alcali acuoso, se separa la solución benzólica y se lava con agua. Después de secar la capa benzólica sobre potasio se destilan los disolventes y el exceso de N-metilo-N-ciclopentiloamina.

15. Al destilar el residuo en vacío se obtiene la 10- γ -(N-ciclopentilo-N-metilo-amino)-propilo- γ -fenotiacina del Kp. 0,15 180-190° en forma de aceite de color amarillo claro que es idéntica al compuesto del ejemplo 3.

20. EJEMPLO 5 -

Una mezcla de 31,0 g. de 10-(γ -cloropropilo)-3-cloro fenotiacina, 25,0 g. de N-metilo-N-ciclopentilo-amina y 250 cm³ de benzol se calientan durante 5 horas a 80-120° en un recipiente de presión. A continuación se mezcla la masa de reacción con alcali acuoso, se separa la solución benzólica y se lava con agua. Después de secar la capa benzólica sobre potasio se destilan los disolventes y el

- 30.

22 JUN 1954
229407



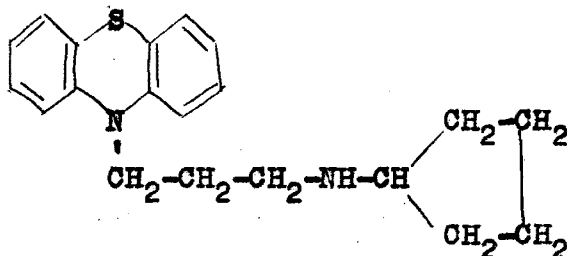
exceso de N-metilo-N-ciclopentilo-amina. Al destilar el residuo en vacio se obtiene la 10- γ -(N-ciclopentilo-N-metilo-amino)-propilo-3-cloro-fenotiacina del Kp. 0,04¹⁸¹, que es idéntica al compuesto descrito en el ejemplo 1.

5. EJEMPLO 6 -

Una mezcla de 51,2 g. de 10-(γ -aminopropilo)-fenotiacina, 18,5 g. de ciclopentanon y 400 cm³ de etanol se hidrolizan en un autoclave a 70-100° a unas 10 atm.ef. de presión de hidrógeno, en presencia de un catalizador

10. de níquel. Después de efectuada la reacción se filtra en vacio el catalizador, se vaporiza el disolvente y se destila al residuo. Con Kp. 0,20¹⁸⁰⁻¹⁹⁰ se obtiene la 10- γ -(N-ciclopentilo)-amino-propilo-3-cloro-fenotiacina de la fórmula

15.



20.

en forma de un aceite de color amarillo claro. Este se metiliza como sigue: Una mezcla de 32,4 g, de esta base, 30,0 g. de ácido fórmico al 85% y 25 cm³ de solución de formaldehido (40 vol.%) se calientan bajo refrigera- ción al reflujo durante 6 horas hasta la ebullición.

25.

A continuación se reduce la masa de reacción en vacio a 100°, el residuo se mezcla con poca agua, después

2294 327



con álcali concentrado y la base precipitada se recibe en éter. Después de lavar la solución etérica con agua y después de secar sobre carbonato potásico se vaporiza el disolvente y se destila el residuo con lo que se

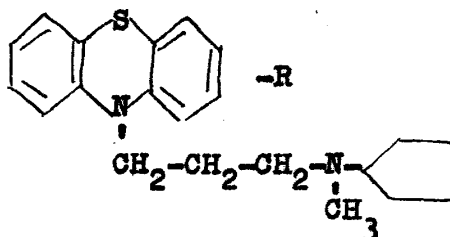
- 5. obtiene la 10- \int -(N-ciclopentilo-N-metilo-amino)-propilo \int -fenotiacina a Kp. $0,15^{180-190^{\circ}}$ en forma de aceite amarillo claro. Este es idéntico a la base del ejemplo 3.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

- 10. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 19 de julio de 1955, nº 22.294, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por
- 15. 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de alquilo-amino-alquilo"; caracterizándose se por lo siguiente:

- 25. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de alquilo-amino-alquilo, y sus sales, caracterizándose porque en la forma conocida para la obtención de compuestos de alquilo-amino-alquilo se obtienen fenotiacinas de la fórmula

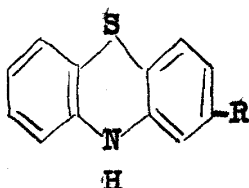


223
229407
6
ESPANIA
S. MENTIMOS
SPECIAL MOTOR

donde R significa hidrógeno o cloro y, si se desea, se obtienen sales de los compuestos producidos.

2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque en las fenotiacinas de la fórmula

5.



10. donde R significa hidrógeno o cloro, se introduce el resto γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílico y, si se desea, se obtienen sales de los compuestos producidos.

3^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque en la 3-cloro-fenotiacina se introduce el resto γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílico y, si se desea, se obtienen sales de los compuestos producidos.

15.

4^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque como materia inicial se utilizan ésteres reaccionables del γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propanol.

20.

5^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 4^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan halogenuros γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílicos.

25.

6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 5^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan cloruros γ -(ciclopentilo-metilo-amino)-propílicos.

7^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a,

22 JUN



229407

caracterizándose porque en las correspondientes 10-propilo-fenotiacinas que en posición γ presentan un resto transformable en un grupo N-ciclopentilo-metilo-amino, este resto se transforma en dicho grupo y, si se desea, se obtienen sales de los compuestos producidos.

5.

8.^a- Procedimiento, según reivindicaciones 1.^a y 7.^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan ésteres de 10-(γ -oxipropilo)-fenotiacinas.

10.

9.^a-Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1.^a, 7.^a y 8.^a, caracterizándose porque como materias iniciales se utilizan 10-(γ -halogeno-propilo)-fenotiacinas.

15.

10.^a- Procedimiento, según reivindicaciones 1.^a y 7.^a, caracterizándose porque se reducen las bases de Schiff obtenidas de la reacción de 10-(γ -amino-propilo)-fenotiacinas con ciclopentanon y en los compuestos obtenidos con grupo amino secundario se sustituye el átomo de hidrógeno de este grupo por el resto metílico.

20.

11.^a- Procedimiento, según reivindicaciones 1.^a, 7.^a y 10.^a, caracterizándose porque la reducción se efectúa simultáneamente con la condensación.

25.

12.^a- Procedimiento, según reivindicaciones 1.^a y 7.^a, caracterizándose porque en las 10-(γ -metiloamino-propilo)-fenotiacinas se introduce el resto ciclopentílico.

13.^a- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de alquilo-amino-alquilo; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 JUN 1956
C I B A, Société Anonyme.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. P.