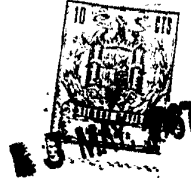


340243



PATENTE DE INVENCION

=====  
Case 2414/I.37/KU/MK.

C 07 D 93/14, 29/24 // A 61 K 27/00  
*Memoria Descriptiva*  
*sobre:*

" Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina".

.==.==.==.==.==.

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

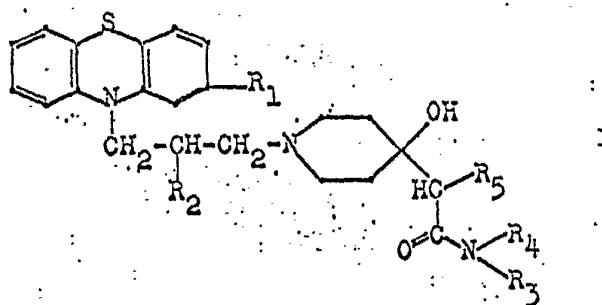
.==.==.==.==.==.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de fenotiacina y con procedimientos para su producción.

La presente invención proporciona derivados  
5. de fenotiacina de fórmula general I,



340243



5 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical acilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo o ciano,

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y  
o cada una de

10  $R_3$  y  $R_4$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

$R_3$  y  $R_4$  junto con el átomo de nitrógeno significa un radical pirrolidina, piperidina, morfolina o N-metil-piperacina, y

15  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno,

o



# 340243

R<sub>3</sub> significa un radical alquilo que contiene de

1 a 4 átomos de carbono, y

R<sub>4</sub> junto con R<sub>5</sub> significa un radical dimetileno,

y sus sales de adición de ácido.

5

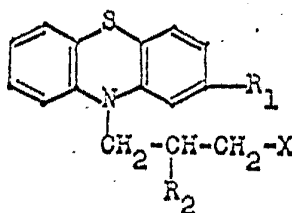
La presente invención proporciona además el

siguiente procedimiento para la producción de los compues-

tos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de

fórmula general II,



II

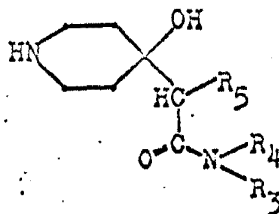
10

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, y

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo o el

radical de un ácido sulfónico orgánico,

con un compuesto de fórmula general III,



III



340243

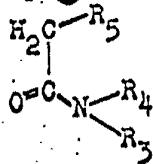
5 en la que  $R_3$  a  $R_5$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura de 100° a 200°C, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

10 Se calienta hasta ebullición a presión normal u opcionalmente en un tubo bomba hasta 130-180°C un compuesto de fórmula general II en un disolvente orgánico anhidro, preferentemente tolueno absoluto o xileno absoluto, con un compuesto de fórmula general III mientras se agita durante un período prolongado (10 a 50 horas). Puede usarse como agente ligador de ácidos una base inorgánica u orgánica terciaria  
15 o una segunda molécula-gramo de un compuesto de fórmula general III. Se aísla el producto resultante de la mezcla de la reacción en forma de por sí conocida y se purifica mediante cromatografía de adsorción, cristalización o mediante conversión en una sal adecuada.

20 Los compuestos de fórmula general III usados como materiales iniciales son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,

340243



2414/I

IV

en la que R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados, con 1-bencil-4-piperidona en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo amoniaco líquido o éter absoluto o dioxano absoluto

5 o mezclas de los mismos, en presencia de una amida de metal alcalino, por ejemplo amida de litio, descomponiendo el complejo de la reacción resultante mediante hidrólisis y dissociando el radical bencilo del producto de condensación resultante mediante hidrogenólisis. Esto se efectúa, por

10 ejemplo, añadiendo lentamente un compuesto de fórmula general IV a una suspensión de amida de litio en amoniaco líquido, y después de agitar durante aproximadamente media hora se añade por gotas 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante

15 aproximadamente 2 horas, se deja evaporar el amoniaco, se añade éter absoluto al residuo y se agita la mezcla durante 4 a 5 horas a la temperatura de ebullición del disolvente con el fin de completar la reacción. Seguidamente se descompone el complejo de la reacción con una solución acuosa de cloruro amónico mientras se enfría, se lava la fase de éter con

20 agua, se seca y se concentra mediante evaporación.

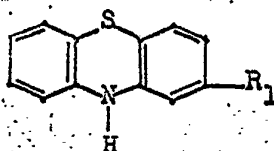
La disociación hidrogenolítica del radical bencilo se efectúa hidrogenando el compuesto obtenido como residuo, por ejemplo en ácido acético glacial sobre un catalizador de paladio a aproximadamente 50°C en un recipiente a presión a

25 6 atmósferas.



340243

Los compuestos de fórmula general II son conocidos o pueden obtenerse de las fenotiacinas de fórmula general V,



V

en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, por ejemplo mediante reacción con un 1,3-dihalógeno-propano o 3-halógeno-1-propanol correspondientemente substituido, en presencia de una base fuerte, por ejemplo amida sódica en amoníaco líquido, y tratando a continuación la 3-hidroxipropil-fenotiacina obtenida en el caso últimamente citado con un agente de halogenación adecuado, por ejemplo cloruro tionílico, tribromuro fosfórico o cloruro p-tolueno-, metano- o etano-sulfónico.

Los compuestos de las fórmulas generales IV y V, usados como materiales iniciales son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Son compuestos

340243



básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, 5 sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, hidrogenfumárico, maleico, tartárico, p-toluenosulfónico y metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula general I se caracterizan por propiedades sedantes y neurolépticas, por ejemplo un efecto potenciador de la narcosis, una inhibición de las re- 10 acciones condicionadas y emocionales y de la actividad motriz. Los compuestos también exhiben un pronunciado efecto adrenolítico y efectos hipotensivos o antihipertensivos, bradicardíacos y analgésicos. Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 10 a 500 mg. Los 15 compuestos de fórmula general I pueden usarse en la medicina interna como sedantes, en el tratamiento de enfermedades circulatorias, especialmente condiciones hipertónicas y en el tratamiento de distonías vegetativas, en cuyo caso se usan preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, 20 fisiológicamente toleradas.

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



340243

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

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

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

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

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturan están indicadas en grados Centígrado ; los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

20 La estructura de fenotiacina ha sido numerada de conformidad con el reglamento de la IUPAC.



340243

8 MAR

EJEMPLO 1: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta en un tubo bomba hasta 170° durante 48 horas una mezcla de 5.6 g de 2-cloro-10-(3-cloropropil)-fenotiacina y 7.2 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina en 40 cc de xileno. Se enjuaga el contenido del tubo con 100 cc de benceno y se lava con agua hasta neutralidad. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Se recoge el residuo cristalino en 50 cc de una mezcla de benceno y éter de petróleo (4:1), se filtra, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo de acetona/éter de petróleo para mayor purificación. Se obtiene la 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina pura con un P.F. de 122-123°.

La 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidina usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

a) 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidina.

Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 300 cc de amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar amida de litio. Seguidamente se añaden por gotas a esta



340243

suspensión de amida de litio 20.8 g de 1-metil-2-pirrolidona.  
Se agita la mezola durante media hora a la temperatura del  
amoníaco líquido y luego se añaden lentamente por gotas  
18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2  
5 horas se deja evaporar el amoníaco y se añaden al residuo  
500 cc de éter absoluto. Se agita al punto de ebullición  
durante 4 horas y media y seguidamente se descompone la  
mezola de la reacción con 100 cc de solución de cloruro  
amónico al 10 % mientras se enfría con hielo. Se lava la  
10 fase de éter 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y  
se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo a  
una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la  
1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina  
pura a 155-170°/10<sup>-4</sup> mm de Hg (temperatura tomada en al baño  
15 de aire).

b) 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina.

Se disuelven 11.8 g de 1-bencil-4-hidroxi-4-  
(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina en 150 cc de ácido  
acético glacial y se hidrogena en presencia de 2.5 g de un  
20 catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión  
inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50°. La can-  
tidad calculada de hidrógeno para la desbencilación se ab-  
sorbe después de 4 horas. Se separa el catalizador por



340243

filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo en una solución de carbonato potásico al 40 % y cloroformo. Se añade carbonato potásico sólido a la fase acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se  
5 extrae varias veces con cloroformo y se concentran mediante evaporación los extractos que han sido secados sobre sulfato sódico. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina pura a  $120-140^{\circ}/10^{-4}$  mm de Hg  
10 (temperatura tomada en el baño de aire).

EJEMPLO 2: 2-ciano-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 42 horas una mezcla de 16.5 g de 2-ciano-10-(3-cloro-  
15 propil)fenotiacina, 10.9 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 25.3 g de carbonato potásico en 300 cc de tolueno. Se separa el material inorgánico por filtración y se lava el filtrado con agua hasta neutralidad. Se seca la capa orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora  
20 hasta sequedad a presión reducida a  $60-70^{\circ}$ . Se hierve el producto bruto resultante en éter y se filtra la papilla cristalina resultante con succión. Se purifica recristalizando una vez de acetona, con lo cual se obtiene la

340243



2-ciano-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-  
piperidino]propil}fenotiacina pura con un P.F. de 152-153°.

EJEMPLO 3: 2-trifluorometil-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

5 Este compuesto se obtiene de 13.3 g de 2-tri-  
fluorometil-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 7.7 g de  
4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 16.0 g  
de carbonato potásico en 250 cc de tolueno, en forma análoga  
a la descrita en el Ejemplo 2. Después de recristalizar de  
10 acetona/éter el compuesto indicado en el título tiene un  
P.F. de 129.5-130.5°.

EJEMPLO 4: 10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-  
piperidino]propil}fenotiacina.

15 Se calienta hasta ebullición una mezcla de  
23.35 g de 10-(3-cloropropil)fenotiacina, 16.8 g de 4-hidroxi-  
4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 35.2 g de  
carbonato potásico en 400 cc de xileno mientras se agita  
durante 15 horas. Se separa el material inorgánico por  
filtración y se lava el filtrado con agua hasta neutralidad.  
20 Se seca sobre sulfato magnésico, se evapora el disolvente a  
60-70° y a presión reducida y se disuelve el residuo viscoso  
en tolueno. Se extrae 3 veces con una solución acuosa de  
ácido tartárico al 10 %, se alcalinizan a continuación los



340243-8

extractos de ácido tartárico con carbonato potásico sólido y se extrae con benceno. Se secan los extractos combinados de benceno sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación a 50° y a presión reducida. Se disuelve el producto  
5 bruto resultante en acetona y se añade la cantidad calculada de ácido bromhídrico (33 % en ácido acético glacial). Se evapora hasta sequedad y se recristaliza el residuo de una mezcla de metanol y acetona. P.F. 185-187°.

10 EJEMPLO 5: 2-bromo-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 16 horas una mezcla de 20.45 g de 2-bromo-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 11.42 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 28.9 g de carbonato  
15 potásico en 300 cc de xileno. Se sigue trabajando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. La 2-bromo-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]-propil}fenotiacina resultante tiene un P.F. de 116-118° (de isopropanol).

20 EJEMPLO 6: 2-acetil-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 18 horas una mezcla de 17.2 g de



340243

2-acetil-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 10.7 g de 4-hidroxi-  
4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 22.4 g de  
carbonato potásico en 300 cc de xileno absoluto. Se separa el  
material inorgánico por filtración, se lava el filtrado con  
5 agua hasta neutralidad y se extrae la fase de xileno 3 veces  
con un total de 1000 cc de una solución de ácido tartárico al  
10 10 %. Se extraen los extractos ácidos una vez con éter y  
seguidamente se alcalinizan mediante la adición de carbonato  
potásico. Se extrae la base liberada con benceno, se secan  
los extractos de benceno sobre sulfato magnésico y se evapora  
hasta sequedad a 70° y a presión reducida.

Se disuelve el producto bruto en benceno y se  
cromatografía sobre 560 g de óxido de aluminio. Se eluye  
primero con benceno y luego con una mezcla de benceno/cloro-  
15 formo (7:3). Se disuelve el residuo de la evaporación del  
producto de elución de benceno/cloroformo en acetona y se  
convierte en el bromhidrato mediante la adición de 95 % de la  
cantidad calculada de bromuro de hidrógeno al 33 % en ácido  
acético glacial. Después de recrystalizar 2 veces de acetona  
20 se obtiene el bromhidrato de 2-acetil-10-{3-[4-hidroxi-4-  
(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina  
puro con un P.F. de 191-194°.



# 340243

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6, excepto que se omite la etapa de purificación cromatográfica:

5 EJEMPLO 7: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]-2-metilpropil}-fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 16.8 g de 2-cloro-10-(2-metil-3-cloropropil)fenotiacina, 10.3 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 21.5 g de carbonato potásico en 300 cc de xileno absoluto. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de 121-125° (acetona/éter).

EJEMPLO 8: 2-metilmercapto-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

15 Este compuesto se obtiene de 12.4 g de 2-metilmercapto-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 7.6 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 16.0 g de carbonato potásico en 250 cc de xileno absoluto. Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bandas características a 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O) y 3450 cm<sup>-1</sup> (OH)

20 Espectro ultravioleta (CH<sub>3</sub>OH) máximos de absorción a 263.5 mμ (log ε 4.56) y 315.5 mμ (log ε 3.64)

340243

8 MAY 1951

EJEMPLO 9: 2-cloro-10-[3-(4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 21.3 g de 2-cloro-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 12.2 g de 4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 23.8 g de carbonato potásico en 250 cc de tolueno absoluto. Masa vítrea, clara.

Espectro infrarrojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bandas características a 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O), 3400 cm<sup>-1</sup> (OH)

Espectro ultravioleta (CH<sub>3</sub>OH) máximos de absorción a 256.5 mμ (log ε 4.52), 311 mμ (log ε 3.62)

La 4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidina usada como material inicial puede producirse como sigue:

a) 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidina.

Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 400 cc de amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar amida de litio. Luego se añaden por gotas a esta suspensión de amida de litio 44.3 g de 1-etil-2-pirrolidona. Se agita la mezcla a la temperatura del amoníaco líquido durante media hora y luego se añaden lentamente por gotas 18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2 horas, se



340243

deja evaporar el amoníaco y se añaden 500 cc de éter absoluto al residuo. Se agita al punto de ebullición durante 4 horas y media y seguidamente se descompone la mezcla de la reacción con 100 cc de una solución de cloruro de amonio al 10 %  
5 mientras se enfría con hielo. Se lava la fase de éter 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo a una presión altamente reducida, con lo cual se obtiene la 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina, la que  
10 puede ser usada para la siguiente etapa de reacción sin mayor purificación.

b) 4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina.

Se disuelven 11.8 g de 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina en 150 cc de ácido  
15 acético glacial y se hidrogena en presencia de 2.5 g de un catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50°. La cantidad calculada de hidrógeno para la desbencilación se absorbe después de 4 horas. Se separa el catalizador por filtración,  
20 se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo en una solución acuosa de carbonato potásico al 40 % y cloroforno. Se añade carbonato potásico sólido a la fase acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se extrae



# 340243

varias veces con cloroformo y se concentran los extractos que han sido secados sobre sulfato sódico mediante evaporación. Se destila el residuo a una presión altamente reducida, con lo cual destila la 4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-

5 pirrolidinil)piperidina pura a 170-190°/0.08 mm de Hg (temperatura tomada en el baño de aire).

EJEMPLO 10: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-isopropil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 10.4 g de 2-cloro-10-  
10 (3-mesiloxipropil)fenotiacina, 6.3 g de 4-hidroxi-4-(1-isopropil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 11.6 g de carbonato potásico en 150 cc de tolueno absoluto.

Masa vítrea, clara.

15 Espectro infrarojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bandas características a 1658 cm<sup>-1</sup> (C=O), 3400 cm<sup>-1</sup> (OH)

Espectro ultravioleta (CH<sub>3</sub>OH) máximos de absorción a 256.5 mμ (log ε 4.51), 306 mμ (log ε 3.63)

20 La 4-hidroxi-4-(1-isopropil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina usada como material inicial se produce en forma a la descrita en el Ejemplo 9, a) y 9, b).

P.E. 159-160°/0.1 mm de Hg.



8  
**340243**

EJEMPLO 11: 2-metoxi-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 15.3 g de 2-metoxi-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 9.9 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 20.7 g de carbonato potásico en 250 cc de xileno absoluto. Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bandas características a

1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

Espectro ultravioleta ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) máximos de absorción a

10

253.5  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4.41),

308  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon$  3.66)

EJEMPLO 12: 2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta 170° en un tubo bomba durante 48 horas una mezcla de 9.7 g de 2-cloro-10-(3-cloropropil)fenotiacina y 11.6 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina en 40 cc de xileno. Se enjuaga el contenido del matraz con 100 cc de benceno y se lava con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo resultante en 100 cc de acetona, se filtra sobre carbón activo y se añade al filtrado una solución caliente de la cantidad calculada de ácido fumárico en etanol. Después de reposar durante un tiempo prolongado en un refrigerador, cristaliza el fumarato de hidrógeno de



340243

2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]-propil}fenotiacina puro. P.F. 197-200° (descomp.).

La 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina

usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse

5 como sigue:

a) 1-bencil-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 300 cc de amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar amida de litio. Luego se añaden por gotas a esta suspensión  
10 de amida de litio 18,3 g de N,N-dimetilacetamida. Se agita la mezcla a la temperatura del amoníaco líquido durante media hora y luego se añaden lentamente por gotas 18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2 horas se añaden cuidadosamente 10 g de cloruro de amonio, se evapora  
15 el amoníaco y se añaden 100 cc de agua al residuo mientras se enfría con hielo. Se extrae varias veces con benceno, se lavan los extractos combinados 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el benceno. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la  
20 1-bencil-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina pura a 164-167°/10<sup>-4</sup> mm de Hg.



- 21 8

2414 /I

340243

b) 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

Se disuelven 23.0 g de l-bencil-4-(dimetil-  
carbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina en 170 cc de ácido  
acético glacial y se hidrogena en presencia de 4.5 g de un  
5 catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión  
inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50°. La canti-  
dad calculada de hidrógeno para la desbencilación se absorbe  
después de 2 horas. Se separa el catalizador por filtración,  
se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo  
10 en una solución acuosa de carbonato potásico al 40 % en  
cloroformo. Se añade carbonato potásico sólido a la fase  
acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se  
extrae varias veces con cloroformo y se concentran los ex-  
tractos que han sido secados sobre sulfato sódico mediante  
15 evaporación. Se destila el residuo a una presión fuertemente  
reducida, con lo cual destila la 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-  
hidroxipiperidina pura a 140-160°/0.01 mm de Hg (temperatura  
tomada en el baño de aire).

EJEMPLO 13: 10-(3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-  
20 piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita  
durante 15 horas una mezcla de 23.8 g de 10-(3-cloropropil)-  
fenotiacina, 16.1 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-



340243

piperidina y 35.8 g de carbonato potásico en 400 cc de xileno.

Se separa el material inorgánico por filtración y se lava el filtrado con agua hasta neutralidad. Seguidamente se seca el filtrado sobre sulfato magnésico, se evapora hasta sequedad a

5 60-70° y se disuelve el residuo en tolueno. Se extrae la solución 3 veces con una solución de ácido tartárico al 10 %, se alcalinizan los extractos de ácido tartárico con carbonato potásico sólido y se extrae con benceno. Se secan los extractos combinados de benceno sobre sulfato magnésico y se

10 concentra mediante evaporación a 50° y a presión reducida. Se recrystaliza el producto bruto resultante una vez de benceno y luego una vez más de acetona. P.F. 112-113.5°.

EJEMPLO 14: 2-bromo-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.

15 El compuesto indicado en el título, con un P.F. de 100-101° (de isopropanol) se obtiene de 20.25 g de 2-bromo-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 10.65 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina y 23.7 g de carbonato potásico en

300 cc de xileno, en forma análoga a la descrita en el

20 Ejemplo 13.



340243 8

EJEMPLO 15: 2-metilmercapto-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 16 horas una mezcla de 17.1 g de 2-metilmercapto-10-  
5 (3-cloropropil)fenotiacina, 9.9 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina y 22.0 g de carbonato potásico en 250 cc de xileno absoluto. Se separa el material inorgánico por filtración, se lava el filtrado con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a 60-70° y a presión reducida. Se convierte la base  
10 bruta resultante en el fumarato de hidrógeno disolviendo en acetona, añadiendo la cantidad calculada de ácido fumárico, hirviendo durante corto tiempo y dejando cristalizar. Después de cristalizar el fumarato de hidrógeno bruto de etanol se  
15 obtiene el fumarato de hidrógeno de 2-metilmercapto-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}-fenotiacina puro con un P.F. de 162-164°.

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 15:

20 EJEMPLO 16: 2-metoxi-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 15.3 g de 2-metoxi-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 9.3 g de 4-(dimetilcarbamoil-

3402438



metil)-4-hidroxi-piperidina y 20.7 g de carbonato potásico en 250 cc de xileno absoluto. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de 120-122° (acetona).

5 EJEMPLO 17: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 9.2 g de 2-cloro-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 5.6 g de 4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidina y 10.4 g de carbonato potásico en 200 cc de tolueno absoluto. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de 162-165° (acetona/éster de petróleo).

10 La 4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)-piperidina usada como material inicial se produce como sigue:

a) 1-bencil-4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidina.

15 Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 300 cc de amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar amida de litio. Seguidamente se añaden por gotas a esta suspensión de amida de litio 25.7 g de 1-acetil-piperidina, se agita la mezcla a la temperatura del amoníaco líquido durante media hora y luego se añaden lentamente por gotas 18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 20 2 horas, se añaden cuidadosamente 10 g de cloruro de amonio, se evapora el amoníaco y se añaden 100 cc de agua al residuo



8 MAY

340243

mientras se enfría con hielo. Se extrae varias veces con benceno, se lavan los extractos combinados 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el benceno. La 1-bencil-4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidina  
5 bruta obtenida como residuo se usa para la siguiente etapa sin mayor purificación.

b) 4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidina.

Se disuelven 23.0 g de 1-bencil-4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidina en 170 cc de ácido  
10 acético glacial y se hidrogena en presencia de 4.5 g de catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50°. La cantidad calculada de hidrógeno para la desbencilación se absorbe después de 2 horas. Se separa el catalizador por filtración,  
15 se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo en una solución acuosa de carbonato potásico al 40 % y cloroformo. Se añade carbonato potásico sólido a la fase acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se extrae varias veces con cloroformo y se concentra el extracto  
20 que ha sido secado sobre sulfato sódico mediante evaporación. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la 4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)-piperidina pura a 180-200°/0.1 mm de Hg (temperatura tomada en el baño de aire).



8 MAY

340243

EJEMPLO 18: 2-cloro-10-{3-[4-dietilcarbamoilmetil]-4-hidroxi-piperidino}propil}fenotiacina.

Este compuesto se obtiene de 18.5 g de 2-cloro-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 10.7 g de 4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina y 20.7 g de carbonato potásico en 300 cc de tolueno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12. El fumarato de hidrógeno tiene un P.F. de 137-139° (acetona).

La 4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina usada como material inicial se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12, a) y b):

a) 1-bencil-4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

Este compuesto se obtiene de 4.2 g de litio en 700 cc de amoníaco líquido, 56.7 g de 1-bencil-4-piperidona y 69 g de N,N-dietil-acetamida. P.E. 167-168°/0.005 mm de Hg.

b) 4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

Este compuesto se obtiene de 51.4 g de 1-bencil-4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina en 450 cc de ácido acético glacial, 5.2 g de paladio/carbón al 10 %, a 21 atmósferas y 60° durante 12 horas. P.E. 121-123°/0.1 mm de Hg.



340243

EJEMPLO 19: 2-trifluorometil-10-{3-[4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se produce de 13.2 g de 2-tri-  
fluorometil-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 7.0 g de  
5 4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina y 13.6 g de  
carbonato potásico en 250 cc de tolueno absoluto, en forma  
análoga a la descrita en el Ejemplo 12. El fumarato de  
hidrógeno tiene un P.F. de 153-155° (acetona).

EJEMPLO 20: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(4-metil-1-  
10 piperacinil-carbonilmetil)piperidino]-  
propil}fenotiacina.

Este compuesto se produce de 8.7 g de 2-cloro-10-  
(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 5.7 g de 4-hidroxi-4-(4-metil-  
1-piperacinil-carbonilmetil)piperidina y 9.7 g de carbonato  
15 potásico en 200 cc de tolueno absoluto, en forma análoga a la  
descrita en el Ejemplo 17. El dibromhidrato tiene un P.F. de  
247-249° (descomp.) (etanol).

La 4-hidroxi-4-(4-metil-1-piperacinil-carbonil-  
20 metil)piperidina usada como material inicial se produce en  
forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17, a) y b)  
mediante reacción de 4-metil-1-acetil-piperacina con 1-bencil-  
4-piperidona y subsiguiente desbencilación. P.E. 175-178°/  
0.08 mm de Hg (baño de aire caliente).



340243

EJEMPLO 21: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se produce de 18.5 g de 2-cloro-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 10.6 g de 4-hidroxi-4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil)piperidina y 20.6 g de carbonato potásico en 200 cc de tolueno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de 163-165° (acetona).

La 4-hidroxi-4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil)-piperidina usada como material inicial se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17, a) y b) mediante reacción de 1-acetil-pirrolidina con 1-bencil-4-piperidona y subsiguiente desbencilación. P.E. 160-180°/0.09 mm de Hg (baño de aire caliente).

EJEMPLO 22: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(morfolino-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

Este compuesto se produce de 43.8 g de 2-cloro-10-(3-mesiloxipropil)fenotiacina, 27.1 g de 4-hidroxi-4-(morfolinocarbonilmetil)piperidina y 49.2 g de carbonato potásico en 1000 cc de tolueno absoluto, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17. El fumarato de hidrógeno tiene un P.F. de 159-162° (acetona).

340243

8 MAY. 1957



La 4-hidroxi-4-(morfolinocarbonilmetil)-

piperidina usada como material inicial se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17, a) y b) mediante reacción de 1-acetil-morfolina y 1-bencil-4-piperidona y subsiguiente desbencilación. La base se hace reaccionar en forma de producto bruto. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de 151-152° (de etanol/éter).

EJEMPLO 23: 2-acetil-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 18 horas una mezola de 17.2 g de 2-acetil-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 10.0 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina y 22.4 g de carbonato potásico en 350 cc de xileno absoluto. Se separa el material inorgánico por filtración y se lava el filtrado con agua hasta neutralidad. Seguidamente se extrae 3 veces con un total de 1000 cc de una solución de ácido tartárico al 10 %, se extraen los extractos ácidos una vez con éter y luego se alcalinizan mediante la adición de carbonato potásico. Se extrae la base liberada con benceno, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta sequedad. Después de recrystalizar el residuo resultante de acetato etílico/pentano se obtiene la 2-acetil-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina pura con un P.F. de 98-101° (sinterizando a 85°).



340243

Los compuestos siguientes se producen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23:

EJEMPLO 24: 2-ciano-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

5 Este compuesto se produce de 15.6 g de 2-ciano-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 9.7 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina y 21.6 g de carbonato potásico en 300 cc de xileno absoluto. P.F. 125.5-126.5° (isopropanol).

EJEMPLO 25: 2-trifluorometil-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

10 Este compuesto se produce de 17.2 g de 2-trifluorometil-10-(3-cloropropil)fenotiacina, 9.3 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina y 20.7 g de carbonato potásico en 300 cc de xileno absoluto.  
15 P.F. 120.5-121.5° (isopropanol).

EJEMPLO 26: 2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]-2-metilpropil}fenotiacina.

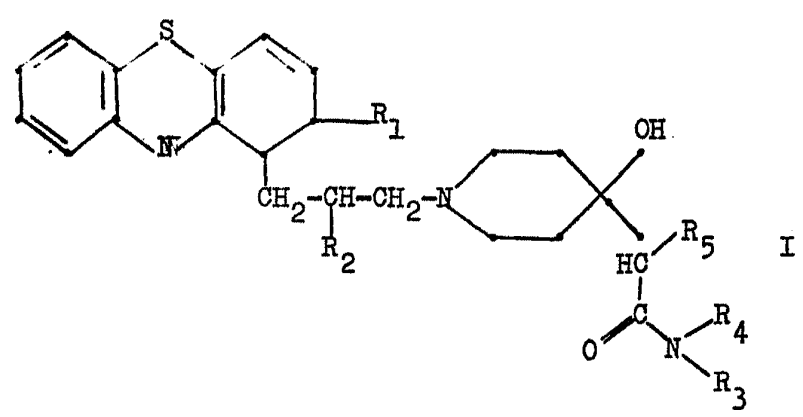
Se calienta hasta 170° en un autoclave durante 48 horas una mezcla de 33.4 g de 2-cloro-10-(2-metil-3-  
20 cloropropil)fenotiacina y 38.4 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina en 500 cc de xileno absoluto. Se lava el contenido del autoclave con agua hasta neutralidad y seguidamente se sigue trabajando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23. El maleato de hidrógeno tiene un P.F. de  
25 196-198° (etanol).

340243  
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 solicitudes de patentes presentadas en Suiza con los números 6799/66 de 10 de mayo de 1966, 7081/66 de 16 de mayo de 1966, y adiciones también presentadas en Suiza con los números 13014/66 de 8 de septiembre 1966; 13016/66 de 8 de septiembre 1966; 3370/67 de 8 de marzo de 1967, y 3372/67 de 8 de marzo de 1967, 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 veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina de fórmula general I,





340243

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical acilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo o ciano,

5

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y

o cada una de

$R_3$  y  $R_4$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10

o

$R_3$  y  $R_4$  junto con el átomo de nitrógeno significan un radical pirrolidina, piperidina, morfolina o N-metil-piperacina, y

15

$R_5$  significa un átomo de hidrógeno,

o

$R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

$R_4$  junto con  $R_5$  significa un radical dimetileno,

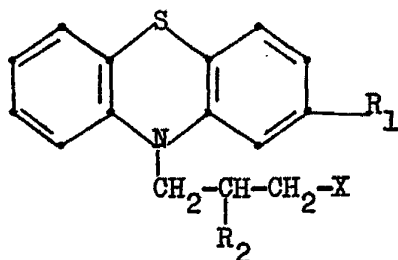
20

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

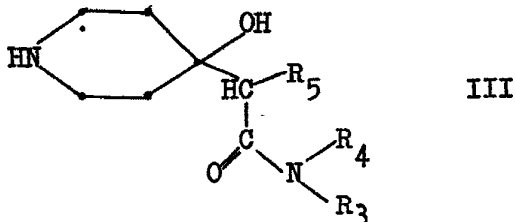


340243

II



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, o el radical de un ácido sulfónico orgánico, con un compuesto de fórmula general III,



en la que  $R_3$  a  $R_5$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura de  $100^\circ$  a  $200^\circ\text{C}$ .

2.- "Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 MAY. 1967

SANDOZ. A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

p. p. Firmado: F. Hernández Rula