

3 02 770

PATENTE DE INVENCION



Ref: Case 1826/A. 37/BE/MK.

302770

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos".

=====

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

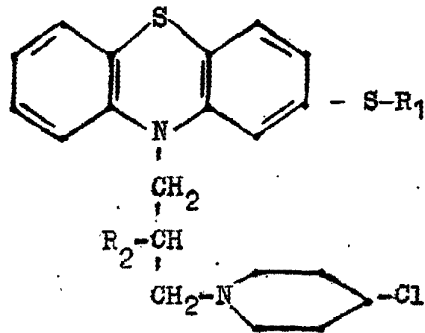
=====

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos de fórmula general I,

5.

302770

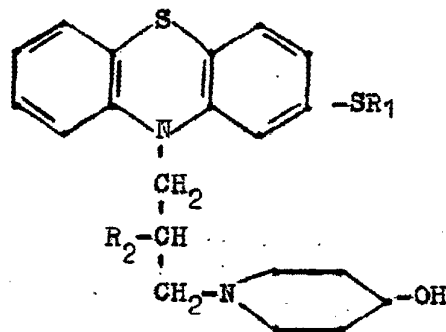


I

en la que  $R_1$  significa un radical alquilo inferior, un radical arilo o aralquilo, y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5. La palabra "inferior" tal como se aplica a los radicales alquilo en la presente indica radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

10. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado, con un agente de cloración adecuado y, cuando se requiere

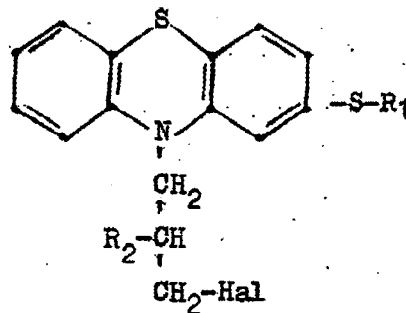
302770



una sal de adición de ácido, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

Se ha encontrado que el cloruro tionílico es un agente de cloración especialmente adecuado.

- 5. Los compuestos II pueden producirse, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,



III

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, con 4-hidroxi-piperidina a una temperatura elevada, en un disolvente orgánico adecuado y en presencia de un agente de condensación básico.

10.

Son ejemplos de radicales alquilo para los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. Ejemplos de radicales arilo para R<sub>1</sub> son los radicales monocíclicos, por ejemplo un radical fenilo que opcionalmente puede estar substituído. Un ejemplo de radical aralquilo para R<sub>1</sub> es el radical bencilo:

15.

Un método preferido para efectuar el procedimiento consiste, por ejemplo, en calentar hasta ebullición durante varias horas un compuesto III juntamente con

20.

302770-3



5. 4-hidroxi-piperidina y un carbonato de metal álcali en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno o tolueno, aislar y purificar el compuesto II resultante en forma de por sí conocida y a continuación convertirlo en un compuesto I mediante calentamiento con cloruro tionílico en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo o dicloroetano.

10. Los derivados de fentiazina I del invento son compuestos básicos que son oleosos o cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido clorhídrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, fumárico, gálico, 15. hexahidrobencico, metansulfónico, bencenosulfónico, naptaleno-1,5-disulfónico y fosfórico.

20. Por lo menos algunos de los compuestos I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos poseen un efecto cataléptico especialmente fuerte y por lo tanto están especialmente indicados para el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos. Los compuestos I pueden ser usados como productos farmacéuticos o como compuestos 25. intermedios para la producción de preparados farmacéuticos.

30. Los compuestos I pueden usarse por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse en forma estéril o parentérica. Con el fin de producir tales prepa-



raciones medicinales se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 5.           tabletas y grageas       : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- supositorios        : aceites naturales o endurecidos y ceras.

10.

Las preparaciones farmacéuticas pueden además contener uno o más adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

15.

La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen, además de un soporte fisiológicamente aceptable, un compuesto I y/o una sal de adición de ácido del mismo.

20.

Se ha encontrado que una dosificación adecuada es la de aproximadamente 10 a 500 mg por día.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

25.

EJEMPLO 1: 3-metilmercapto-10-[3-(4-cloropiperidil-1)-propil-1]-fentiazina.

30.

Se hierve al reflujo una mezcla de 50.0 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloropropil-1)-fentiazina, 19,7 g de 4-hidroxi-piperidina, 32,2 g de carbonato potásico finamente pulverizado y 250 cc de xileno a una tempera-



302770

- tura de baño de aceite de 180°, mientras se agita durante 20 horas. Después de enfriar, se separan las porciones inorgánicas por filtración y se extrae el filtrado con 300 cc de ácido tartárico acuoso al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico con 100 cc de benceno, se alcaliniza a la fenoftaleína con 75 cc de solución concentrada de hidróxido sódico y se recoge la base precipitada en 350 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica con 100 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío y se recoge la fracción principal que destila a 240-242°/0,01 mm Hg. Después de cristalizar el destilado dos veces, cada vez de 400 cc de acetona, se obtiene 3-metilmercapto-10-[3-(4-hidróxi-piperidil-1)-propil-1]-fentiazina con un punto de fusión de 151-153°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Se añade por gotas y mientras se agita una solución de 13,8 g de cloruro tionílico en 55 cc de cloroformo a una solución hirviente de 22,5 g de 3-metilmercapto-10-[3-(4-hidróxi-piperidil-1)-propil-1]-fentiazina en 250 cc de cloroformo y luego se hierve al refluxo durante otras 4 horas. A continuación se concentra la solución de la reacción en un vacío parcial, se disuelve el residuo de la evaporación en 550 cc de agua, se alcaliniza a la fenoftaleína con 50 cc de solución de hidróxido sódico 3N y se extrae la base precipitada con un total de 275 cc de benceno. Después de lavar el extracto bencénico con 100 cc de agua, se concentra en un vacío parcial. Con fines de purificación se disuelve el residuo de la evaporación en 45 cc de benceno y se

30277



cromatografía sobre 450 g de óxido aluminico. Al efectuar se la elución se desechan los primeros 300 cc de solución bencénica y se concentran los siguientes 100 cc de benceno.

5. Con fines de mayor purificación se produce el fumarato de esta base: Se disuelven 1,65 g del residuo de la evaporación en 4 cc de etanol absoluto, se vierte caliente dentro de una solución de 0,50 g de ácido fumárico en 4 cc de etanol absoluto y se enfría. Después de
10. recrystalizar la sal resultante de 20 cc de etanol absoluto, se obtiene el fumarato de 3-metilmercapto-10-[3-(4-cloropiperidil-1)-propil-1,7]-fentiazina, analíticamente puro, con un punto de fusión de 160-162°.

EJEMPLO 2 : 3-etilmercapto-10-[3-(4-cloropiperidil-1)-propil-1,7]-fentiazina.

15. Se efectúa la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usándose 52,2 g de 3-etilmercapto-10-(3-cloropropil-1)-fentiazina, 19,7 g de 4-hidroxipiperidina, 32,2 g de carbonato potásico finamente pulverizado y 250 cc de xileno. Después del trabajado en
20. forma análoga, se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío y se recoge la fracción principal que destila a 245-247°/0,03 mm Hg. Después de cristalizar el destilado dos veces, cada vez de 250 cc de acetona
25. se obtiene 3-etilmercapto-10-[3-(4-hidroxi-piperidil-1)-propil-1,7]-fentiazina pura con un punto de fusión de 127-129°.

30. Se añade por gotas y mientras se agita a la temperatura de reflujo durante 1/2 hora una solución de 20,89 g de cloruro tionílico en 90 cc de cloroformo a una solu-

- 8 -  
302770<sup>ES</sup>



- ción de 35,0 g de 3-etilmercapto-10- $\gamma$ -3-(4-hidroxi-piperidil-1)-propil-1,7-fentiazina en 435 cc de cloroformo y a continuación se hierve durante otras 4 horas. Luego se concentra la solución de la reacción en un vacío parcial, se disuelve el residuo de la evaporación en 750 cc de agua, se alcaliniza a la fenolftaleína con 60 cc de solución de hidróxido sódico 3N y se extrae la base precipitada con un total de 350 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica con 125 cc de agua se concentra en un vacío parcial. Con fines de purificación se disuelve el residuo de la evaporación en 80 cc de benceno y se cromatografía sobre 1200 g de óxido aluminico. Al efectuarse la elución se desechan los primeros 700 cc de solución bencénica y se concentran los siguientes 1400 cc de benceno.

- Con fines de purificación se produce el fumarato de esta base: Se disuelven 3,4 g del residuo de la evaporación en 8 cc de etanol absoluto, se añade caliente a una solución de 0,99 g de ácido fumárico en 9 cc de etanol absoluto y a continuación se enfría en un refrigerador. Después de recristalizar la sal resultante de 95 cc de etanol absoluto al 80%, se obtiene el fumarato de 3-etilmercapto-10- $\gamma$ -3-(4-cloropiperidil-1)-propil-1,7-fentiazina, analíticamente puro, con un punto de fusión de 170-172°.

#### NOTA

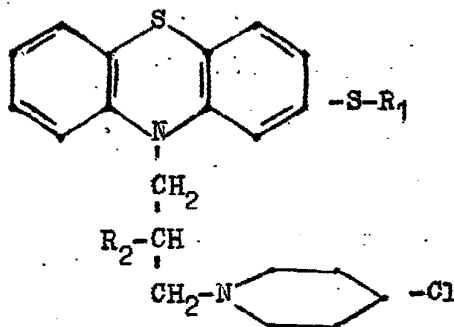
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle.

302770



5. en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Suiza, con fechas 5 de agosto de 1963, nº 9650/63, y 17 de octubre de 1963, nº 12762/63; 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 España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

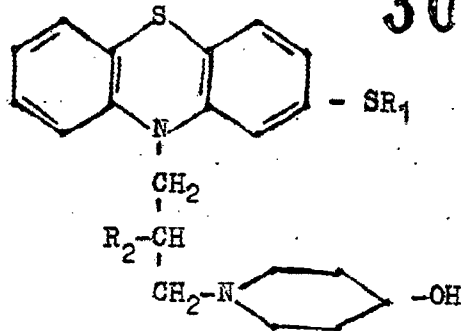
1º.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos", de fórmula general I,



15. en la que R<sub>1</sub> significa un radical alquilo inferior, un radical arilo o aralquilo y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



302770



II

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes indicados, con un agente de cloración adecuado y, cuando se requiere un sal de adición de ácido, se lleva a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de cloración es cloruro tiónírico.

, 3ª.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 3 AGO. 1964

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ALBO Y MOSES