

331150

PATENTE DE INVENCION

Case 2207



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de fenotiacinas  
básicamente sustituidas"

-----

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

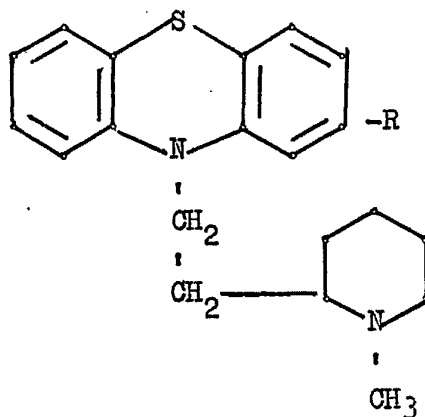
-----

La presente invención se relaciona con  
un nuevo procedimiento para la producción de com-  
puestos heterocíclicos.

La presente invención proporciona un  
5. nuevo procedimiento para la producción de compues-



tos de fórmula general I,



5. en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.

10. Las Patentes españolas números 223 105, 234 775 y 265 481 describen la producción de fenotiacinas básicamente substituídas en la posición 10, que pueden además contener otros substituyentes monovalentes en el anillo de fenotiacina, mediante la reacción del material inicial de fenotiacina correspondiente con los haluros básicos correspondientes en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por

15. ejemplo benceno anhidro, tolueno o xileno, y en presencia de un agente de condensación alcalino, pudiéndose usar como agente de condensación por ejemplo las bases de metal alcalino, por ejemplo los hidróxidos, las amidas, los hidruros o los alcanos-

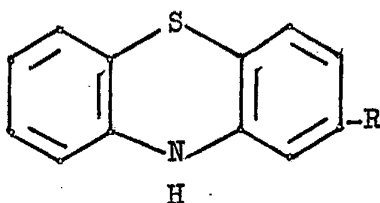


latos. Sin embargo, los haluros básicos usados como materiales iniciales son inestables y deben producirse cada vez de nuevo a partir de los compuestos hidroxil básicos correspondientes.

5. La Patente española nº 240 551 describe la producción de, por ejemplo, 3-alquiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina, mediante el tratamiento de una 3-alquiltio-fenotiacina con fosgeno en un disolvente anhidro, por ejemplo benceno o tolueno, reacción del cloruro de ácido 3-alquiltio-fenotiacina-10-carboxílico resultante con 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol y un agente ligador de ácidos, en un disolvente orgánico inerte a una temperatura elevada y descarboxilación del éster del ácido 3-alquiltio-fenotiacina-10-carboxílico resultante mediante calentamiento en un vacío o en un disolvente de punto de ebullición alto.
- 10.
- 15.

20. Sin embargo, los procedimientos arriba descritos poseen la desventaja de que la producción de las fenotiacinas debe efectuarse en varias etapas.

25. Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse en una etapa mediante la reacción de un compuesto de fórmula general II,



II

en la que R tiene el significado arriba indicado, con 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de un carbonato dialquílico, en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5. De acuerdo con el procedimiento del invento se usa el material inicial de fenotiacina de fórmula general II, el 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol y el carbonato dialquílico en una proporción molar de 1:(1.1-1.4):(2.5-4.5).

10. La reacción de acuerdo con el invento puede efectuarse.

- a) en presencia de un catalizador básico,
- b) sin catalizador,
- c) en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15. Cuando se efectúa la reacción según el procedimiento a) puede usarse como catalizador básico un alcoholato, amida, hidróxido o carbonato de metal alcalino. La temperatura de reacción es de 100° a 200°C y el tiempo de reacción es de 3 a 7 horas.

20. Cuando se efectúa la reacción según el

procedimiento b) puede usarse como catalizador básico un alcoholato, amida, hidróxido o carbonato de metal alcalino. La temperatura de reacción es de 100° a 200°C y el tiempo de reacción es de 3 a 7 horas.



- procedimiento b) sin catalizador es necesario calentar los componentes de la reacción hasta 150°-220°C durante 20 a 30 horas. Esta variante del procedimiento no posee las desventajas ocasionadas por la presencia de un catalizador durante la destilación de la solución de la reacción, por ejemplo la formación de espuma en la solución de la reacción y la descomposición parcial del producto de la reacción, y para el trabajado posterior no requiere la larga y laboriosa eliminación del catalizador, por ejemplo mediante extracción.
- 5.
  - 10.

- Cuando se efectúa la reacción según el procedimiento c) en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo o-diclorobenceno, se calientan los componentes de la reacción hasta una temperatura entre 150° y 200°C durante 14 a 25 horas. Este procedimiento, en comparación con el procedimiento a) arriba indicado en el que se usa un catalizador, tiene la marcada ventaja de que la elaboración posterior es más fácil y no presenta las desventajas ocasionadas por el uso de un catalizador.
- 15.
  - 20.
  - 25.

- Un método para efectuar el procedimiento a) consiste en que se mantiene primero una mezcla de un compuesto de fórmula general II, 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol, un carbonato dialquílico y una cantidad catalítica de metilato sódico
- 30.



- a 100° a 130°C durante 1 a 3 horas con el fin de formar el éster del ácido carboxílico mixto, y luego se calienta hasta 160°-200°C durante aproximadamente 2 a 4 horas con el fin de reaccionar el éster del ácido carboxílico mixto con el componente de fenotiacina, con lo cual se produce la destilación del alcohol resultante durante el intercambio de radicales éster y del exceso de carbonato dialquílico.
- 5.
10. El aislamiento del compuesto de fórmula general I resultante puede efectuarse disolviendo el residuo en un disolvente no miscible con agua y extrayendo este disolvente con una solución ácida acuosa; la elaboración posterior se efectúa en forma de por sí conocida. Cuando los compuestos de fórmula general I son térmicamente estables pueden aislarse y purificarse ventajosamente mediante la destilación fraccionada directa en lugar del procedimiento de extracción. En este caso
- 15.
20. debe calentarse hasta 200° a 260°C durante algún tiempo, por ejemplo 1 a 3 horas, antes de conectarse el recipiente de reacción con el alto vacío.
25. Un método para efectuar el procedimiento b) consiste en que se calienta una mezcla de un compuesto de fórmula general II, 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol y un carbonato dialquílico hasta 150-220°C durante 20 a 30 horas y se aísla y purifica el compuesto resultante de fórmula
30. general I en forma de por sí conocida, por ejemplo



mediante destilación en un alto vacío.

- Un método para efectuar el procedimiento c) consiste en que se disuelve un compuesto de fórmula general II en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo o-diclorobenceno, se añade por gotas a la solución una mezcla de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol y un carbonato dialquílico inferior a una temperatura entre 150° y 200°C en el transcurso de 4 a 8 horas y se mantiene toda la mezcla a la misma temperatura durante otras 10 a 15 horas con el fin de completar la reacción. Después de evaporar la solución de la reacción, se aísla y purifica el compuesto de fórmula general I presente en el residuo en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante destilación en un alto vacío.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con los procedimientos arriba indicados pueden luego convertirse opcionalmente en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida.
- 20.

- Los compuestos I son compuestos cristalinos u oleaginosos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados pueden convertirse en sales de adición de ácido cristalinas. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico, metanosulfónico y bencenosulfónico.
- 25.
- 30.



5. Los compuestos I son valiosos neuro-  
lépticos y antipsicóticos; especialmente el de-  
rivado 3-metiltio (tioridacina) ha sido usado  
con éxito durante muchos años en la psiquiatría,  
la neurología y la medicina interna.

La expresión "em forma de por sí cono-  
cida" tal como se usa aquí designa métodos en uso  
o descritos en la literatura sobre el asunto.

10. En los siguientes Ejemplos no limita-  
tivos todas las temperaturas están indicadas en  
grados centígrado y son corregidas.

EJEMPLO 1 - 3-metiltio-10- $\frac{10}{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-  
etil7-fenotiacina.

15. Se mantiene una mezcla de 85,5 g de  
3-metiltio-fenotiacina (proporción de 1 molécula-  
gramo), 50,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol  
(proporción de 1 molécula-gramo), 62,0 g de car-  
bonato dietílico (proporción de 1,5 moléculas-  
gramo) y 2 g de metilato sódico a una temperatu-  
20. ra de baño de aceite de 135° mientras se agita  
durante una a una hora y media en un matraz de  
reacción equipado para la destilación fracciona-  
da. Después de este tiempo queda prácticamente  
finalizada la destilación del etanol que resulta  
25. durante la reacción. Seguidamente se eleva la tem-  
peratura del baño de aceite a 180-190°, con lo  
cual después de aproximadamente dos horas a dos  
horas y media queda finalizada la destilación del  
etanol y del exceso de carbonato dietílico. Des-  
30. pués de enfriar se disuelve la mezcla de la reac-



- ción en 500 cc de benceno y se extrae con 700 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico dos veces, cada vez con 100 cc de benceno, se alcaliniza con 175 cc de hidróxido sódico concentrado y se recoge la base precipitada en 400 cc de benceno. Se lava la solución bencénica con 100 cc de agua, se reduce de volumen y se destila el residuo en un alto vacío. Se recoge la fracción principal que destila a 229-231° y a una presión de 0,02 mm de Hg y se cristaliza de una cantidad de 2 1/2 veces mayor de acetona; se obtiene la 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil $\sqrt{7}$ -fenotiacina pura, que tiene un P.F. de 72-74° y es idéntica al compuesto producido de acuerdo con otros procedimientos. El rendimiento es de 62%.

EJEMPLO 2 - 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil $\sqrt{7}$ -fenotiacina.

- Se calienta una mezcla de 85,5 g de 3-metiltio-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo), 75,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1,5 moléculas-gramo), 72,5 de carbonato dietílico (proporción de 1,75 moléculas-gramo) y 2 g de metilato sódico hasta una temperatura de baño de aceite de 135° durante una hora y media, de 190° durante dos horas y media y de 240° durante una hora mientras se agita en un matraz de reacción equipado para la destilación fraccionada. Luego se separa el agitador y se destila la mezcla de la reacción como tal. El exceso de 2-(1-metil-2-



5. piperidil)-etanol destila a 105-115° y a una presión de 12 mm de Hg. Después de los primeros licores de destilación destila la base en un alto vacío a 228-232°/0,02 mm de Hg como la fracción principal. El rendimiento es de 58%.

EJEMPLO 3 - 3-metoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil7-fenotiacina.

10. Este compuesto se obtiene de 80,0 g de 3-metoxi-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo), 50,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1 molécula-gramo), 62,0 g de carbonato dietílico (proporción de 1,5 moléculas-gramo) y 2 g de metilato sódico en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. La base libre tiene un P.E. de 210-212°/0,01 mm de Hg; el clorhidrato tiene un P.F. de 171-173° después de cristalizar en acetona.

EJEMPLO 4 - 3-isopropoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil7-fenotiacina.

20. Este compuesto se obtiene de 89,8 g de 3-isopropoxi-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo). 75,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1,5 moléculas-gramo), 62,0 g de carbonato dietílico (proporción de 1,5 moléculas-gramo) y 2 g de metilato sódico, en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. La base libre tiene un P.E. de 201-203°/0,005 mm de Hg y después de cristalizar en acetona tiene un P.F. de 86-88°.

25. EJEMPLO 5 - 3-metilsulfonyl-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil7-fenotiacina.
- 30.



5. Este compuesto se obtiene de 96,5 g de 3-metilsulfonil-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo), 50,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1 molécula-gramo), 62,0 g de carbonato dietílico (proporción de 1,5 moléculas-gramo) y 2 g de metilato sódico, en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La base libre tiene un P.F. de 121-123° después de cristalizar de acetona.

10. EJEMPLO 6 - 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil7-fenotiacina.

15. Este compuesto se obtiene de 91,0 g de 3-metilsulfinil-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo), 50,0 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1 molécula-gramo), 62,0 g de carbonato dietílico (proporción de 1,5 moléculas-gramo) y 2 g de metilato sódico, en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La base no puede destilarse debido a su inestabilidad térmica. El tartrato tiene un P.F. de 115-120° (sintetizando por encima de los 80°) (en acetato etílico); el bencenosulfonato tiene un P.F. de 181-183° después de cristalizar en etanol absoluto.

20. EJEMPLO 7 - 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil7-fenotiacina.

25. Se añade por gotas una solución de 140 g (proporción de 1,4 moléculas-gramo) de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en 249 g (proporción de 3 moléculas-gramo) de carbonato dietílico a una temperatura del baño de aceite de 200° (temperatura in-

30.



- terna 175°) mientras se agita en un matraz de reacción equipado para la destilación fraccionada, en el transcurso de 6 horas, a una mezcla de 171 g (proporción de 1 molécula-gramo) de 3-metiltiofenotiacina y 200 cc de *o*-diclorobenceno, con lo cual la temperatura interna desciende inicialmente a 160°. Luego se mantiene la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas y seguidamente se calienta hasta una temperatura de baño de aceite de 210° durante 13 horas. Se separa el *o*-diclorobenceno de la mezcla de la reacción en un vacío a una temperatura del baño de aceite de 120°. Se recoge la primera fracción preliminar en un alto vacío a 0,05 mm de Hg y hasta 180°; esta fracción consiste principalmente del carbonato etílico de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol, además del *o*-diclorobenceno. Se recoge separadamente la fracción principal, 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-fenotiacina, que destila a 190-210°/0,03 mm de Hg. El rendimiento asciende a 90-92% del rendimiento teórico, calculado sobre la 3-metiltio-fenotiacina.

EJEMPLO 8 - 3-metoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-fenotiacina.

- Este compuesto se obtiene reaccionando 161 g (proporción de 1 molécula-gramo) de 3-metoxifenotiacina en 200 cc de *o*-diclorobenceno con 140 g (proporción de 1,4 moléculas-gramo) de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de 350 g (proporción de 4,2 moléculas-gramo) de carbonato dietílico, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7,



con un rendimiento de 82% del rendimiento teórico. La 3-metoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina tiene un P.F. de 77-79° en isopropanol.

5. Clorhidrato: 171-173° en isopropanol.

EJEMPLO 9 - 3-isopropoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina.

Este compuesto se obtiene haciendo reaccionar 181,5 g (proporción de 1 molécula-gramo) de 3-isopropoxi-fenotiacina en 200 cc de *o*-diclorobenceno con 140 g (proporción de 1,4 moléculas-gramo) de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de 350 g (proporción de 4,2 moléculas-gramo) de carbonato dietílico, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7, con un rendimiento de 89% del rendimiento teórico. La 3-isopropoxi-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina tiene un P.F. de 86-88° en acetona.

15. EJEMPLO 10 - 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina.

20. La 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina se obtiene con un rendimiento de aproximadamente 95% del rendimiento teórico haciendo reaccionar 184 g (proporción de 1 molécula-gramo) de 3-metil-sulfinil-fenotiacina en 200 cc de *o*-diclorobenceno con 140 g (proporción de 1,4 moléculas-gramo) de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de 350 g (proporción de 4,2 moléculas-gramo) de carbonato dietílico, en forma análoga a la descrita en el Ejem-

25.

30.



plo 7. El producto final no puede destilarse debido a la descomposición parcial; se separa el material de bajo punto de ebullición del compuesto en un alto vacío a una temperatura del baño de aceite de 120°.

5.

Bencenosulfonato: Producido en etanol absoluto; P.F. 181-183°.

EJEMPLO 11 - 3-metilsulfonil-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina.

10.

Este compuesto se obtiene haciendo reaccionar 6 g (proporción de 1 molécula-gramo) de 3-metilsulfonil-fenotiacina en 20 cc de o-diclorobenceno con 4,3 g (proporción de 1,4 moléculas-gramo) de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de 11 g (proporción de 4,2 moléculas-gramo)

15.

de carbonato dietílico, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7 con un rendimiento de 95% del rendimiento teórico. La 3-metilsulfonil-10-

20.

$\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina tiene un P.F. de 121-123° en acetona.

EJEMPLO 12 - 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina.

25.

Se calienta una mezcla de 171 g de 3-metiltio-fenotiacina (proporción de 1 molécula-gramo), 140 g de 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol (proporción de 1,4 moléculas-gramo) y 249 g de carbonato dietílico (proporción de 3 moléculas-gramo) en un matraz de reacción equipado para la destilación fraccionada, a una temperatura

30.

del baño de aceite de 155° durante 5 horas, de



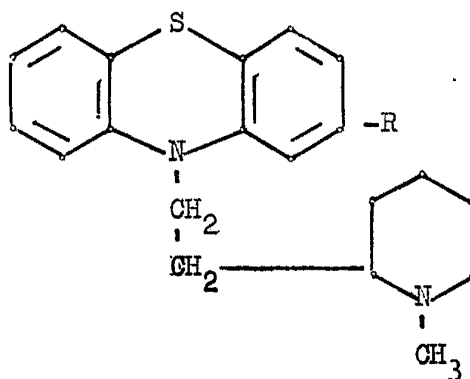
165° durante 4 horas, de 175° durante 9 horas y de 215° durante 7 horas. Luego se efectúa la destilación en un alto vacío. Se obtiene el destilado, la 3-metiltio-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-piperidil)-etil-7-fenotiacina, con un rendimiento de 95% del rendimiento teórico.

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 se refiere a tres Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números:

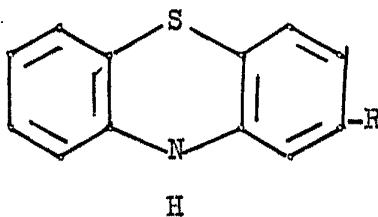
12.821/65 de 15 de septiembre de 1.965; 17.136/65 de 13 de diciembre de 1.965 y 8.221/66 de 7 de julio de 1.966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE FENOTIACINAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la producción de fenotiacinas básicamente sustituidas, de fórmula general I



I

5. en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

10. en la que R tiene el significado arriba indicado, con 2-(1-metil-2-piperidil)-etanol en presencia de un carbonato dialquílico, en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en presencia de un catalizador básico.



3ª - Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la temperatura de reacción es de 100º a 200ºC.

5. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la temperatura de reacción es de 150º a 220ºC.

10. 5ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

6ª - Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la temperatura de reacción es de 150º a 200ºC.

15. 7ª - Procedimiento para la producción de fenotiacinas básicamente sustituidas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola copia

13 SEP 1968

Madrid,  
S. B. E. C. O. A. G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO  
D. E. Firmado: E. L. Gómez Acebo Ruiz