



11-3

1er. CERTIFICADO DE ADICION

Ref: Case 2172/I. 37/KU/MK.

328958

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente -  
principal nº 315.407, concedida el 26 de febrero de  
1.966, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DE  
RIVADOS DE FENOTIACINA".

- - - - -

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

- - - - -

El objeto de la solicitud principal  
315.407 es un procedimiento para la obtención de deri-  
vados fenotiacínicos, de efecto neuroléptico-sedante,  
de fórmula A (véase hoja de fórmulas), en la cual R<sub>1</sub> -  
5. significa un átomo de hidrógeno, ó de halógeno, un ra-



5. dical trifluormetilo o ciano, o un radical alcoxi inferior, alquiltio o alcanoil,  $R_2$  un radical alquilo inferior o aralquilo,  $R_3$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo.

10. En ulterior desarrollo de la idea de la invención se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula I, en la cual R significa un radical N,N-dimetilsulfamilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilsulfinilo ó metilsulfonilo y R' un radical alquilo inferior, muestran asimismo propiedades neuroléptico-sedantes.

15. La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenotiacínicos de fórmula I, en la cual R y R' tienen el significado de arriba, y sus sales de adición de ácido.

20. El procedimiento según la invención corresponde a aquél de la solicitud de patente principal mencionada al principio y se caracteriza porque un derivado de 10-(3-halogenopropil)-fenotiacina de fórmula II, en la cual R tiene el significado de arriba y Hal significa cloro, bromo o yodo, se calienta en presencia de un aceptor de ácido con un diazaspirono  $\overline{4,5}$ decan-1,3-dion de fórmula III, en la cual R' tiene el significado arriba indicado, y el compuesto obtenido de fórmula I se trata en caso dado con un ácido inorgánico u orgánico.

30. La ejecución práctica del procedimiento de la presente invención se desarrolla como -



sigue:

- Un derivado de 10-(3-halogenopropil)-fenotiacina de fórmula II se calienta con un diazasp<sub>i</sub>ro[4,5]decan-1,3-dion de fórmula III durante un tiempo prolongado (2-4 días) en un disolvente orgánico en hidro, preferentemente tolueno o xileno, en el tubo de bomba a 130-180°. Como aceptor de ácido se agrega por ejemplo una base orgánica terciaria o también un exceso del compuesto III.
- 5.
10. Los productos finales obtenidos se aíslan de la mezcla de reacción en forma conocida y se limpian mediante absorción cromatográfica, cristalización o mediante transformación en una sal adecuada. Representan unas sustancias básicas que con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables cristalinas a temperatura ambiente. Ejemplos de tales ácidos son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, -
15. el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido hexahidrobenzoico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalín-1,5-disulfónico, - etc.
- 20.
25. Los nuevos compuestos de fórmula I se destacan por propiedades sedantes y neurolépticas, tal como por ejemplo un efecto potenciador de la narcosis, inhibición de reacciones acondicionadas y emocionales así como de la actividad motora, etc. Además los compuestos poseen pronunciadas propiedades adrenolíticas, asimismo también hipotensivas o -
- 30.



bien antihipertensivas y bradicardias. Las mencionadas propiedades farmacodinámicas se apreciaron especialmente en la 2-metilsulfonil- y en la 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-10- $\lambda$ 3-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\lambda$ 4, $\lambda$ 5]decan-8-il)-propil $\lambda$ 7-fenotiacina.

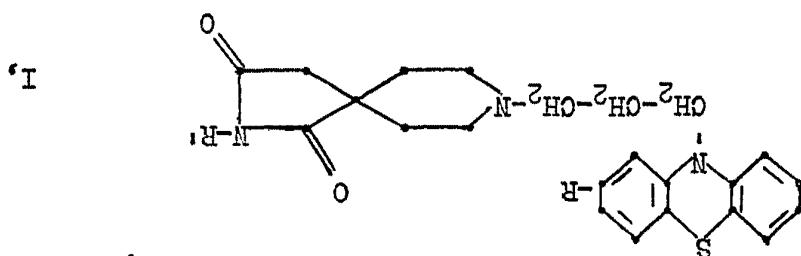
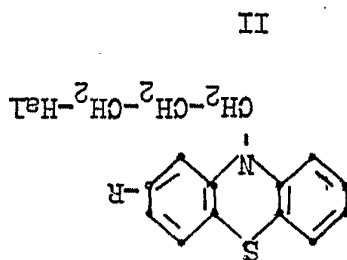
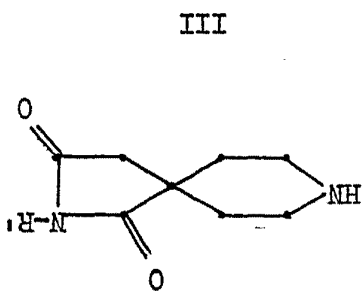
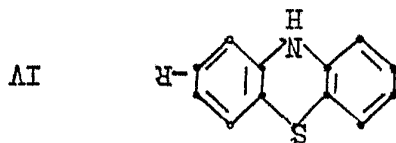
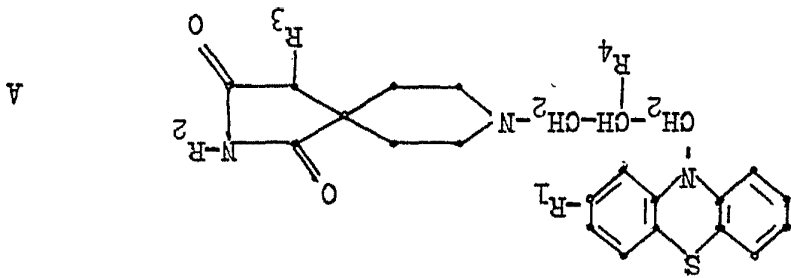
- Los nuevos compuestos y sus sales se pueden emplear en la psiquiatría como sedantes/neurolépticos, administrándose preferentemente en forma de sus sales solubles en agua, fisiológicamente compatibles. La dosis media diaria puede ser de 15-150 mg. Los compuestos se pueden emplear como medicamentos, solos o en formas medicinales correspondientes para administración enteral, o parenteral. Para la obtención de formas medicinales adecuadas se elaboran los materiales activos con materiales auxiliares inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente indiferentes. Para tabletas y grageas se emplea por ejemplo lactosa, fécula, talco, ácido estearínico, etc.; para preparados inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales y similares. Además, los preparados pueden contener adecuados medios de conservación estabilización y humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes, aromatizantes etc.

- Los productos de partida de fórmula II aún no son en parte conocidos, pero se pueden obtener fácilmente de los derivados fenotiacínicos de fórmula IV, en la cual R tiene el significado indicado en la fórmula I, por ejemplo mediante tratamiento con 1,3-dihalogeno-propanos adecuados en presencia -



de una base fuerte, por ejemplo amida sódica en amoníaco líquido.

- En los ejemplos siguientes, que -  
explican la ejecución del procedimiento, sin por ello  
5. limitar en forma alguna el alcance de la invención,  
se indican todas las temperaturas en grados centígrados y no están corregidos.





EJEMPLO 1: 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-10-(3-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-propil)fenciacina.

5. Una mezcla de 5,2 g de 2-(N,N-dime  
tilsulfamoil)-10-(3-cloropropil)fenotiacina y 5,45 g  
de 2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion en 40 cc  
de xileno absoluto se calienta durante 48 horas en un  
tubo de bomba a 170°.

10. Se filtra el precipitado obtenido  
en el tubo y ulteriormente se lava bien con benceno.  
El filtrado se lava neutro con agua, se seca sobre -  
sulfato sódico y después se evapora, hasta secar, ba  
jo presión reducida a 60°.

15. El residuo viscoso se disuelve en  
200 cc de éster acético y la solución se extrae tres  
veces con un total de 200 cc de solución al 10% de -  
ácido tartárico. Los extractos ácidos se extraen ul  
teriormente dos veces con éter y después se mezcla -  
con solución al 40% de hidróxido potásico hasta que  
20. la reacción sea fuertemente alcalina. Se extrae re  
petidas veces con benceno, los extractos bencénicos  
se lavan neutro con agua, se seca sobre sulfato de -  
magnesio y el disolvente se destila bajo presión re  
ducida a 60°.

25. La base en bruto se disuelve en -  
acetona y para transformarla en el naftalin-1,5-di  
sulfonato neutro se mezcla con una solución etanóli  
ca de la cantidad de ácido naftalin-1,5-disulfónico  
calculada. Después de recristalizar la sal obtenida  
30. dos veces en una mezcla de acetona y etanol se obtie



ne el bis- $\left\{ \begin{array}{l} 2-(N,N\text{-dimetilsulfamoil})\text{-}10\text{-} \\ 1,3\text{-dioxo-}2,8\text{-diazaspiro}\left[ \begin{array}{l} 4,5 \end{array} \right] \text{decan-}8\text{-il} \end{array} \right\}$ - $\left( \begin{array}{l} 2\text{-metil-} \\ \text{propil/fenoti-} \\ \text{tiacina} \end{array} \right)$ -naftalin-1,5-disulfonato puro de p.f. 262-264<sup>2</sup> (descomposición).

5. La 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-10-(3-cloropropil)fenotiacina, necesaria como material de partida, se obtiene de la manera siguiente:

10. En una suspensión de amida sódica en amoniaco líquido, obtenida de 0,8 g de sodio y 150 cc de amoniaco líquido, se introducen, en porciones, 8,9 g de 2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenotiacina. Se agita durante 2 horas y entonces se mezcla, gota a gota, con 6,4 g de 1-cloro-3-bromo-propano. Después de evaporar el amoniaco se mezcla el contenido del matraz con 150 cc de tolueno absoluto, y se calienta durante 15. 2 horas hasta hervir.

20. Se mezcla entonces con 70 cc de solución al 20% de cloruro amónico, se extrae con benceno, los extractos bencénicos se lavan una vez con 100 cc de solución al 10% de cloruro amónico y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo oleoso, que se obtiene después de evaporar el disolvente, se disuelve en benceno/éter de petróleo 1:1 y se absorbe en 20 veces su cantidad de óxido de aluminio. Se eluye con 25. benceno/éter de petróleo 1:1 y, después de evaporar el eluado, se obtiene la 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-10-(3-cloropropil)fenotiacina, que se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

30. EJEMPLO 2: 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-10- $\left[ \begin{array}{l} 3 \end{array} \right]$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\left[ \begin{array}{l} 4,5 \end{array} \right]$ decan-8-il)propil/fenotiacina.



Se parte de 6,3 g de 2-(N,N-dimetil carbamoil)-10-(3-cloropropil)fenotiacina y 7,3 g de 2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion y se proce de en forma análoga a la indicada en el ejemplo 1.

5. Naftalin-1,5-disulfonato neutro del p.f. 237-240<sup>o</sup> (li gera descomposición) después de recristalizar varias veces en etanol al 95%.

10. La 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-10-(3-cloropropil)fenotiacina, necesaria como producto de partida, se prepara como descrito en el ejemplo 1 de 10 g de 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-fenotiacina, 8,1 de 1-cloro-3-bromopropano y 1,0 g de sodio en 200 cc de amoniaco líquido. La limpieza se efectúa en 20 veces su cantidad de óxido de aluminio mediante elución con benceno.
- 15.

EJEMPLO 3: 2-metilsulfinil-10-3-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil7fenotiacina.

20. Se parte de 5,95 g de 2-metilsulfi nil-10-(3-cloropropil)fenotiacina y 7,05 g de 2-metil- 2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion y se procede análogo gamente a como indicado en el ejemplo 1. Naftalin-1,5-disulfonato neutro del p.f. 210-215<sup>o</sup> (descomposición) después de recristalizar dos veces en acetona/etanol.

25. La 2-metilsulfinil-10-(3-cloropro pil)fenotiacina, necesaria como material de partida, se obtiene, como descrito en el ejemplo 1, de 13,05 g de 2-metilsulfinil-fenotiacina 9,45 g de 1-cloro-3-bromo-propano y 1,7 g de sodio en 300 cc de amoniaco líquido. La limpieza se efectúa en 20 veces su cantidad de óxido de aluminio mediante elución con ben-
- 30.



ceno.

EJEMPLO 4: 2-metilsulfonil-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\sqrt{4,5}$ decan-8-il)propil $\sqrt{7}$ fenotiacina.

5. Se parte de 7,25 g de 2-metilsulfonil-10-(3-cloropropil)fenotiacina y 8,2 g de 2-metil-2,8-diazaspiro $\sqrt{4,5}$ decan-1,3-dion y se procede análogo gamente a como indicado en el ejemplo 1. Naftalin-1,5-disulfonato neutro del p.f. 282,5-284<sup>g</sup> (descomp.) después de recristalizar dos veces en acetona/etanol.

10. Ejemplo de un preparado medicamentoso: Tabletas.

	Bis- { 2-metilsulfonil-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\sqrt{4,5}$ decan-8-il)propil $\sqrt{7}$ fenotiacina }	-naftalin-1,5-disulfonato	
	(Compuesto del ejemplo 4)		0,03240 g <sup>*)</sup>
15.	Aceite de dimetil silicona		0,00050 g
	Estearato de magnesio		0,0010 g
	Polietilén glicol 6000		0,0015 g
	Polivinil pirrolidona		0,0040 g
	Talco		0,0050 g
20.	Fécula de maiz		0,010 g
	Lactosa		<u>0,1456 g</u>

Para una tableta de 0,200 g

\*) Corresponde a 0,025 g de base libre.

N O T A

25. 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

30.



- el invento corresponde a una solicitud de patente -  
presentada en Suiza con fecha 13 de julio de 1.965,  
bajo el número 9814/65; acogiéndose por tanto a los  
beneficios que conceden los Convenios Internaciona-  
5. les en vigor, siendo lo que constituye la esencia -  
del referido invento y por lo que se solicita ler.  
Certificado de Adición en España sobre: Mejoras in-  
troducidas en el objeto de la patente principal nº  
315.407, concedida el 26 de febrero de 1.966, por:  
10. "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE -  
FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- "Mejoras introducidas en el  
objeto de la patente principal nº 315.407, concedi-  
da el 26 de febrero de 1.966, por: "PROCEDIMIENTO +  
15. PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA", de  
fórmula I en la cual R significa un radical N,N-di-  
metilsulfamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilsulfi-  
nilo ó metilsulfonilo y R' un radical alquilo infe-  
rior, y sus sales de adición de ácido, caracteriza-  
20. do, porque los derivados de 10-(3-halogenopropil)-fe-  
notiacina de fórmula II, en la cual R tiene el signi-  
ficado de arriba y Hal significa cloro, bromo o yodo, -  
se calientan, en presencia de un aceptor de ácido, -  
con diazaspiro[4,5]decan-1,3-dionas de fórmula III,  
25. en la cual R' tiene el significado de arriba, y los  
compuestos obtenidos de fórmula I, en caso dado, se  
tratan con un ácido inorgánico u orgánico.
- 2ª.- "Mejoras introducidas en el  
objeto de la patente principal nº 315.407, concedida  
30. el 26 de febrero de 1.966, por: "PROCEDIMIENTO PARA



LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; tal y co  
mo queda sustancialmente descrito en la presente Me-  
moria.

Esta Memoria consta de doce hojas,  
5. escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY  
p.º Firmado: F. Hernández Ruiz

11 JUL 1950