

12 ABR



PATENTE DE INVENCION

266515

Case 1.310

266515

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados de fentiacina"

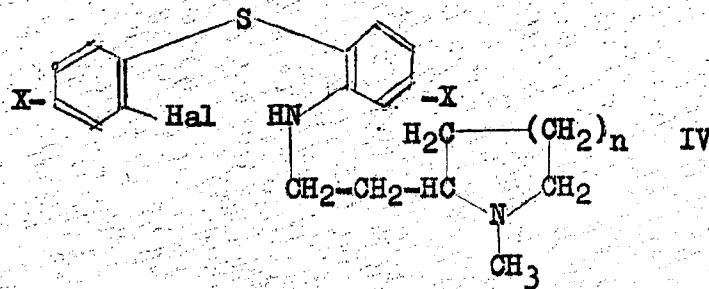
*Solicitante:* SANDOZ, A. G.  
entidad suiza, domiciliada en:  
BASILEA (Suiza)

Este invento se refiere a derivados de fentiacina y a un procedimiento para su obtención.

Este invento proporciona compuestos de la formula general IV.



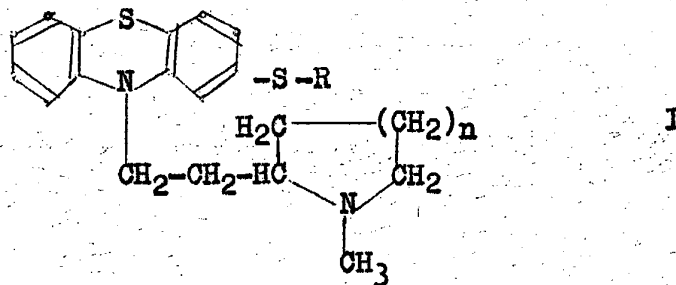
266515



en la que uno de los dos símbolos X, representa un átomo de hidrógeno, y el otro símbolo X representa el grupo -S-R en el que R representa un grupo alkilo que contiene de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo, y n representa uno o dos.

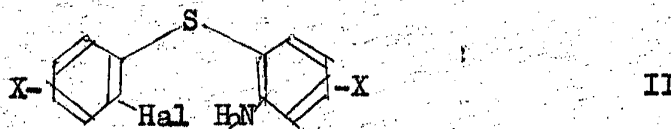
5.

Este invento proporciona también un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I

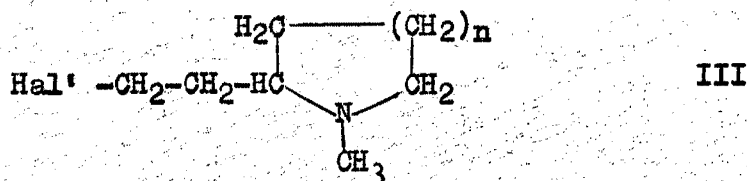


10.

-en la que R y n tienen los significados anteriores-, y sus sales ácidas de adición, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



-en la que Hal y X tienen los significados anteriores-, se condensa con un compuesto de la formula general III



5. -en la que n tiene el significado anterior, y Hal<sup>t</sup> representa un átomo de cloro o de bromo; el compuesto IV resultante, anteriormente formulado, se somete luego a tratamiento cíclico y, cuando se desea obtener una sal ácida de adición de un compuesto I, se realiza la salificación. Como ejemplos de ácidos para salificar, pueden citarse: los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, oxálico, tartárico, succínico, maleico, acético, benzoico, hexahidrobenczoico, metano-sulfónico, fumárico, gálico y iodhídrico.

10. Un método para llevar a cabo el procedimiento a que este invento se refiere, consiste en disolver un compuesto II en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, y en hacer reaccionar con un compuesto III en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo amida sódica, calentando juntos los reactivos. Después de terminar la reacción, puede sacudirse con agua, y la solución orgánica puede extraerse con un ácido diluido mineral u orgánico.

15. La base libre puede recuperarse del extracto ácido, añadiendo una solución de hidróxido de metal alcalino o amoniaco. La purificación ulterior del compuesto IV, que se halla presente en forma de un material oleaginoso, puede realizarse recogiendo en un disolvente orgánico inerte, inmiscible en agua, por evaporación

20.

25.



del mismo y por destilación del residuo a una presión reducida.

5. El tratamiento cíclico del material IV purificado, puede realizarse calentándolo con dimetilformamida en presencia de un agente de condensación alcalino S-metil-S'-(2' -bromofenil)-3- (por ejemplo carbonato sódico o potásico) y un poco de cobre en polvo. La purificación del compuesto resultante I y/o su conversión en sal ácida de adición, puede llevarse a cabo de un modo conocido en esencia.

10. En la memoria de la Patente se describen y reivindican, entre otros, compuestos de la formula I anterior.

15. Con anterioridad se ha propuesto obtener los compuestos I anteriores, condensando una 3-alkil ( $C_1-C_4$ ) mercaptofentiácina con un compuesto de la formula general III anterior; la mercaptofentiácina alquílica mencionada, se obtiene a su vez por tratamiento cíclico con azufre en presencia de iodo como catalizador, a una temperatura de 100-200°C., de la alkil mercapto fenilánilina correspondiente. Es también posible en este método anteriormente propuesto, para obtener los compuestos I anteriores, invertir el orden de condensación y trabajo cíclico. Sin embargo, tanto si el trabajo cíclico vá precedido por la condensación, como en el caso contrario,

20. este método anterior puede dar lugar a dos productos, solamente uno de los cuales tendrá el grupo -S-alkil ( $C_1-C_4$ ) en la posición 3 mientras que el otro tendrá el grupo alkil mercapto citado en la posición 1.

25. Claro está que el método a que este invento

30.



- se refiere, para la obtención de los compuestos I anteriores, solo puede dar lugar a la producción de un derivado de 3-metil mercaptofentiacina y ésta es una ventaja considerable del método de este invento de
5. obtener los compuestos I con respecto al método anterior mencionado, en el que se utilizaba como material de partida una mercaptofenilnilina alquílica. El procedimiento a que este invento se refiere, permite por tanto la obtención de un elevado rendimiento, y el producto final se obtiene con un grado elevado de pureza.
- 10.

Los compuestos I anteriores tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. En especial, el compuesto del Ejemplo 2, es un compuesto farmacéutico que puede usarse en el tratamiento de distintas psicosis, neurosis y enfermedades análogas.

15.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento, desde luego sin limitarlo; los puntos de fusión están corregidos, y las temperaturas se indican en grados centígrados.

20.

EJEMPLO 1 - 3-metilmercapto-10-(2'-(1"-metilpiperidil-2")-etil-1')-fentiacina.

a) S-metil-S'(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpiperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona.

25.

Se someten a reflujo durante una hora, en un baño de aceite mantenido a 150°, agitándose la mezcla continuamente, 22 g. de S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona, y 3,15 g. de amida de sodio finamente pulverizada en 125 c.c. de tolueno absoluto. Sin interrumpir la ebullición, se añade a gotas durante

30.

1,5 horas una solución de 13,1 g. de 2-(1'-metilpiperidil-

00515



- (2'))-1-cloretano en 15 c.c. de tolueno. Después de otras 3 horas de ebullición, la mezcla de reacción se enfría, se agregan 5 g. de cloruro amónico y la mezcla se sacude tres veces con 30 c.c. de agua cada una. La solución toluénica se extrae con 120 c.c. de una solución acuosa al 15% de ácido tartárico y el extracto tartárico se lava con 50 c.c. de benceno y se ajusta con 30 c.c. de solución concentrada de sosa cáustica, para dar una reacción alcalina con la fenolftaleína. La base oleaginosa separada se recoge en un total de 100 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 25 c.c. de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se hierve a presión reducida. El residuo se destila sometido a presión elevada. Las primeras fracciones que a 0,02 mm. de mercurio se desprenden hasta 222°, se desechan; a esta presión, la fracción principal destila entre 222 y 226° y es la que se recoge. La S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metil-piperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona, analíticamente pura, hierve a 224°/0,02 mm. de mercurio.

20. El cloruro se obtiene añadiendo una solución etanólica de ácido clorhídrico a una solución de 12,79 g. de la base libre en 100 c.c. de etanol absoluto, hasta obtenerse una reacción Congo ácida, haciendo que el cloruro de la S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metil-piperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona, se precipite en forma cristalina. Después de recristalización en etanol absoluto, el cloruro funde a 194-196°.

25. La S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona inicialmente utilizada, de punto de fusión

20515



-7-

- 115-117<sup>o</sup>, se prepara condensando 2-bromofenol con 5-metilmercapto-2-cloro-nitrobenzono (punto de fusión 73-75<sup>o</sup>) y luego reduciendo la S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-nitro-ditiohidroquinona (punto de fusión 90-92<sup>o</sup>) que se ha formado, con sulfuro sódico.
5. b) 3-metilmercapto-10-(2'-(1"-metilpiperidil-2")-etil-1')-fentiacina.
- Se hierve sometida a reflujo durante 48 horas en un baño de aceite mantenido a 210<sup>o</sup> una mezcla de
10. 3,1 g. de S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpiperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona, (punto de ebullición 224<sup>o</sup>/0,02 mm. de mercurio), 1,9 g. de carbonato potásico finamente pulverizado, 0,15 g. de cobre en polvo y 40 c.c. de dimetil formamida. Después de enfriarse, la mezcla se filtra y se elimina el disolvente del filtrado, sometido a vacío. La solución del residuo en 50 c.c. de xileno se sacude con 25 c.c. de solución acuosa al 15% de ácido tartárico. El extracto en este ácido se lava con 20 c.c. de benceno y, después de la
15. adición de 6,5 c.c. de una solución concentrada de sosa cáustica para dar una reacción alcalina con la fenolftaleína, la base oleaginoso separada se recoge en 45 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 20 c.c. de agua, se seca en carbonato potásico,
20. se filtra y se concentra. El residuo se destila en un vacío elevado y la fracción principal que, a una presión de 0,02 mm. de mercurio se desprende entre 228 y 232<sup>o</sup> es la que se recoge. Después de cristalización en acetona, se obtiene la 3-metilmercapto-10-
25. (2'-(1"-metilpiperidil-2")-etil-1')-fentiacina, punto
- 30.

12 ABR



de ebullición 72-74°.

Salicilato: Se disuelven en 700 c.c. de etanol absoluto en ebullición, 100 g. de la base libre y 38,5 g. de ácido salicílico. Al enfriarse la solución, cristaliza

5. lentamente el salicilato y, después de recristalización en etanol absoluto, el salicilato puro funde a 66-68° (pequeñas burbujas).

Galato: Se disuelven en 25 c.c. de una mezcla en ebullición de etanol absoluto y acetona (1 : 1), 5 g.

10. de la base libre y 2,54 g. de ácido gálico (que contenga 1 mol de agua de cristalización). Después de la filtración, la solución se deja reposar en frío durante algún tiempo y cristaliza el galato. La recristalización en etanol absoluto/acetona (1 : 1) proporciona el galato

15. puro, punto de fusión 145-147° (descomposición; sinterización o aglutinación por encima de 135°).

Cloruro: Punto de fusión 158-160°.

Tartrato: Punto de fusión 130° (descomposición; sinterización o aglutinación por encima de 70°).

20. Fumarato: Punto de fusión 158-160° (Formando burbujas).

EJEMPLO 2 - 3-metilmercapto-10-(2'-(1"-metilpirrolidil-2")-etil-1')-fentiacina:

a) S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpirrolidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona.

25. Durante una hora y mientras se agitan continuamente, en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 150°, se someten a reflujo 35 g. de S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona (punto de fusión 115-117°) y 5,02 g. de amida sódica finamente

30. pulverizada, en 200 c.c. de tolueno absoluto. Sin

266515 12



-9-

- interrumpir la ebullición se agrega gota a gota durante 1,5 horas, una solución de 19 g. de 2-(1'-metilpirrolidil-(2'))-1-cloretano (punto de ebullición 65<sup>o</sup>/13 mm. de mercurio) en 20 c.c. de tolueno. Después de continuar la ebullición durante otras 3 horas, la mezcla de reacción se enfría, se añaden 10 g. de cloruro amónico y se sacude tres veces con 40 c.c. de agua cada una. La solución toluénica se extrae con 165 c.c. de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%; el extracto en ácido tartárico, se lava con 75 c.c. de benceno y luego se ajusta, por adición de 45 c.c. de una solución concentrada de sosa cáustica, para dar una reacción alcalina con la fenolftaleína. La base oleaginosa separada se recoge en un total de 150 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 50 c.c. de agua y luego se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se hierve sometido a presión reducida. El residuo se destila en un vacío elevado y las primeras fracciones de destilación que se recogen hasta 215<sup>o</sup>, a 0,01 mm. de mercurio, se desechan; se recoge la fracción principal que, a la misma presión, destila entre 215 y 219<sup>o</sup>. A 0,01 mm. de mercurio, la S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpirrolidil-(2'))-etil)-amino-ditiohidroquinona, hierve a 217<sup>o</sup>.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- El tartrato se produce disolviendo 29,7 g. de la base libre y 10,7 g. de ácido tartárico en 500 c.c. de agua destilada a 80<sup>o</sup>, filtrando y enfriando. Después de la cristalización de la sal en agua, se obtiene el tartrato cristalino y analíticamente puro de S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpirrolidil-

12 ABR 1961  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

-10-

(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona, punto de fusión 86-88° (burbujas, sinterización o aglutinación por encima de 80°C.).

b) 3-metilmercapto-10-(2'-(1"-metilpirrolidil-2")-etil-1')-fentiacina.

5. Se somete a reflujo durante 48 horas, mientras se agita, en un baño de aceite, mantenido a una temperatura de 210°, una mezcla de 4,8 g. de S-metil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpirrolidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona (punto de fusión 217°/0,01 mm. de mercurio), 3,03 g. de carbonato potásico finamente pulverizado, 0,22 g. de cobre en polvo y 65 c.c. de dimetil formamida. Después de enfriar y filtrar, se elimina el disolvente del filtrado, en un vacío.
10. La solución del residuo en 50 c.c. de xileno se agita a continuación con 25 c.c. de una solución acuosa al 15% de ácido tartárico. Después de haberse lavado el extracto en ácido tartárico con 20 c.c. de benceno, se añaden 6,5 c.c. de una solución concentrada de sosa cáustica, hasta ser alcalina la reacción con fenolftaleína.
15. La base oleaginosa separada se recoge en 45 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 20 c.c. de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra. El residuo se destila en un vacío elevado, y la fracción principal que, a una presión de 0,008 mm. de mercurio se desprende entre 208' y 210°, es la que se recoge.
20. El fumarato se prepara disolviendo 2,73 g. de la base libre con 0,93 g. de ácido fumárico en 15 c.c. de etanol absoluto en ebullición, y enfriando
- 25.
- 30.

12 APR 1950

5. luego. La cristalización de la sal así obtenida, en 17 c.c. de etanol absoluto proporciona el fumarato de 3-metilmercapto-10-(2'-(1"-metilpirrolidil-2")-etil-1')-fentiacina que tiene un punto de fusión constante de 139-141° (burbujas).

Tartrato: Punto de fusión 115° (sinterización o aglutinación por encima de 70°)

EJEMPLO 3 - 3-etilmercapto-10-(2'-(1"-metilpiperidil-2")-etil-1')-fentiacina.

10. a) S-etil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpiperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona:

15. Se someten a reflujo, mientras se agitan, durante 1 hora, en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 180°, 20 g. de S-etil-S'-(2-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona (punto de ebullición 95-97°)

20. y 2,75 g. de amida de sodio finamente pulverizada, en 115 c.c. de xileno absoluto. Sin interrumpir la ebullición, se añade gota a gota durante 1,5 hora una solución de 11,4 g. de 2-(1'-metilpiperidil-(2'))-1-cloretano, en 12 c.c. de xileno absoluto. La calefacción se continúa durante otras 3 horas, la mezcla de reacción se enfría y, después de añadirse 5 g. de cloruro amónico, se agita tres veces con 30 c.c. de agua cada una. La solución xilénica se extrae con 120 c.c. de una solución de ácido tartárico, acuosa al 15%, el extracto en ácido tartárico se lava con 50 c.c. de benceno y se añaden 30 c.c. de solución de sosa cáustica concentrada, hasta ser alcalina la reacción, con fenoltaleína, la base oleaginoso separada, se recoge en un total de 100 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 25 c.c. de agua, se seca sobre carbo-

25. 30.



nato potásico, se filtra y se hierve sometido a presión reducida. El residuo se destila en un vacío elevado; y se recoge la fracción principal que, a 0,05 mm. de mercurio, se desprende entre 230 y 240° y se descompone ligeramente.

5.

El maleinato se prepara disolviendo 8,3 g. de la base libre junto con 2,17 g. de ácido maleico en 40 c.c. de etanol absoluto en ebullición, y enfriando luego. Después de la cristalización en 20 c.c. de etanol absoluto y 20 c.c. de éter, se obtiene el maleinato puro y cristalino de S-etil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-metilpiperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona, punto de fusión 130-132° (burbujas).

10.

La S-etil-S'-(2-bromofenil)-3-aminoditiohidroquinona, de punto de fusión 95-97° inicialmente empleada, se obtiene condensando 2-bromotiofenol con 5-etilmercapto-2-cloronitrobenzoceno (punto de fusión 39-41°) y reduciendo luego con sulfuro sódico, la S-etil-S'-(2-bromofenil)-3-nitro-ditiohidroquinona resultante (punto de fusión 81-83°). El 5-etil-mercapto-2-cloronitro-benzoceno, se obtiene reduciendo disulfuro de 3,3'-dinitro-4,4'-dicloro-difenilo (punto de fusión 116-117°) con sulfuro sódico, al tiofenol correspondiente, mientras, al mismo tiempo, se realiza la alkilación con sulfato dietílico.

15.

20.

25.

b) 3-etilmercapto-10-(2'-(1''-metilpiperidil-2'')-etil-1')-fentiacina.

Se somete a reflujo durante 48 horas, mientras se agita, en un baño de aceite mantenido a 210°, una mezcla de 5,1 g. de S-etil-S'-(2'-bromofenil)-3-(1'-me-

30.



- tilpiperidil-(2')-etil)-amino-ditiohidroquinona (preparada del maleinato puro, punto de fusión 130-132°, burbujas) 3,03 g. de carbonato potásico finamente pulverizado, 0,22 g. de bronce en polvo y 65 c.c. de dimetilformamida. Después de enfriarse, la mezcla se filtra y se elimina el disolvente del filtrado, en un vacío. La solución del residuo en 50 c.c. de xileno se sacude luego con 25 c.c. de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%. El extracto en ácido tartárico se lava con 20 c.c. de benceno y se alcaliniza para fenolftaleína, añadiendo 6,5 c.c. de una solución concentrada de sosa cáustica. La base oleaginosa separada se recoge en 45 c.c. de benceno, el extracto bencénico se lava con 20 c.c. de agua se seca sobre carbonato potásico se filtra y se hierve. El residuo se destila en un vacío elevado y la fracción principal que a 0.008 mm. de mercurio se desprende entre 224 y 226°, es la que se recoge. Después de la cristalización en isopropanol, se obtiene la 3-etilmercapto-10-(2'-(1"-metilpiperidil-2")-etil-1')-fentiacina pura, punto de fusión 57-59°.
- Tartrato: Punto de fusión 135° (descomposición, se sinteriza o aglutina por encima de 70°).

N O T A

- 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 se refiere a las solicitudes de patente presentadas en Suiza en

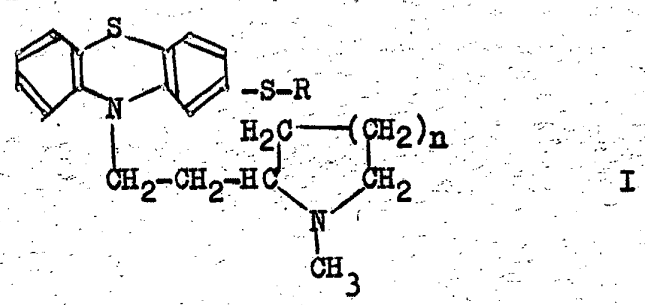


20515

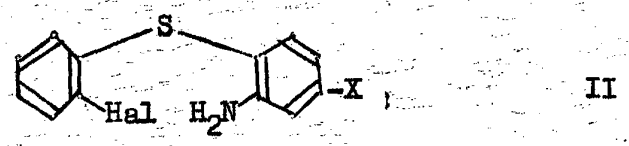
las fechas y bajo los números siguientes: 4.275/60 de 14 de abril de 1.960, 4.276/60 de 14 de abril de 1.960, 312/61 de 11 de enero de 1.961 y 313/61 de 11 de enero de 1.961, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios

- 5. 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 fentiacina"; caracterizándose por lo siguiente:

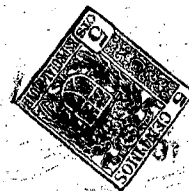
10. 1ª - Procedimiento de obtención de derivados de fentiacina, caracterizado por ser estos de la fórmula general I



- 15. -en la que R representa un grupo alkilo que contenga de 1 á 4 átomos de carbono inclusive, y n representa uno o 2-, y sus sales ácidas de adición, y por comprender el condensar un compuesto de la Fórmula general II

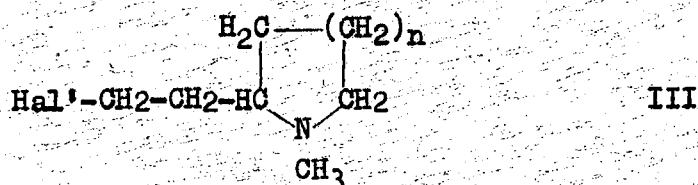


-en la que uno de los dos símbolos X representa un átomo de hidrógeno, y el otro símbolo X representa la agrupa-

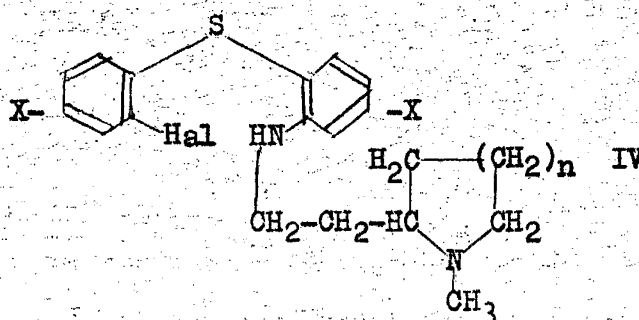


-15- 263515

ción -S-R en la que R tiene el significado anterior y Hal representa un átomo de cloro, bromo o iodo- con un compuesto de la fórmula general III



5. en la que n tiene la significación anterior y Hal' representa un átomo de cloro o de bromo; el compuesto resultante IV



10. en la que X, n y Hal tienen los significados anteriores, se somete luego a un tratamiento cíclico, y cuando se desea obtener una sal ácida de adición de un compuesto I, se realiza la salificación.

2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación se realiza calentando en presencia de un agente de condensación alcalino.

15. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el tratamiento cíclico se realiza calentando en presencia de un agente de

260515

-16-

12 ABR



condensación alcalino y de cobre.

4ª - Procedimiento de obtención de derivados de fentiacina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

12 ABR 1961

12 ABR 1961

S A N D O Z, A. G.

J. L. ACEBO Y MODER

P. C.