

310620

PATENTE DE INVENCION

Br. 281

Memoria Descriptiva
sobre



"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
3,8-DIAZABICICLOOCTANO DE FENOTIACINAS".

- - - - -

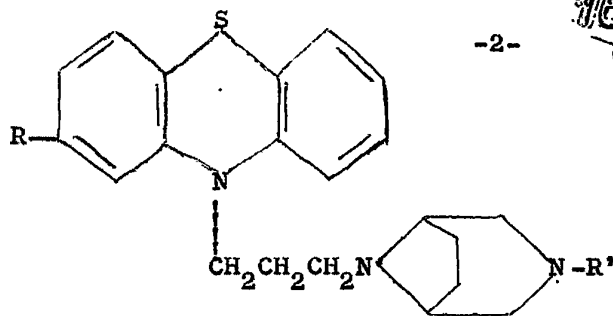
Solicitante: LEPETIT S.p.A., entidad italiana,
residente en Via Roberto Lepetit, 8
MILAN, Italia.

- - - - -

Este invento se refiere a nuevos compuestos
farmacológicos activos. En forma más particular, el
invento se relaciona con los derivados del 3,8-dia-
zabicyclooctano de fenotiacinas de la fórmula genéri-
ca.

5.

310620



5. en la que R representa hidrógeno, halógeno, óxido de alquilo o trihalometilo y R' representa alquilo bajo o hidroxi-alquilo bajo.

10. El objeto de este invento es proporcionar compuestos nuevos y útiles en los que se presenta una fenotiacina y un anillo 3,8-diazabicyclo [3.2.1] octano.

15. Otro objeto del invento es proporcionar un procedimiento químico eficaz para la preparación de los nuevos compuestos mencionados anteriormente.

20. El interés terapéutico de los compuestos que se exponen en esta memoria radica en su gran actividad como calmantes. A este respecto, algunas representaciones de la especie son marcadamente más activas que el conocido calmante, la clorpromacina, y presentan un grado inferior de toxicidad en general. Por ejemplo: 3-hidroxietil-8-[10-(2-clorofenotiacinil)-propil]-3,8-diazabicyclo [3.2.1] octano administrado a ratas por vía intraperitoneal en una dosis de 1,5 mg/kg, causa el 50% de inhibición en la anulación de su capacidad para trepar por un poste (C.R.), y con una dosis de 2,5 mg/kg la inhibición es completa. Cuando se administra el mismo compuesto por vía oral, éste muestra un ED₅₀ de 2,5 mg/kg. Esta actividad dura largo tiempo y puede hallarse todavía después de

25.

30

310820

-3-

16 MAR, 1965



transcurridas 6 horas a partir de la administración de la droga. Cuando se administra a ratones por vía intraperitoneal, en una dosis de 3 mg/kg, produce una disminución del 50% de su curiosidad y actividad espontánea.

5.

Aún muestra una mayor actividad el 3-hidroxi-1-etil-8-[10-(2-triclorometilfenotiacinil)-propil-3,8-diazabicyclo [3,2.1] octano, que produce el referido 50% de inhibición de anulación con una dosis de

10.

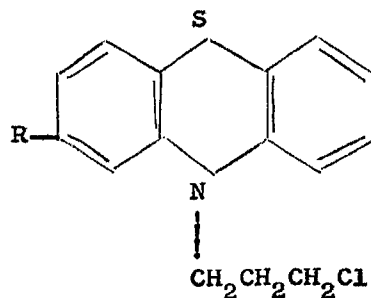
0,6 mg/kg. Todas las demás representaciones de la especie poseen una actividad similar. El LD₅₀ administrado a ratones por vía intraperitoneal oscila entre los 100 u los 200 mg/kg, proporcionando así una nueva clase de compuestos completamente inocuos para uso clínico. Como ventaja adicional, los nuevos compuestos muestran un grado muy limitado de efectos secundarios, tales como la actividad antihistamínica, que no se desea cuando se tiene que administrar un buen calmante.

15.

20.

El procedimiento para la preparación de los compuestos objeto de esta solicitud, consiste en someter a reflujo durante 5-15 horas unas cantidades aproximadamente equimoleculares de una fenotiacina de la fórmula

25.



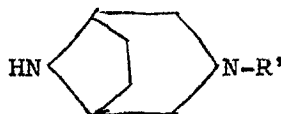
30.

310320



-4-

en la que R tiene la significación indicada anteriormente y un 3,8-diazabicyclooctano de la fórmula



5.

en la que R' tiene también la significación indicada en la anterior fórmula genérica, en presencia de una cantidad equivalente aproximada de un hidróxido alcalino metálico en un solvente orgánico anhidro

10.

inerte. Es obvio que otras formas de preparación de los compuestos quedan comprendidas dentro del objeto de este invento. Por ejemplo: es completamente obvio para todos los expertos en preparados químicos que

15.

la porción de cloropropilo se puede unir al 3,8-diazabicyclooctano, que se somete entonces a reflujo, en condiciones similares, con una fenotiacina en cuyo anillo el nitrógeno no se substituye. En este caso,

20.

sin lugar a dudas, se prepara primero la sal de sodio de la fenotiacina, v.g., por reacción con una sodamida, y se somete entonces a reflujo la sal de sodio con el cloropropil diazabicyclooctano en un solvente orgánico inerte anhidro. Para la mejor ilustración de este modo alternativo de preparación, ésta se expondrá más adelante en el Ejemplo 6.

25.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos del invento.

EJEMPLO 1

3-hidroxietil-8-[10-(2-clorofenotiacinil)-propil]-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano.

30.

Se añaden a gotas y removiendo 23,6 g. de 2-cloro-10-



- (3-cloropropil)-fenotiacina a 12 g. de 3-hidroxi-etil-3,8-diazabicyclo-3,2,1-octano en 200 ml. de tolueno anhidro y 12 g. de NaOH en polvo fino. Se somete a reflujo la mezcla durante 15 horas, se enfría, se filtra de sales inorgánicas y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La capa clorhídrica se hace alcalina con NaOH concentrado mediante enfriamiento. La fenotiacina derivada se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se secan mediante Na_2SO_4 , se tratan con carbón vegetal y se evaporan hasta que se secan. El residuo se trata con HCl para formar el dihidrocloruro; punto de fusión 205-8°C.

EJEMPLO 2

15. 3-Metil-8-[10-(2-clorofenotiacinil)-propil]-3,8-diazabicyclooctano.

- Se añaden a gotas y removiendo 88 g. de 2-cloro-10-(3-cloropropil)-fenotiacina a 35 g. de NaHO en polvo fino y 40 g. de 3-metil-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano en 400 ml de tolueno anhidro y la mezcla se somete a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse y lavarse con agua, la solución orgánica se extrae con HCl al 10%. Se extraen con éter dietílico los extractos ácidos acuosos hechos alcalinos con NaOH bajo enfriamiento, se tratan con carbón vegetal, se secan mediante Na_2SO_4 y se evaporan hasta que se secan. Se trata entonces el producto crudo con HCl para que dé el dihidrocloruro; punto de fusión: 232-4°C.

EJEMPLO 3

30. 3-Metil-8-[10-(2-metoxi-fenotiacinil)-propil]-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano.

310620

-6-



- Se añaden a gotas 70 g. de 2-metoxi-10-(3-cloropropil)fenotiacina a 32 g. de 3-metil-diazabicyclo-3,2,1-octano y 32 g de NaOH en 25 ml. de tolueno anhidro. La mezcla se somete a reflujo durante 8 horas removiéndola, entonces se enfría, se filtran las sales inorgánicas y se extrae la solución orgánica con HCl diluido. Los extractos se hacen alcalinos con NaOH y se extraen con éter dietílico. Se trata la solución de éter con carbón vegetal, se seca mediante Na_2SO_4 y se evapora hasta secarse para que dé el producto; punto de fusión: 86-89°C.

EJEMPLO 4

3-Hidroxietil-8-[10-(2-trifluormetilfenotiacinil)-propil]-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano.

15. Se añaden 52 g. de 2-trifluormetil-10-(3-cloropropil)fenotiacina a 20 g. de 3-hidroxietil-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano y 20 g. de NaOH en 250 ml. de tolueno anhidro. Se somete a reflujo la mezcla durante 15 horas removiéndola. Después de filtrar las sales inorgánicas, se extrae la solución con HCl diluido y los extractos se hacen alcalinos con NaOH. Entonces se extrae la solución con éter dietílico y se evapora hasta que se seca. Produce 31 g. El dihidrocloruro funde a 22-49°C.

25.

EJEMPLO 5

3-Hidroxietil-8-(10-fenotiacinilpropil)-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano.

30. Se prepara exactamente igual que en el ejemplo anterior, comenzando a partir del mismo derivado de diazabicyclooctano y 10-(3-cloropropil)fenotiacina. Produce el 68%.



El dihidrocloruro funde a 235-238°C.

EJEMPLO 6

3-Metil-8-[10-(2-trifluormetilfenotiacinil)-propil]
-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano.

5. Se añaden 26,7 g. de 2-trifluormetil-fenotiacina a 3,9 g. de NaNH_2 en 500 ml. de tolueno anhidro. Se somete a reflujo la mezcla durante 3 horas removiéndola y se añaden 18,7 g. de 3-metil-8-(3-cloropropil)-3,8-diazabicyclo-[3,2,1]-octano en 150 ml. de tolueno anhidro. Se continúa el reflujo durante 6 horas, se enfría entonces la mezcla, se lava con agua y se extrae con HCl diluído. La capa ácida acuosa se hace alcalina y se extrae a su vez con éter dietílico. Los extractos combinados se secan mediante Na_2SO_4 , se tratan con carbón vegetal y se evaporan hasta que se secan. El residuo crudo se trata entonces con una solución de HCl saturada de éter dietílico que da el dihidrocloruro; punto de fusión: 240-3°C.
- 10.
- 15.

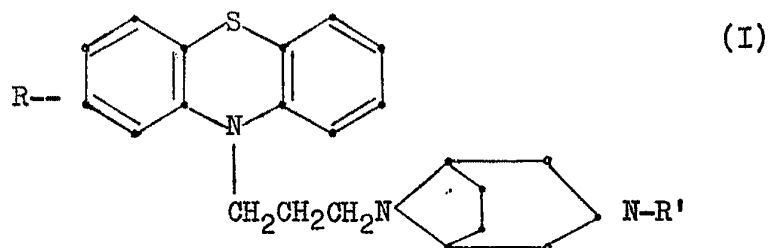
N O T A

20. 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 una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra N.º. 11434/64 de fecha 18 de marzo de 1964, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y
- 25.
- 30.

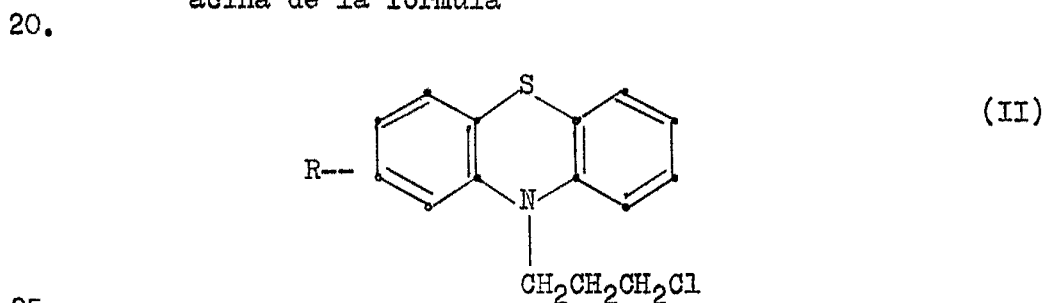


por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL 3,8-DIAZABICICLOOCTANO DE FENOTIACINAS", caracterizándose por lo siguiente:

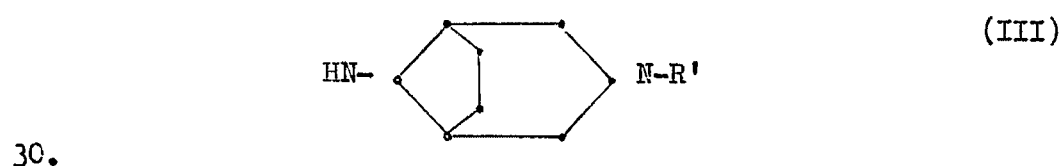
5. 12.- Procedimiento para la obtención de derivados del 3,8-diazabicyclooctano de fenotiacinas, de fórmula



15. en la que R es un miembro de la especie consistente en hidrógeno, halógeno, óxido de alquilo y trihalometilo y R' es un miembro de la especie consistente en un alquilo bajo e hidroxialquilo bajo, caracterizado porque comprende el reflujo durante 5-15 horas de cantidades aproximadamente equimoleculares de una fenotiacina de la fórmula



25. y un diazabicyclooctano de la fórmula





en la que R y R' tienen la significación anterior, en presencia de una cantidad aproximada equivalente de un hidróxido de metal alcalino en un solvente orgánico anhidro inerte.

5. 2º.- Procedimiento para la obtención de derivados del 3,8-diazabicyclooctano de fenotiacinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,
LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

16 MAR. 1955