



1er. CERTIFICADO DE ADICION

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

328955

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 315.409, concedida el 13 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 315.409, es un procedimiento para la obtención de derivados fenotiacínicos, de efecto neuroléptico-sedante, de fórmula A (véase hoja de fórmulas), en la

5. cual R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno ó de halógeno



- no, 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-dimetilsulfamoilo, 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 derivado fenotiacínico de fórmula II, en la cual R tiene el significado de arriba se hace reaccionar con un diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion de fórmula III en la cual  $R'$  tiene el significado de arriba y X significa un resto ácido capaz de reacción, en presencia de un medio de condensación alcalino y, el compuesto de fórmula I obtenido se trata, en caso de

- do, con un ácido inorgánico u orgánico.
- La ejecución práctica del procedimiento de la presente invención se desarrolla como -



sigue:

Un derivado fenotiacínico de fórmula II en tolueno absoluto ó xileno absoluto se calienta hasta hervir con un medio de condensación alcalino, tal como por ejemplo amida sódica o potásica, butilitio, sodio ó potasio pulverizado, y la mezcla de reacción, enfriada a 40°, se mezcla con el derivado de diazaspíro[4,5]decan-1,3-dion de fórmula III - disuelto en el mismo disolvente y en la cual X puede significar especialmente cloro, bromo yodo ó O-tosil. Para completar la reacción se calienta la mezcla aún durante varias horas.

Los productos finales obtenidos se aíslan de la mezcla de reacción 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 naftalín-1,5-disulfónico, etc.

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. Ade-



más, los compuestos poseen pronunciadas ~~propiedades~~ 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-dimetil-sulfamoil)-10- $\sqrt{3}$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro $\sqrt{4,5}$ decan-8-il)-propil $\sqrt{7}$ -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 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.

Los productos de partida de fórmula III son nuevos y se pueden obtener de los 2,8-diazaspiro $\sqrt{4,5}$ decan-1,3-diones de fórmula VI, en la

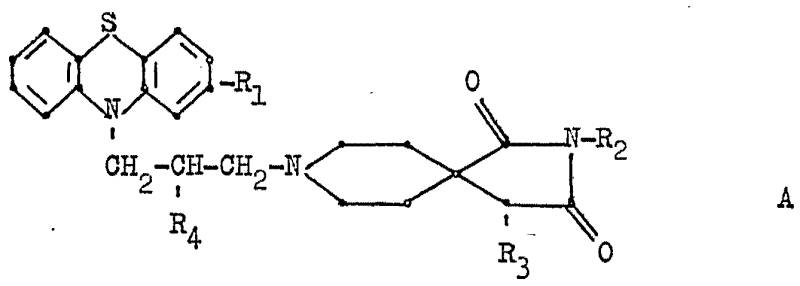
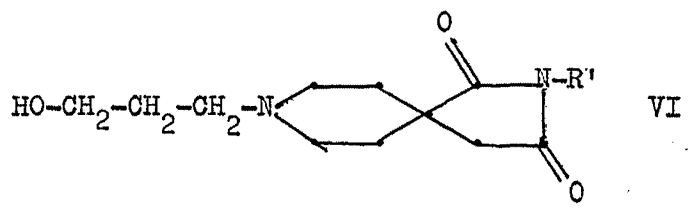
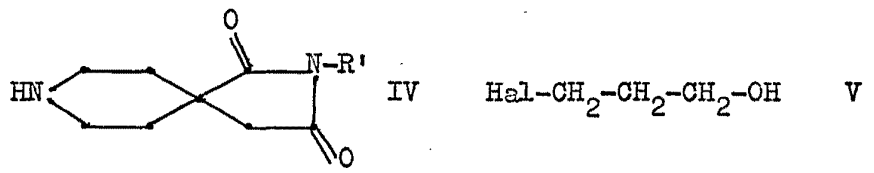
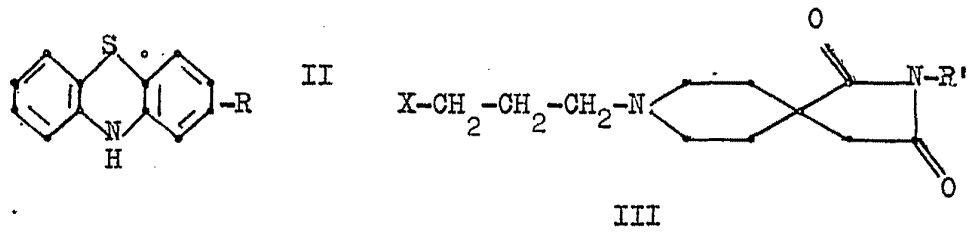
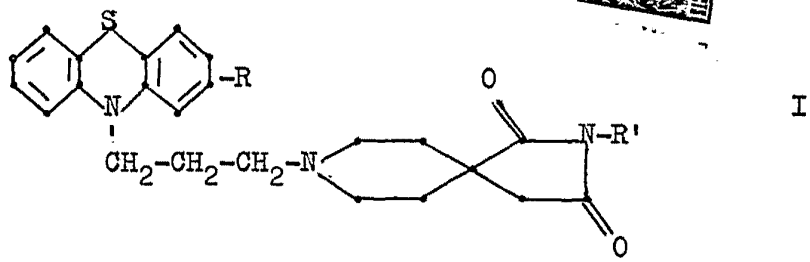


cual R' tiene el significado mencionado al principio, de la manera siguiente:

Un compuesto de fórmula VI se hace 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.

El radical hidroxilo de los compuestos obtenidos de fórmula VI, en la cual R' tiene el significado indicado en la fórmula I, se sustituye ahora en forma conocida por un resto de ácido capaz de reacción, por ejemplo mediante tratamiento con halogenuro de tionilo o con un halogenuro de p-toluenosulfonilo.

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.





EJEMPLO 1: 2-metilsulfonil-10- $\beta$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil/7fenotiacina.

5. Una mezcla de 13,85 g de 2-metilsulfonil-fenotiacina y 2,92 g de amida sódica en 300 ml de xileno absoluto se calientan agitando durante tres horas hasta hervir. La mezcla de reacción enfriada a 40°C se mezcla entonces gota a gota con una solución de 12,9 g de 8-(3-cloropropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion en 100 ml de xileno absoluto, se calienta aún durante 4 horas hasta hervir y la mezcla enfriada a temperatura ambiente se mezcla gota a gota, con 100 ml de agua. Se decanta la capa xilólica, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a 15 mm Hg hasta secar.
10. El residuo se disuelve en 200 ml de éster acético y la solución se extrae 3 veces con un total de 200 ml de solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Los extractos ácidos se extraen ulteriormente dos veces con éter y después se mezcla con solución al 40% de hidróxido potásico hasta que la reacción sea fuertemente alcalina. Se extrae repetidas veces con cloroformo, los extractos se lavan neutro, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa por destilación a 15 mm Hg.
15. La base en bruto se disuelve en acetona y para su transformación en el naftalin-1,5-disulfonato neutro se mezcla con una solución etanólica de la cantidad de ácido naftalin-1,5-disulfónico calculado. Después de recristalizar la sal obtenida dos veces en una mezcla de acetona y etanol, se
- 20.
- 25.
- 30.



obtiene el bis- { 2-metilsulfonil-10- $\beta$ -(2-metil-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)propil}fenotiacina }-naftalin-1,5-disulfonato de p.f. 282,5-284<sup>o</sup> (descomposición).

5. El 8-(3-cloropropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]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[4,5]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<sup>o</sup> y después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra del hidrobromuro de 2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]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<sup>o</sup>/0,07 mm Hg, se obtiene el 8-(3-hidroxipropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion.

Una solución de 120 g de 8-(3-hidroxipropil)-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion en 700 ml de cloroformo se mezcla agitando, gota a gota y a temperatura ambiente, con una solución de 60 ml de cloruro de tionilo en 60 ml de cloroformo. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se calienta aún durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir. Después de enfriar la mezcla de -



reacción a 0° se separa por filtración. Cloruro  
ro del 8-(3-cloropropil)-2-metil-2,8-diazaspiro/4,5/  
decan-1,3-dion. P.f. 250-251° (descomposición).

5. Para la liberación de la base se  
suspende el hidrocioruro en éter, la suspensión se -  
mezcla con solución al 30% de carbonato potásico y la  
base se extrae con éter. Después de secar el extrac  
to etérico sobre sulfato sódico se evapora el disol-  
vente a 15 mm Hg y el residuo se seca en alto vacío.

10. EJEMPLO 2: 2-(N,N-dimetilsulfamoyl)-10-3-(2-metil-  
1,3-dioxo-2,8-diazaspiro/4,5/decan-8-il)propil/feno-  
tiacina.

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

EJEMPLO 3: 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-10-3-(2-metil-  
1,3-dioxo-2,8-diazaspiro/4,5/decan-8-il)propil/feno-  
tiacina.

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

EJEMPLO 4: 2-metilsulfinil-10-3-(2-metil-1,3-dioxo-  
2,8-diazaspiro/4,5/decan-8-il)-propil/fenotiacina.

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

Ejemplo de un preparado medicamentoso: Tabletás.

30. Bis- { 2-metilsulfonyl-10-3-(2-metil-  
1,3-dioxo-2,8-diazaspiro/4,5/decan-8-  
il)propil/fenotiacina } -naftalin-1,5  
-disulfonato.



	(Compuesto del ejemplo 1)	0,03240	g
	Aceite de dimetil silicona	0,00050	g
	Estearato de magnesio	0,0010	g
5.	Polietilén glicol 6000	0,0015	g
	Polivinil pirrolidona	0,0040	g
	Talco	0,0050	g
	Fécula de maiz	0,010	g
	Lactosa	0,1456	g
		<hr/>	
10.	Para una tableta de	0,200	g

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

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 315.409, concedida el 13 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FE NOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:



- 1ª.- Mejoras introducidas en el -  
objeto de la patente principal nº 315.409, concedida  
el 13 de diciembre de 1.965, por: "Procedimiento pa-  
ra la producción de derivados de fenotiacina", de fór-  
mula I en la cual R significa un N,N-dimetilsulfamoi-  
lo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilsulfinilo o metilsul-  
sonilo y R' un radical alquilo inferior, y sus sales  
de adición de ácido, caracterizado porque los deriva-  
dos fenotiacínicos de fórmula II, en la cual R tiene  
el significado de arriba, se hacen reaccionar con dia-  
zaspíro[4,5]decan-1,3-dionas de fórmula III, en la -  
cual R' tiene el significado de arriba y X significa  
un resto ácido capaz de reacción, en presencia de un  
medio de condensación alcalino y los compuestos de -  
fórmula I obtenidos, en caso dado, se tratan con un  
ácido inorgánico u orgánico.

- 2ª.- Mejoras introducidas en el -  
objeto de la patente principal nº 315.409, concedida  
el 13 de diciembre de 1.965, por: "PROCEDIMIENTO PA-  
RA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; tal y  
como queda sustancialmente descrito en la presente -  
Memoria.

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

Madrid, 11 JUL. 1966

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz