

PATENTE DE INVENCIÓN

Case.- 1294.

265484



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

" Procedimiento de obtención de derivados de fenotiacina".

=====

*Solicitante:* S A N D O Z, A.G. entidad suiza, residente en :  
BASILEA, Suiza.

=====

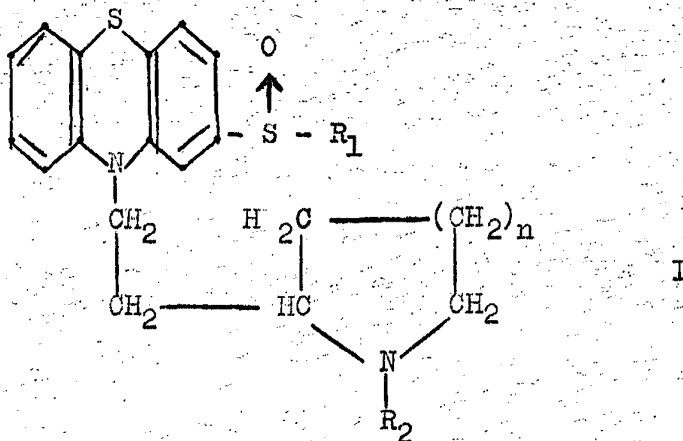
Este invento se refiere a derivados de fenotiacina, a nuevos compuestos y a un procedimiento para su producción.

Este invento proporciona compuestos de la fórmula general I,

5.

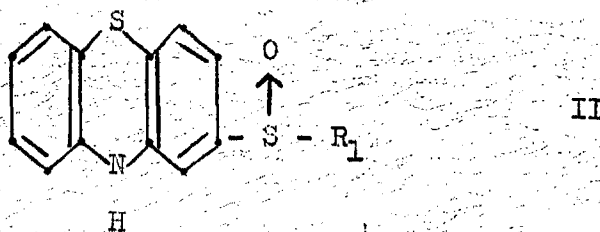


265481



5. - en la que  $R_1$  y  $R_2$  representan, cada uno, un grupo al-  
 kílico que contenga 4 átomos de carbono o menos, y  $n$   
 representa 1 o 2- sus sales ácidas de adición y compo-  
 siciones farmacéuticas que contengan, además de un so-  
 porte inerte, un compuesto de la fórmula I mencionada  
 y/o una sal ácida de adición de los mismos.

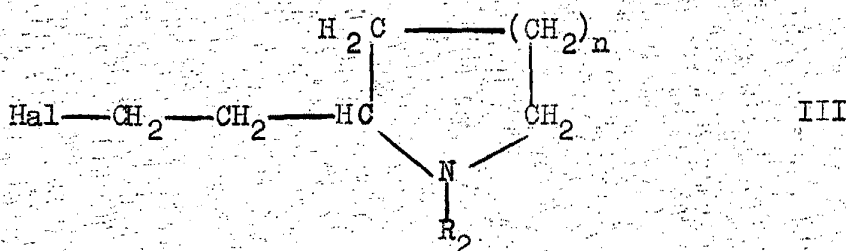
10. Este invento proporciona además un procedi-  
 miento para la producción de los compuestos I mencio-  
 nados, caracterizado por condensarse un compuesto de la  
 fórmula general II



- en la que  $R_1$  tiene el significado anterior- con un  
 compuesto halógeno de la fórmula general III



265481



- en la que  $R_2$  y  $n$  tienen los significados anteriores y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo.

Quando se desea obtener una sal ácida de adición de un compuesto de la fórmula I anterior, la sa-

5. lificación se lleva a cabo con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobencico, metanosulfónico y fumárico.

10. Un método de aplicación de este invento consiste por ejemplo en hacer reaccionar un compuesto II, anterior, -disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo benceno, tolueno o xileno- con un compuesto halógeno III, a la temperatura ambiente o superior, en pre-

15. sencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino, (por ejemplo hidróxidos, amidas o alkanolatos); son agentes alcalinos de condensación específicos, el sodio metálico, los hidróxidos sódico y potásico, la amida

20. sódica y el butilato sódico terciario.

Después de terminarse la reacción, el aislamiento del compuesto I deseado puede realizarse extrayendo la mezcla de reacción con agua y evaporando el disolvente a presión reducida; sin embargo, el compues-

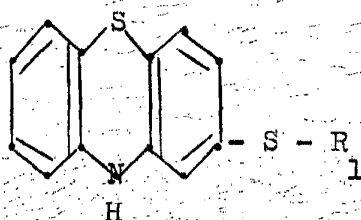


265481

- to I puede extraerse análogamente de la mezcla de reacción con un ácido mineral u orgánico diluido y precipitarse luego de la fase acuosa por adición de un hidróxido alcalino o amoníaco. Cuando el sólido se presente en forma de bases sólidas puede separarse por filtración, o cuando se halla presente en forma oleaginosa, es posible extraerlo con benceno u otro disolvente orgánico inerte inmisible en agua, eliminando luego por evaporación el disolvente. Las bases pueden purificarse por destilación en un vacío elevado.
- 5.
- 10.

- Los compuestos I anteriores, son oleaginosos o cristalinos y generalmente forman sales estables a la temperatura ambiente. O poseen propiedades farmacodinámicas valiosas, o son compuestos intermedarios valiosos para la producción de sustancias terapéuticamente útiles. Los compuestos I citados en los ejemplos siguientes, pueden potenciar o mejorar el efecto de compuestos farmacéuticos que por su parte tengan un efecto narcótico, hipnótico o analgésico o ejerzan un efecto beneficioso en las condiciones alérgicas, o tengan propiedades útiles como espasmolíticos o neuroplégicos; son intermedarios para la producción de compuestos farmacéuticos.
- 15.
- 20.

- Los compuestos II anteriores, pueden obtenerse acetilando un compuesto de la fórmula general IV.
- 25.



IV

- en la que R<sub>1</sub> tiene el significado anterior, y oxi-

265481



dando el compuesto acetilado resultante con una cantidad equimolar de peróxido de hidrógeno, separando luego el grupo acetilo.

En los ejemplos siguientes, destinados a aclarar este invento sin limitarlo, todas las temperaturas se indican en grados centígrados y los puntos de fusión están corregidos.

5. En los ejemplos siguientes, destinados a aclarar este invento sin limitarlo, todas las temperaturas se indican en grados centígrados y los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1 - 3-metilsulfinil-10- $\alpha$ -(N-metilpiperidil-2'')-etil-1' 7-fenotiacina.

10. (a) 3-metilsulfinil-fenotiacina.

Durante 8 horas se someten a reflujo 10 g. de 3-metilmercapto fenotiacina y 17,5 cc. de anhídrido de ácido acético, en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 180°. Después de concentrar la solución, el residuo se cristaliza en etanol. La 3-metilmercapto-10-acetil fenotiacina, pura, funde a 89-91°.

15. Para la oxidación, se disuelven 5 g. de 3-metilmercapto-10-acetil fenotiacina en 50 cc. de etanol, se someten a reflujo en un baño de aceite mantenido a 120°, y se añaden a continuación gota a gota, durante 30 minutos, 1,6 cc. de solución de peróxido de hidrógeno al 40%. Se continúa la calefacción durante otras 5 horas, y la mezcla de reacción se concentra después de haberse añadido 50 cc. de agua. El residuo se recoge en 40 cc. de benceno, y la capa bencénica se lava con 10 cc. de agua. Después de concentrarse el residuo, la 3-metilsulfinil-10-acetil fenotiacina, bruta, se disuelve en 55 c.c. de una solución metanólica al 90%, para separar el grupo acetilo, y después de añadirse 2,9 g. de carbonato potásico, se hierve durante 2 horas.

20. Se continúa la calefacción durante otras 5 horas, y la mezcla de reacción se concentra después de haberse añadido 50 cc. de agua. El residuo se recoge en 40 cc. de benceno, y la capa bencénica se lava con 10 cc. de agua. Después de concentrarse el residuo, la 3-metilsulfinil-10-acetil fenotiacina, bruta, se disuelve en 55 c.c. de una solución metanólica al 90%, para separar el grupo acetilo, y después de añadirse 2,9 g. de carbonato potásico, se hierve durante 2 horas.

25. Después de concentrarse el residuo, la 3-metilsulfinil-10-acetil fenotiacina, bruta, se disuelve en 55 c.c. de una solución metanólica al 90%, para separar el grupo acetilo, y después de añadirse 2,9 g. de carbonato potásico, se hierve durante 2 horas.

30. Después de añadirse 2,9 g. de carbonato potásico, se hierve durante 2 horas.

-8 MAR



205481

ras, sometida a reflujo en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 120°. Después de la concentración el residuo se recoge en 50 cc. de cloroformo y se lava la capa clorofórmica, con un total de 25 cc. de agua, se seca sobre carbonato de potasio, se filtra y se concentra. Después de una doble cristalización del residuo, cada vez en 50 cc. de etanol, se obtiene 3-metilsulfinil-fenotiacina (punto de fusión 193-195°) analíticamente pura.

10. (b) 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ '-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1' 7-fenotiacina.

Durante 1 hora se hierve, sometida a reflujo, en un separador de agua y en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 150°, mientras se agita, una mezcla de 10 g. de 3-metilsulfinil-fenotiacina

15. (punto de fusión 193-195°), 6,1 g. de hidróxido sódico finamente pulverizado y 125 cc. de tolueno. Sin interrumpir la ebullición, se añade gota a gota, en el transcurso de 1 hora una solución de 7 g. de 2-(N-metil-piperidil-2')-1-cloroetano (punto de ebullición 84°/10 mm. mercurio) en 10 cc. de tolueno, después de lo cual la ebullición se continúa durante otras 3 horas. Cuando la mezcla de reacción se ha enfriado, se lava primero

20. 3 veces con 25 cc. de agua cada una y luego se extrae con 75 cc. de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%. El extracto en ácido tartárico, se agita con 25 cc. de benceno, se agregan 20 cc. de sosa cáustica concentrada hasta que la reacción con la fenolftaleína es alcalina, y la base oleaginosa separada se recoge en un

25. total de 150 cc. de benceno. Después de haberse lavado

30.



205-01

- con 50 cc. de agua, la capa bencénica se seca sobre carbonato potásico, se filtra, se deja reposar sobre 10 g. de alúmina durante unos 90 minutos para la decoloración parcial, se filtra de nuevo y se concentra a presión reducida. La base oleaginosa que permanece como residuo, se convierte directamente en el tartrato. Una solución enfriada a 0°, de 6,5 g. de la base libre en 100cc. de éster etílico de ácido acético, se agita a fondo y se vierte en una solución enfriada a la temperatura del hielo, de 2,66 g. de ácido tartárico en 410 cc. de éster etílico de ácido acético. El precipitado, analíticamente puro, tartrato de 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ '-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1'  $\sqrt{7}$ -fenotiacina, funde a 115-120°(formación de espuma) y se sinteriza o aglutina por encima de 80°.
15. EJEMPLO 2 - 3-metilsulfinil-10/ $\sqrt{2}$ '-(N-metil-pirrolidil-2'')-etil-1'  $\sqrt{7}$ -fenotiacina,
- Una mezcla de 10 g. de 3-metilsulfinil-fenotiacina(punto de fusión 193-195), 6,1 g. de hidróxido sódico finamente pulverizado y 125 cc. de tolueno, se hierve en un separador de agua, bajo reflujo, durante 1 hora, en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 150°. mientras aquella se agita. Sin interrumpir la ebullición, se añade gota a gota en el curso de 1 hora, una solución, en 10 cc. de tolueno, de 6,35 g. de 2-(N-metil-pirrolidil-2')-1-cloroetano(punto de ebullición 65°/13 mm. de mercurio)y se continúa el caldeo durante otras 3 horas. Después de haberse enfriado, la mezcla de reacción se lava con 25 cc. de agua 3 veces y luego se extrae con 75 cc. de una solución acuosa de ácido tar-



265-81

MAR

4077

- tánico al 15%. El extracto en ácido tartárico se sacude con 25 cc. de benceno, se añaden 20 cc. de solución de sosa caústica concentrada hasta que la reacción con la fenolftaleína es alcalina, y la base oleaginosa separada se recoge en un total de 150 cc. de benceno. Después de haberse lavado con 50 cc. de agua, la capa bencénica se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra a presión reducida. Para la purificación, se cromatografían 14 g. de la base bruta, en una columna de 420 g. de alúmina. La base se disuelve en 65 cc. de benceno y luego se hace atravesar la columna. Después de lavarse esta con 500 cc. de benceno y luego con 750 cc. de benceno/metanol(0,5 volúmenes por ciento de metanol), la sustancia se leviga con, en conjunto, 750 cc. de benceno/metanol(1 volumen por ciento de metanol). El producto se evapora a presión reducida, y la base oleaginosa que permanece como residuo se convierte en el tartrato. Una solución de 10,66 g. de base libre en 150 cc. de éster etílico de ácido acético, enfriada a 0° y perfectamente sacudida, se añade a una solución, a la temperatura del hielo, de 4,27 g. de ácido tartárico en 900 cc. de éster etílico de ácido acético. El tartrato de 3-metilsulfinil-10-[2'-(N-metil-pirrolidil-2'')-etil-1']-fenotiacina, precipitado, analíticamente puro, funde a 105-108°(formación de espuma) y se sinteriza o aglutina por encima de 85°.

- 8 MAR



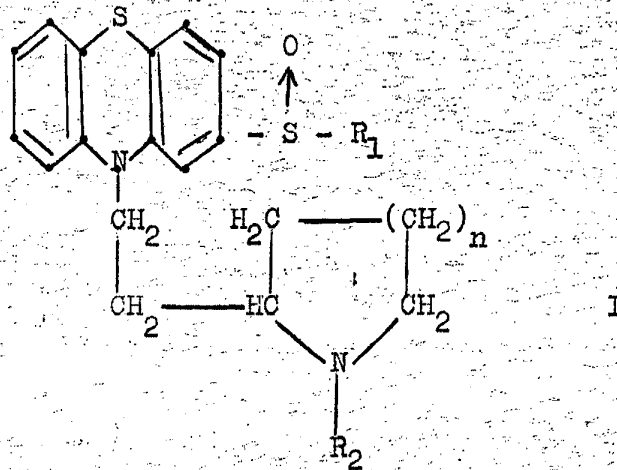
NOTA

265481

Descrita suficientemente la naturaleza del 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 dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fechas 10 de marzo y 22 de diciembre, de

5. 1.960 nº 2.690 y 14.294, 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 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente.

15. 1a.- Procedimiento de obtención de derivados de fenotiacina, caracterizado porque dichos compuestos se ajustan a la formula general I.

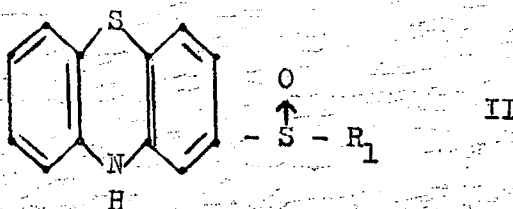


20. - en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un grupo

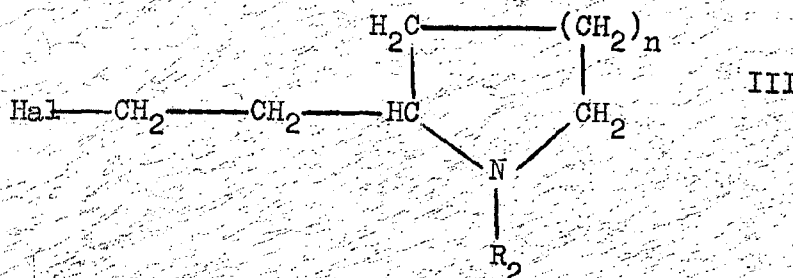
265481



alquílico que contiene 4 átomos de carbono o menos, y n representa 1 o 2- y sus sales ácidas de adición, y además, por condensarse un compuesto de la fórmula general II.



5. - en la que  $R_1$  tiene el significado anterior- con un compuesto halógeno de la fórmula general III,



- en la que  $R_2$  y n tienen el significado anterior y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo- y, cuando se desea obtener una sal de adición ácida, el compuesto I resultante se salifica con un ácido orgánico o inorgánico.

10.

2ª.- Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de compuestos de la fórmula general

I, indicada en la reivindicación 1ª, y sus sales ácidas de adición, siempre que se obtenga de acuerdo con la reivindicación 1ª.

15.

3ª.- Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de compuestos de la fórmula general I,

mitir la obtención de compuestos de la fórmula general I,



265481

indicada en la reivindicación 1ª, y sus sales ácidas de adición.

4ª.- Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de 3-metil-sulfinil-10- $\gamma$ -(N-metil-piperidil-2")-etil-1'  $\gamma$ -fenotiacina.

5ª.- Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de 3-metilsulfinil-10-  $\gamma$ -(N-metil-pirrolidil-2")-etil-1'  $\gamma$ -fenotiacina.

6ª.- Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de composiciones farmacéuticas que contenga además de un soporte inerte, un compuesto según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 5ª.

7ª.- Procedimiento de obtención de derivados de fenotiacina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 MAR 1961

S A N D O Z, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER