



1er. CERTIFICADO DE ADICION

Ref: Case 2172/II: 37/KU/MK

328954

Memoria Descriptiva

sobre:

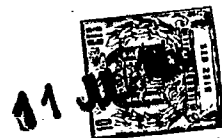
"Mejoras introducidas en el objeto de la patente - principal nº 315.408, concedida el 15 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION - DE DERIVADOS DE FENOTIACINA".

- - - - -

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

- - - - -

El objeto de la solicitud principal 315.408, es un procedimiento para la obtención de derivados fenotiacínicos, de efecto neuroléptico-sedante, de fórmula A (véase hoja de fórmulas), en la cual R_1 significa un átomo de hidrógeno ó de haló



geno, un radical 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.

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-dimetil-sulfamilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilsulfinilo ó metilsulfonilo y R' un radical alquilo inferior, muestran asimismo propiedades neuroléptico-sedantes.

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.

El procedimiento según la invención corresponde a aquél de la solicitud de patente principal mencionada al principio y se caracteriza porque un cloruro de fenotiacin-10-carboxilo de fórmula II, en la cual R tiene el significado de arriba, se condensa en presencia de un aceptor de ácido con un diazaspirono de fórmula III, en la cual R' tiene el significado de arriba, el fenotiacin-10-carboxilato formado de fórmula IV se descarboxila y el compuesto obtenido de fórmula I se trata en caso dado con un ácido inorgánico u orgánico.

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



sigue:

- Un cloruro de fenotiacin-10-carboxilo de fórmula II se calienta durante aproximadamente 20 horas, hasta hervir, con un derivado de diazaspirono/4,5/decano-1,3-dion de fórmula III en tolueno absoluto o xileno absoluto. Como aceptor de ácido se agrega por ejemplo una base orgánica terciaria o también un exceso del compuesto III. El fenotiacin-10-carboxilato aislado de la mezcla de reacción de fórmula IV se descarboxila a continuación en forma conocida mediante calor (aproximadamente 200°) y presión fuertemente reducida, eventualmente en presencia de polvo de cobre.
- 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 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, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido hexahidrobenczoico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalin-1,5-disulfónico, etc.
- 15.
- 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
- 30.



y emocionales así como de la actividad motora, etc. Además, los compuestos poseen pronunciadas propiedades adrenolíticas, asimismo también hipotensivas o bien antihipertensivas y bradicardias. Las mencionadas propiedades farmacodinámicas se apreciaron especialmente en la 2-metilsulfonil- y en la 2-(N,N-dimetilsulfamoyl)-10- β -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-propil-7-fenotiacina.

10. 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.

15. 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 emplean 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.

20. Los productos de partida de fórmula III son nuevos y se pueden obtener de los 2,8-dia .

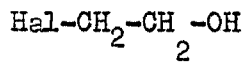
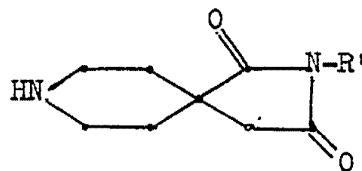
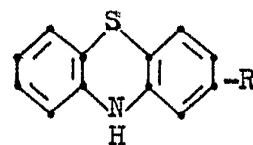
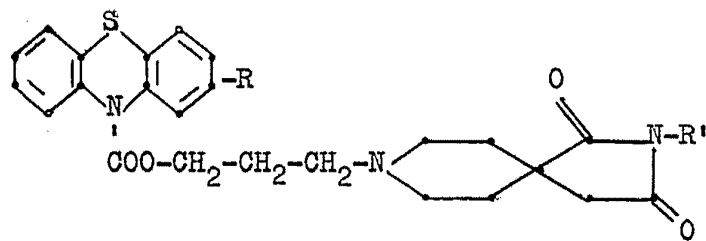
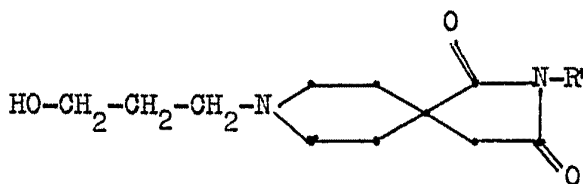
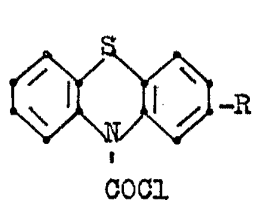
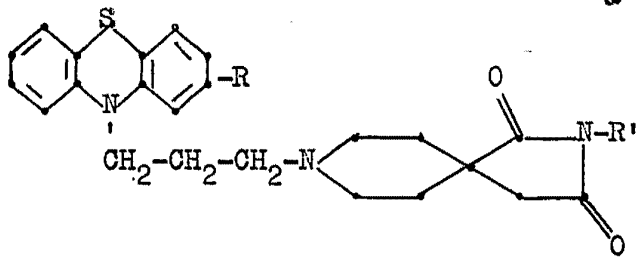


zasp¹¹iro/4,5/decán-1,3-diones de fórmula VI, en la cual R' tiene el significado mencionado al principio, de la manera siguiente:

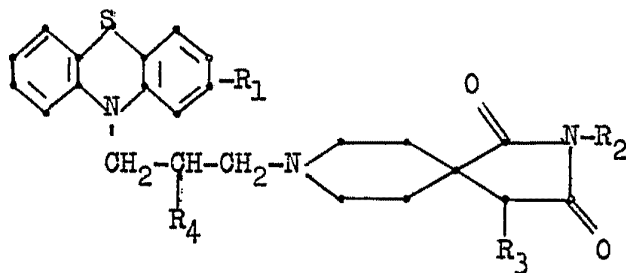
- Un compuesto de fórmula VI se hace
5. reaccionar con un halogenopropanol de fórmula VII, en la cual Hal significa cloro, bromo o yodo, en un disolvente orgánico indiferente, preferentemente benceno, en presencia de un aceptor de ácido a temperatura ambiente o temperatura más elevada; como aceptor de ácido se emplea por ejemplo una base orgánica terciaria o también un exceso del compuesto VI.
- 10.

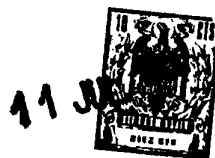
- Los productos de partida de fórmula II son en parte asimismo nuevos, pero se pueden obtener con facilidad de los derivados fenotiacínicos de fórmula V, en la cual R tiene el significado indicado en la fórmula I, mediante reacción con fosgeno.
- 15.

- En los ejemplos siguientes, que explican la ejecución del procedimiento, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención, se indican todas las temperaturas en grados centígrados y no están corregidas.
- 20.



VII





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

Una mezcla de 17,0 g de cloruro de 2-metilsulfonil-fenotiacin-10-carboxilato y 25,4 g de 5. 8-(3-hidroxi-propil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion en 400 ml de tolueno absoluto se calienta durante 24 horas bajo agitación hasta hervir. Después de filtrar el hidrocloreto de 8-(3-hidroxipropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion precipitado 10. se evapora el filtrado hasta secar. El residuo se disuelve en 500 ml de éter y la solución etérea se extrae tres veces con un total de 300 ml de solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Los extractos ácidos 15. se cubren con una capa de 300 ml de cloroformo y, enfriando con hielo, se mezcla con carbonato sódico hasta que la reacción sea fuertemente alcalina. Se extrae con cloroformo y los extractos secados sobre sulfato sódico se evaporan a 15 mm Hg. El 2-metil-sulfonil-fenotiacin-10-carboxilato de 3-(2-metil-1,3-20. dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propilo en bruto se sigue elaborando directamente.

El producto en bruto de arriba se calienta en presencia de 2 g de polvo de cobre a presión fuertemente reducida durante 2 horas a 200°. 25. Después de enfriar se mezcla con 300 ml de cloroformo, se filtra del polvo de cobre y la solución se evapora a 15 mm Hg hasta secar. El residuo se disuelve entonces en 400 ml de ácido acético y la solución se extrae tres veces con un total de 400 ml de solución 30. acuosa al 10% de ácido tartárico. Los extractos ácidos



- dos se extraen ulteriormente dos veces con éter y después se mezcla con solución al 40% de hidróxido sódico hasta que la reacción sea fuertemente alcalina. Se extrae repetidas veces con cloroformo, los extractos se lavan neutro, se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa por destilación a 15 mm Hg. La base en bruto se disuelve en acetona y para su transformación en el naftalin-1,5-disulfonato se mezcla con una solución etanólica de la cantidad calculada del ácido naftalin-1,5-disulfónico. Después de recristalizar dos veces la sal obtenida en una mezcla de acetona y etanol se obtiene el bis- $\left\{2\text{-metilsulfonil-10-}\left[3\text{-(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro}\left[4,5\right]\text{decan-8-il})\text{propil}\right]\text{fenotiacin}\right\}$ -naftalin-1,5-disulfonato de p.f. 282,5-284° (descomposición).

El 8-(3-cloropropil)-2-metil-2,8-diazaspiro $\left[4,5\right]$ decan-1,3-dion, empleado como material de partida, se puede obtener como sigue:

- Una solución de 404 g de 2-metil-2,8-diazaspiro $\left[4,5\right]$ decan-1,3-dion en 800 ml de benceno se mezcla, en el plazo de 1 hora con una solución de 154 g de 1-bromo-propanol-(3) en 350 ml de benceno. La mezcla de reacción se agita durante 9 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a 100° y, después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra del hidrobromuro de 2-metil-2,8-diazaspiro $\left[4,5\right]$ decan-1,3-dion precipitado. El filtrado se evapora a 15 mm Hg hasta secar y el residuo se hierve en 700 ml de cloroformo. Después de enfriar y filtrar se vuelve a evaporar el filtrado a 15 mm Hg hasta secar. El -



residuo se destila en alto vacío con lo que, a 192°/0,07 mm Hg, se obtiene el 8-(3-hidroxiopropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion.

Según el mismo procedimiento se -

5. pueden obtener también los compuestos siguientes:

EJEMPLO 2: 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil/fenotiacina

Punto de fusión del naftalin-1,5-disulfonato neutro 262-264° (descomposición) después de cristalizar en acetona/etanol.

10.

EJEMPLO 3: 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil/fenotiacina.

Naftalin-1,5-disulfonato neutro, p.f. 237-240° (ligera descomposición) después de re-cristalizar varias veces en etanol al 95%.

15.

EJEMPLO 4: 2-metilsulfinil-10/ $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil/fenotiacina

Naftalin-1,5-disulfonato neutro, p.f. 210-215° (descomposición) después de recristalizar dos veces en acetona/etanol.

20.

Ejemplo de un preparado medicamentoso: Tabletas.

Bis- { 2-metilsulfonil-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil/fenotiacina } -naftalin-1,5- disulfonato

25.	(Compuesto del ejemplo 1)	0,03240	g	*)
	Aceite de silicona dimetílica	0,00050	g	
	Estearato de magnesio	0,0010	g	
	Polietilen glicol 6000	0,0015	g	
	Polivinil pirrolidona	0,0040	g	
30.	Talco	0,0050	g	



Fécula de maiz	0,010	g
Lactosa	<u>0,1456</u>	<u>g</u>
Para una tableta de	0,200	g

*) corresponde a 0,025 g de base libre.

5.

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 corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 13 de julio de 1.965, bajo el número 9814/65, 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 ler: Certificado de Adición en España, sobre: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 315.408, concedida el 15 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 315.408, concedida el 15 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA" de fórmula I, en la cual R significa un radical N,N-dimetil sulfamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilsulfinilo ó metilsulfonilo y R' un radical alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque



- los cloruros de fenotiacin-10-carboxilo de fórmula - II, en la cual R tiene el significado de arriba, se condensa en presencia de un medio aceptor de ácido, con diazaspiro[4,5]decan-1,3-dionas de fórmula III, en la cual R' tiene el significado de arriba, los fenotiacin-10-carboxilatos formados de fórmula IV se descarboxilan bajo calentamiento y los compuestos obtenidos de fórmula I se tratan en caso dado con un ácido inorgánico u orgánico.
- 5.
10. 2ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 315.408 concedida el 15 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente -
15. Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 JUL. 1966

SANDOZ, A.G.,

A/GOMEZ ACEBO Y MODEY
p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz