

333596 21



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 2248.

37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de la 10-(3-aminopropionil)-fenotiacina."

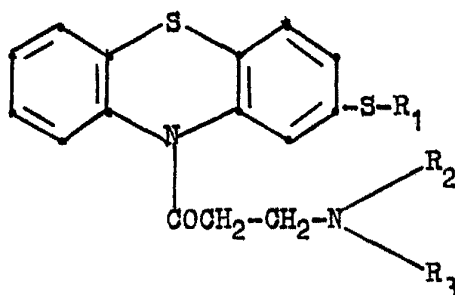
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en: BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con derivados de la fenotiacina y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general I:

5.



I

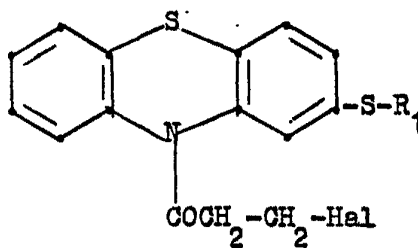
5.

en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

10.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II:

15.

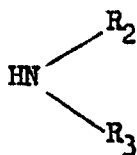


II

20.

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo con un compuesto de fórmula IV:

25.



IV

30.

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo



Las condiciones de la reacción, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula general I con un ácido orgánico o inorgánico.

5. La reacción de acuerdo con el invento se efectúa preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos. Son ejemplos de agentes ligadores de ácidos que pueden usarse, las bases anhidras fuertes que no reaccionan con el compuesto de fórmula general
10. II, por ejemplo N-metilpiperidina y N,N'-dimetilpiperacina, o un exceso del componente de reacción básico de fórmula general IV. Con el fin de tener un exceso suficiente de componentes de reacción básicos se usan por lo menos dos moléculas-gramo del compuesto IV por
15. cada molécula-gramo del compuesto II para la reacción de acuerdo con el invento. Un disolvente orgánico adecuado que es inerte bajo las condiciones de la reacción es un hidrocarburo aromático de la serie de benceno, por ejemplo benceno o tolueno. La reacción se
20. efectúa preferentemente a una temperatura entre 50°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado; el tiempo de reacción es de 2 a 6 horas. Cuando la temperatura de reacción queda por encima de la temperatura de ebullición del componente de reacción amini-
25. co de fórmula general IV usado, la reacción puede efectuarse en un recipiente cerrado (autoclave).

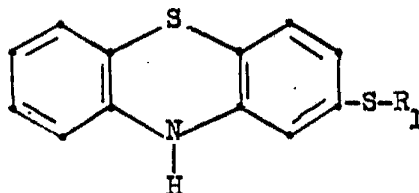
Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en dejar reaccionar un compuesto de fórmula general II con un compuesto de

30. fórmula general IV (por lo menos 2 moléculas-gramo del



- compuesto IV por cada molécula-gramo del compuesto II), en benceno a una temperatura entre los 60°C y la temperatura de ebullición de benceno (temperatura del baño 70-100°C), durante 4 a 6 horas. Luego se sigue trabajando el compuesto resultante de fórmula general I,
5. por ejemplo mediante extracción de la mezcla de la reacción con un ácido acuoso y liberación de la base de la sal resultante con un álcali acuoso, y se aísla y purifica y/o se convierte opcionalmente en sus sales de adición de ácido mediante subsiguiente reacción con un ácido orgánico o inorgánico.
- 10.

- Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales son nuevos y su producción también forma parte de la presente invención. Pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III:
- 15.



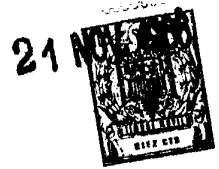
III

20. en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general V:



V

25. en la que Hal tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tolueno, a la temperatura de ebullición del disolvente y seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición durante aproximadamente 4 horas con el fin de completar
30. la reacción.



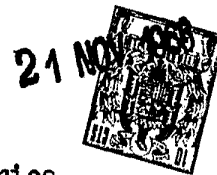
Los compuestos I son compuestos básicos oleo-
sos o cristalinos a la temperatura ambiente; con áci-
dos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que
son cristalinas a la temperatura ambiente. Los si-
5. guientes son ejemplos de ácidos para la formación de
sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, cítrico,
tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoí-
co, fumárico, gálico, hexaidrobenzoico, metanosulfóni-
co, bencenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico y fos-
10. fórico.

Los compuestos I y sus sales fisiológicamen-
te tolerables con ácidos orgánicos o inorgánicos se ca-
racterizan por las propiedades típicas de los antide-
primentes, las que se manifiestan inter alia por una
15. inhibición del síndrome de la tetrabenacina y un efec-
to anticolinérgico central. Sin embargo, el efecto an-
ticolinérgico periférico es débil. Por lo tanto, el
uso de los compuestos I y sus sales fisiológicamente
tolerables con ácidos orgánicos o inorgánicos está in-
20. dicado en el tratamiento de condiciones de depresión ó
enfermedades psicósomáticas y neuróticas en pacientes
hospitalizados y ambulantes.

De los compuestos de fórmula general I el
compuesto 3-metilmercapto-10-(3-dietilamino-propionil)
25. -fenotiacina es especialmente útil.

Una dosificación diaria adecuada de los com-
puestos I es de 20 a 500 mg.

Los compuestos del invento pueden usarse por
sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma
30. de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse,



por ejemplo en forma entérica o parentérica.

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

5. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
10. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurcidos y ceras.

15. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

20. 1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0,25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

25. La sal del ácido naftaleno-1,5-disulfónico se llama nedisilato en los Ejemplos siguientes.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centí-

30.



grado y son corregidas.

EJEMPLO 1: 3-metilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina.

- a) 3-metilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina.
5. Se añaden por gotas a una temperatura de baño de 150º mientras se agita en el transcurso de media hora 28,5 g de cloruro del ácido 3-cloro-propiónico a una solución hirviente de 50,0 g de 3-metilmercapto-fenotiacina (P.F. 138-140º) en 200 cc de tolueno y luego se
10. hierve durante otras 4 horas. Después de enfriar bien, se filtra y se cristaliza en benceno. La 3-metilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina pura tiene un P.F. de 102-104º.
- b) 3-metilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina.
15. Se mantiene a una temperatura de baño de 70º mientras se agita durante 4 horas una mezcla de 31,2 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina, 27,2 g de dietilamina y 125 cc de benceno. Después
20. de enfriar se diluye con 150 cc de benceno y se extrae con 200 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15 %. Se lava el extracto de ácido tartárico con 75 cc de benceno, se alcaliniza con aproximadamente 50 cc de hidróxido sódico concentrado y se recoge la base oleosa que precipita en 250 cc de benceno. Después de lavar la capa bencénica con 75 cc de agua se concentra. El compuesto resultante indicado en el título se sigue usando sin purificación.
25. Fumarato: El fumarato se produce disolviendo al punto de ebullición 18,5 g del residuo de la evaporación y
- 30.



- 6,05 g de ácido fumárico en 150 cc de acetona, filtrando y enfriando la solución, con lo cual resulta una precipitación. Después de cristalizar en 2000 cc de acetato etílico se obtiene el fumarato de 3-metilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina puro con un P.F. de 117-119°.

- Nadisilato: El nadisilato se produce disolviendo al punto de ebullición 35,6 g del residuo de la evaporación arriba obtenido y 34,9 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en 150 cc de etanol absoluto y enfriando la solución a continuación, con lo cual resulta una precipitación. Después de cristalizar en 3000 cc de etanol al 90 % se obtiene el nadisilato de 3-metilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina puro con un P.F. de 224-226°.

EJEMPLO 2: 3-etilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina.

- a) 3-etilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina.
- Se añaden por gotas a una temperatura de baño de 150° mientras se agita durante media hora 53,9 g de cloruro de 3-cloropropiónilo a una solución hierviende de 100 g de 3-etilmercapto-fenotiacina en 400 cc de tolueno y luego se hierve durante otras 4 horas. Se concentra la mezcla de la reacción mediante evaporación en un vacío de chorro de agua a una temperatura de baño de 80°. La 3-etilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina bruta obtenida como residuo de evaporación se sigue trabajando como tal.



b) 3-etilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina.

5. La reacción y el trabajado posterior se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b), usando las cantidades siguientes: 35,0 g de 3-etilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina, 29,3 g de dietilamina y 150 cc de benceno. El compuesto resultante indicado en el título se sigue trabajando sin purificación.

10. Fumarato: El fumarato se produce disolviendo al punto de ebullición 21,95 g del residuo de la evaporación arriba obtenido y 6,93 g de ácido fumárico en 100 cc de acetona y enfriando la solución, con lo cual resulta una precipitación. Después de cristalizar en 130 cc de acetona se obtiene el fumarato de 3-etilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina puro con un P.F. de 107-109°.

20. Nadisilato: El nadisilato se produce disolviendo al punto de ebullición 36,3 g del residuo de la evaporación arriba obtenido y 34,3 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en 250 cc de etanol y enfriando luego la solución, con lo cual resulta una precipitación. Después de cristalizar en 2200 cc de etanol se obtiene el nadisilato de 3-etilmercapto-10-(3-dietilaminopropionil)-fenotiacina puro con un P.F. de 186-188°.

25. EJEMPLO 3: 3-metilmercapto-10-(3-dimetilaminopropionil)-fenotiacina.

30. Se calientan en un autoclave a una temperatura de baño de 120° durante 6 horas 40,0 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina, 32,2 g de



- dimetilamina y 200 cc de benceno. Después de enfriar, se añaden 150 cc de benceno a la mezcla de la reacción, se lava 2 veces, cada vez con 75 cc de agua y luego se extrae con 230 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15 %. Se lava el extracto de ácido tartárico con 75 cc de benceno, se alcaliniza con aproximadamente 60 cc de hidróxido sódico concentrado y se recoge la base precipitada en 300 cc de benceno. Después de lavar la capa bencénica con 100 cc de agua se concentra. Se purifica cristalizando el residuo de la evaporación 2 veces en una cantidad 4 veces mayor de etanol absoluto. La 3-metilmercapto-10-(3-dimetilamino-propionil)-fenotiacina pura resultante tiene un P.F. de 97-99°.
- 5.
- 10.
15. EJEMPLO 4: 3-metilmercapto-10-(3-metilaminopropionil)-fenotiacina.
- Se hacen reaccionar 60,0 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloro-propionil)-fenotiacina y 33,3 g de metilamina en 200 cc de benceno en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b) y se sigue trabajando la mezcla de la reacción en la forma indicada en dicho Ejemplo. Se disuelven 33 g del residuo de evaporación bencénico resultante en 60 cc de benceno conteniendo 5 % de metanol y se absorbe sobre 800 g de gel de sílice. Se desecan los primeros 9 litros de producto de elución de benceno + 5 % de metanol y se concentran los siguientes 2,5 litros de producto de elución mediante evaporación. Se sigue usando el compuesto resultante indicado en el título sin purificación.
- 20.
- 25.
30. Tartrato: El tartrato se produce disolviendo 11,0 g del



residuo de la evaporación arriba obtenido en 110 cc de acetato etílico y añadiendo éste en frío a una solución fría de 5 g de ácido tartárico en 950 cc de acetato etílico. Se separa la precipitación resultante por filtración y seguidamente se lava y se seca. El hidrato del tartrato de 3-metilmercapto-10-(3-metilamino-propionil)-fenotiacina puro resultante tiene un P.F. de 75-80°, sintetizando a los 50°.

Nadisilato: El nadisilato se produce disolviendo al punto de ebullición 7,55 g de la base y 8,34 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico al 83 % en 40 cc de etanol absoluto y dejando cristalizar la solución. Después de cristalizar en etanol al 60 % se obtiene el nadisilato de 3-metilmercapto-10-(3-metilamino-propionil)-fenotiacina puro con un P.F. de 244-246°.

EJEMPLO 5: 3-metilmercapto-10-(3-etilaminopropionil)-fenotiacina.

Se hacen reaccionar 40,0 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloro-propionil)-fenotiacina y 32,2 g de etilamina en 200 cc de benceno en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 b) y se sigue trabajando la mezcla de la reacción en la forma indicada en dicho Ejemplo. Se sigue trabajando el compuesto indicado en el título, obtenido como residuo después de evaporar la solución bencénica, sin mayor purificación.

Clorhidrato: El clorhidrato se produce disolviendo el residuo de evaporación bencénico arriba obtenido en 120 cc de etanol absoluto y añadiendo una solución de cloruro de hidrógeno en etanol hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo. Se cristaliza la sal re-



sultante en 750 cc de etanol al 97 %, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 3-metilmercapto-10-(3-etilaminopropionil)-fenotiacina puro con un punto de descomposición de 203-205°.

5.

EJEMPLO 6: 3-metilmercapto-10-(3-aminopropionil)-fenotiacina.

- Se calienta en un autoclave a una temperatura de baño de 120° durante 6 horas una mezcla de 40,0 g de 3-metilmercapto-10-(3-cloropropionil)-fenotiacina,
10. 68,8 g de una solución al 18 % de amoníaco en etanol y 200 cc de benceno. Después de enfriar se diluye la mezcla de la reacción con 300 cc de benceno y se extrae con 200 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 2,5 %. Se lava el extracto de ácido tartárico
15. con 50 cc de benceno, se alcaliniza con 10 cc de solución concentrada de hidróxido sódico y se recoge la base oleosa que precipita en 100 cc de benceno. Se lava la solución bencénica con 25 cc de agua y luego se concentra. El compuesto resultante indicado en el título se sigue trabajando sin purificación.
- 20.

Clorhidrato: El clorhidrato se produce disolviendo 12,2 g del residuo de evaporación arriba obtenido en 50 cc de etanol absoluto y añadiendo una solución de cloruro de hidrógeno en etanol hasta que se obtiene

25. una reacción ácida al rojo Congo. Se cristaliza la precipitación resultante en 250 cc de etanol al 90 %, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 3-metilmercapto-10-(3-aminopropionil)-fenotiacina puro con un punto de descomposición de 222-224°



EJEMPLO 7: Descripción de una composición de tabletas.

	3-metilmercapto-10-(3-dietilamino-propionil)-fenotiacina.....	55	g
	tragacanto.....	2	g
5.	lactosa.....	34,5	g
	almidón de maiz.....	5	g
	talco.....	3	g
	estearato magnésico.....	0,5	g
	alcohol SD-30	} las cantidades necesarias.	
10.	agua destilada		

El peso de las tabletas producidas depende de la dosificación de compuesto activo que se ha de administrar.

15. 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 una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha de 23 de noviembre de 1965 y 3 de agosto de 1.966, y números 16.100/65 y 11.199/66 respectivamente, 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, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA 10-(3-AMINOPROPIONIL)-FENOTIACINA" caracterizándose

20.

25.

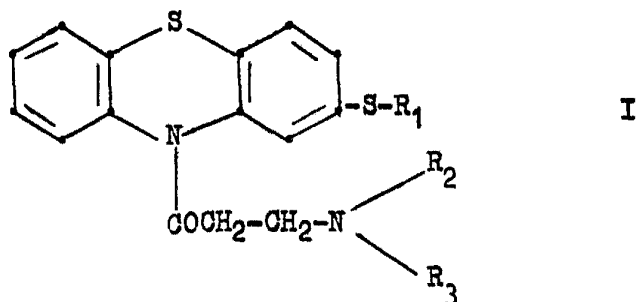
30.



por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de la 10-(3-aminopropionil)-fenotiacina de fórmula general I,

5.

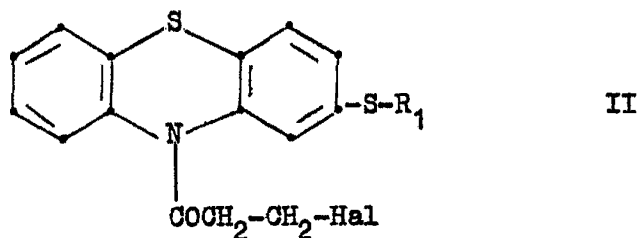


10.

en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cada una de R_2 y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,

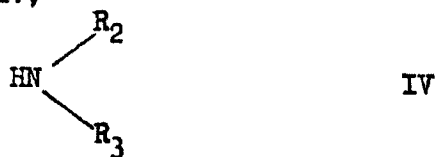
15.

20.



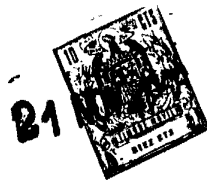
en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, y Hal significa un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de fórmula general IV,

25.



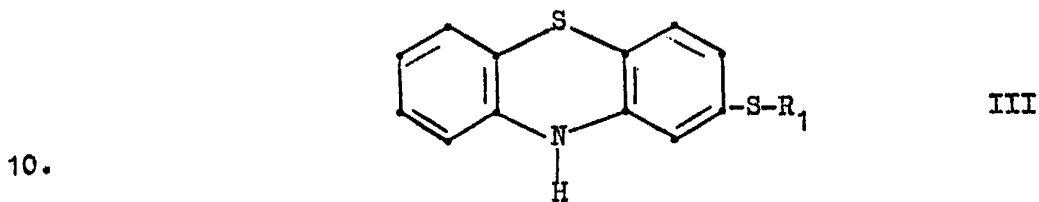
30.

en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba in-

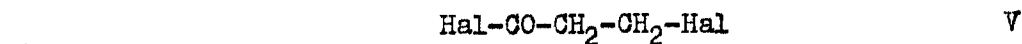


dicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

5. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula general II se producen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general III,



en la que R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula general V,



en la que Hal tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a la temperatura de ebullición del disolvente.

20. 3.- "Procedimiento para la preparación de derivados de la 10-(3-aminopropionil)-fenotiacina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 NOV. 1968

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEDO Y MODESTO
c. p. Firmados