

AÑO .....

Expediente núm. ....



237680

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** ..... INVENCIÓN .....

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE** ..... INVENCIÓN ..... por 20 ..... años, en España

*a favor de*

SANDOZ, A.G., entidad ....., de nacionalidad

suiza ..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de ..... núm. ....

*por:*

• Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina  
substituidos en posición 3, hasta ahora desconocidos"

Nº 3738

Agente Sr. Gómez-Acebo.

PATENTE DE INVENCION

Case 837/A.



237680

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

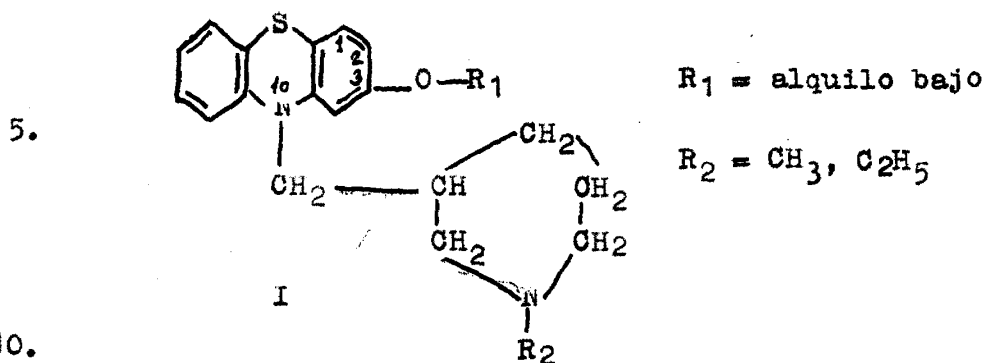
"Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina sustituidos en posición 3.

=====

Solicitante : SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden lograr derivados fenotiacínicos sustituidos en la posición 3, de la fórmula general I

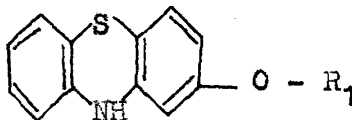




237680

condensando un derivado fenotiacínico de la fórmula general II

5.

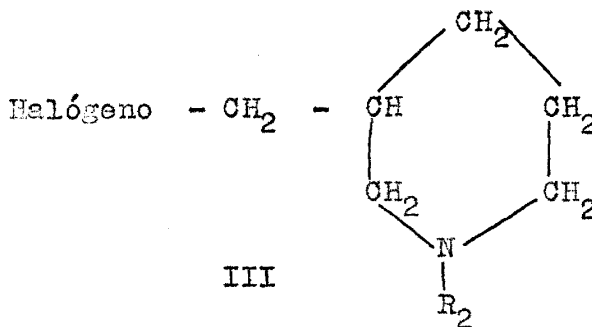


II

donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba mencionado, con una amina heterocíclica, sustituida en posición β al átomo de nitrógeno por un grupo halógeno-metílico de la fórmula general III

10.

15.



III

20.

donde R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado y halógeno significa cloro, yodo o bromo.

25.

La ejecución del procedimiento se puede efectuar por ejemplo disolviendo un derivado fenotiacínico, substituido en la posición 3 por un grupo alcoxi, de la fórmula II en un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo benzol, toluol, xilol, diclorobenzol, nitrobenzol y reaccionando en presencia de un agente de condensación alcalino, como por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, amida de sodio, metal de sodio, hidruído de litio,

237680<sup>20 SEP.</sup>



butilato de sodio terc., es decir metales alcalinos, o compuestos de los mismos, tales como hidróxidos, amidas, hidrídos o alcanolatos, con un derivado  $\beta$ -halogeno-metilo-piperidílico de la fórmula III, a temperatura de ambiente o temperatura aumentada.

5.

La reacción se puede efectuar asimismo sin disolvente por fusión conjunta de los componentes de reacción y donde, sin embargo, bajo reducción del rendimiento, también se puede prescindir del agente de condensación.

10.

Una vez terminada la reacción se agita la mezcla de reacción con agua y el disolvente se vaporiza bajo presión reducida; las sustancias nuevas se pueden extraer sin embargo también de la mezcla de reacción mediante ácidos minerales u orgánicos diluïdos y de la fase acuosa separarse mediante mezcla con lejía o amoníaco.

15.

Las bases se reciben en benzol y en cualquier otro disolvente que no se mezcle con agua y se liberan del disolvente mediante vaporización. Las bases se pueden limpiar por destilación en alto vacío y transformarse en una sal adecuada con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20.

Los nuevos compuestos obtenidos según el presente procedimiento poseen las propiedades farmacodinámicas características para los derivados fenotiacínicos ya conocidos de constitución similar, pero son sin embargo de mejor toleración. Son adecuados en indicaciones psiquiátricas en casos ligeros, especialmente buenos para el tratamiento ambulante.

25.

30.

Los nuevos derivados fenotiacínicos sirven sin embargo también como productos intermedios para la



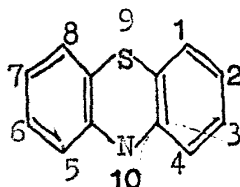
237680

obtención de medicamentos.

En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, pero que en ningún modo lo habrán de limitar, se indican todas las temperaturas en grados Celsius. Los puntos de fusión y ebullición están sin corregir. Los lugares de sustitución en la estructura fenotiacínica están numerados de la forma siguiente:

5.

10.



EJEMPLO 1.

15.

3-metoxi-10-(N-metilo- $\beta$ -pipercolilo)-fenotiana

20.

50,0 g de 3-metoxi-fenotiacina (punto de fusión 190-192°, sublimado), 10,20 g de amida de sodio finamente pulverizado y 250 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto se calientan al reflujo hasta hervir, a una temperatura del baño de 180°, agitando durante 3 horas. Sin interrumpir el calentamiento se gotean en el plazo de 1½ horas

25.

una solución de 36,20 g de 1-metilo-3-cloro-metilo-piperidina en 35 cm<sup>3</sup> de xilol abs. Después de seguir calentando durante 5 horas se enfría la mezcla de reacción y después de agregar 10 g de cloruro amónico se agita tres veces, cada una con 75 cm<sup>3</sup> de agua. Se extrae la solución xilólica una vez con 275 cm<sup>3</sup>, después dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de ácido tártrico al 15%. El extracto ácido tártrico se lava con 150 cm<sup>3</sup> de benzol



237680

y se pone fenoltaleino-alcalino con 90 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica concentrada. La base aceitosa precipitada se recibe en un total de 400 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución benzólica se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua y se vaporiza bajo

5. presión reducida. El residuo de vaporización se destila en alto vacío. Después de separar lo obtenido previamente bajo 0,01 mm Hg hasta 199° se recoge la fracción principal que, bajo la misma presión, destila a 199-201°, la 3-metoxi-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina. La base de análisis puro tiene el punto de ebullición 200° a 0,01 mm Hg.

Al mezclar una solución enfriada a 0° de 9,10 g de ácido tártrico en 1350 cm<sup>3</sup> de éster acético con la solución de 20,60 g de la base libre en 200 cm<sup>3</sup> de éster acético se precipita el tartrato de la 3-metoxi-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina. La sal obtenida funde a 140° bajo desarrollo de gas y sinterizar a partir de 90°.

15.

EJEMPLO 2.

20.

3-etoxi-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina.

30,0 g de 3-etoxi-fenotiacina del punto de fusión 131-132°, 5,77 g de amida de sodio finamente pulverizada y 130 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto se calientan agitando durante 3 horas en el refrigerador de reflujo, a una temperatura del baño de 180°, hasta hervir. Sin interrumpir el calentamiento se gotean en el plazo de 1½ horas una solución de 20,5 g de 1-metilo-3-clorometilo-piperidina del punto de ebullición 69° a 11 mm Hg en 20 cm<sup>3</sup> de xilol abs. Después de seguir calentando durante otras 5 horas se enfría la mezcla de reacción y después

25.

30.

20  
23768



de agregar 10 g de cloruro de amonio se agita tres veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de agua. La solución xilólica se extrae una vez con 175 cm<sup>3</sup>, después dos veces, cada una con 30 cm<sup>3</sup> de ácido tártrico acuoso al 15%. El extracto

5. ácido tártrico se lava con 100 cm<sup>3</sup> de benzol y se pone fenolftaleino-alcalino con 60 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica concentrada. La base aceitosa precipitada se recibe en total 200 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución benzólica se lava con 100 cm<sup>3</sup> de agua y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo de vaporización se destila en alto vacío. Después de separar lo obtenido previamente bajo 0,015 mm Hg hasta 198°, se recoge la fracción principal que destila bajo la misma presión a 198-200°, la 3-etoxi-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina. La base de análisis puro tiene el punto de ebullición 199° a 0,015 mm Hg.

15. Al mezclar una solución enfriada a 0° de 7,18 g de ácido tártrico en 1.100 cm<sup>3</sup> de éster acético con la solución de 16,95 g de la base libre en 150 cm<sup>3</sup> de éster acético, se precipita el tartrato de la 3-etoxi-10-(N-metoxi-β-pipecolilo)-fenotiacina. La sal que contiene 1 mol de agua de cristal tiene el punto de fusión 135° (descomp.) después de sinterizar a partir de 90°.

20. EJEMPLO 3.

3-isopropoxi-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina

Se condensa la sal potásica del N-fenilo-m-amino-fenol, calentando su solución en etanol absoluto con isopropilobromuro, a la N-(m-isopropoxi-fenilo)-anilina. Punto de ebullición 194° a 10 mm Hg.

30.



237687

Se calientan 21,21 g de N-(m-isopropoxi-fenilo)-anilina con 6,00 g de azúfre y 0,3 g de yodo durante 20 minutos en un baño de 160°. Terminado el desarrollo de hidrógeno sulfurado se destila la mezcla de reacción en alto vacío. Se recoge la fracción que se obtiene bajo 0,01 mm Hg a 150-170°, se disuelve en 25 cm<sup>3</sup> de benzol caliente y, después de filtrar, se mezcla con 50 cm<sup>3</sup> de petroléter. La 3-isopropoxi-fenotiacina ligeramente amarilla, que cristaliza, tiene el punto de fusión de 105-107°.

50,0 g de 3-isopropoxi-fenotiacina del punto de fusión 105-107°, 9,1 g de amida de sodio finamente pulverizada y 250 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto se calientan en el refrigerador al reflujo durante 3 horas y agitando, a una temperatura del baño de 180° hasta hervir. Sin interrumpir el calentamiento se gotean en el plazo de 1½ horas una solución de 32,3 g de 1-metilo-3-clorometilo-piperidina del punto de ebullición 69° a 11 mm Hg en 75 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto. Después de seguir calentando durante 5 horas se enfría la mezcla de reacción y después de agregar 10 g de cloruro amónico se agita tres veces, cada una con 75 cm<sup>3</sup> de agua. La solución xilólica se extrae una vez con 275 cm<sup>3</sup>, después dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de ácido tártrico acuoso al 15%. El extracto ácido tártrico se lava con 150 cm<sup>3</sup> de benzol y se pone fenolftaleino-alcalino con 90 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica. La base aceitosa precipitada se recibe en total 400 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución benzólica se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo de vaporización se destila en alto vacío.



237680

5. Después de separar lo obtenido previamente bajo 0,01 mm Hg hasta 193° se recoge la fracción principal que destila bajo la misma presión a 193-195°, la 3-isopropoxi-10-(N-metilo- $\beta$ -pípecolilo)-fenotiacina. La base de análisis puro tiene el punto de ebullición 194° a 0,01 mm Hg .

10. Al mezclar una solución enfriada a 0° de 13,8 g de ácido tártrico en 2.150 cm<sup>3</sup> de éster acético con la solución de 33,84 g de la base libre en 300 cm<sup>3</sup> de éster acético se precipita el tartrato de la 3-isopropoxi-10-(N-metilo-pípecolilo)-fenotiacina. La sal obtenida funde a 120° (descomp.) después de sinterizar a partir de 90°.

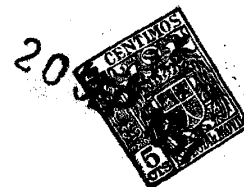
EJEMPLO 4.

15. 3-n-butoxi sec.-10-(N-metilo- $\beta$ -pípecolilo)-fenotiacina

Se condensa la sal potásica de N-fenilo-m-amino-fenol por calentamiento de su solución en etanpl abs. con 2-bromo-n-butano a N-(m-n-butoxi sec.-fenilo)-anilina, Punto de ebullición 155°/0,005 mm Hg.

20. Se calientan 42,80 g de N-(m-n-butoxi sec.-fenilo)-anilina con 11,30 g de azufre y 0,6 g de yodo durante 1 hora en un baño de 160°. Terminado el desarrollo de hidrógeno sulfurado se destila la mezcla de reacción en alto vacío. Se recoge la fracción que se obtiene bajo 0,06 mm Hg a 200-203° y se recristaliza de 2000 cm<sup>3</sup> de petroléter hirviendo. La 3-n-butoxi-sec.-fenotiacina, prácticamente incolora, cristalizada, tiene el punto de fusión de 75-77°.

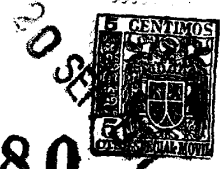
30. 46,5 g de 3-n-butoxi sec.-fenotiacina del punto de fusión 75-77°, 8,03 g de amida de sodio fina-



237680

- mente pulverizado y 250 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto se calientan hasta hervir, agitando durante 3 horas, en el refrigerador de reflujo a una temperatura del baño de 180°. Sin interrumpir el calentamiento se gotea en el plazo de 1½ horas una solución de 28,5 g de 1-metilo-3-clorometilo-piperidina del punto de ebullición 69° a 11 mm Hg en 30 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto. Después de calentar durante otras 5
5. horas se enfría la mezcla de reacción y después de agregar 10 g de cloruro amónico se agita tres veces cada una con 75 cm<sup>3</sup> de agua. Se extrae la solución xilólica una vez con 275 cm<sup>3</sup>, después dos veces, cada una con 50 cm<sup>3</sup> de ácido tártrico acuoso al 15%. El extracto ácido tártrico se lava con 150 cm<sup>3</sup> de benzol y se pone fenolftaleino-alcalino con 90 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica concentrada.
10. La base aceitosa precipitada se recoge en total 400 cm<sup>3</sup> de benzol, la solución benzólica se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo de vaporización se destila en alto vacío. Después de separar lo que se obtiene previamente bajo 0,008 mm Hg hasta 203° se recoge la fracción principal que destila bajo la misma presión a 203-205°, la 3-n-butoxi sec.-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina. La base de análisis puro tiene el punto de ebullición 204° a 0,008 mm Hg.
15. 20.

- Al mezclar la solución enfriada a 0° de 10,7 g de ácido tártrico en 1.650 cm<sup>3</sup> de éster acético con la solución de 27,33 g de la base libre en 250 cm<sup>3</sup> de éster acético se precipita el tartrato de la 3-n-butoxi sec.-10-(N-metilo-β-pipecolilo)-fenotiacina. La sal obtenida funde a 125° (descomp.) después de sinterizar a partir de 90°.
25. 30.



237680

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

así como la manera de realizarlo en la práctica; debe hacer se 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 inven

5.

to corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 22 de noviembre de 1956, nº 39888,

10.

1 de marzo de 1957, nº 43326, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en

15.

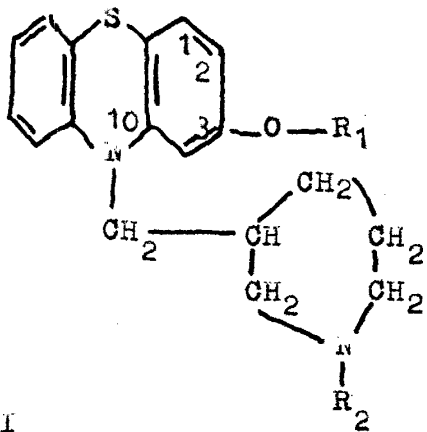
España: "Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina sustituidos en posición 3"; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de derivados

de fenotiacina sustituidos en posición 3, de la fórmula gene-

20.

ral I



R<sub>1</sub> = alquilo bajo

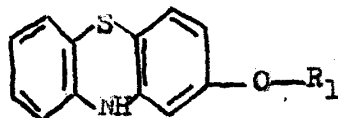
R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

I

237680<sup>o</sup>

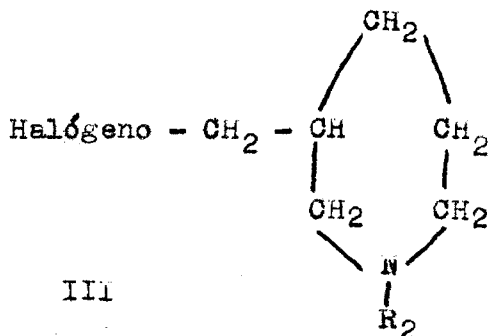


caracterizado porque un derivado fenotiacínico de la fórmula general II



II

5. donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, se condensa con un amina heterocíclica sustituida en posición 3 al átomo de nitrógeno por un grupo halogenometílico, de la fórmula general III



III

10. donde R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado y halógeno significa cloro, bromo o yodo.

22.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina substituidos en posición 3; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria,

15. que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 SEP. 1957

SANDOZ, A. G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.