

PATENTE DE INVENCION

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

AGIK 00/00

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de
derivados de fenotiacina".

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

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

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

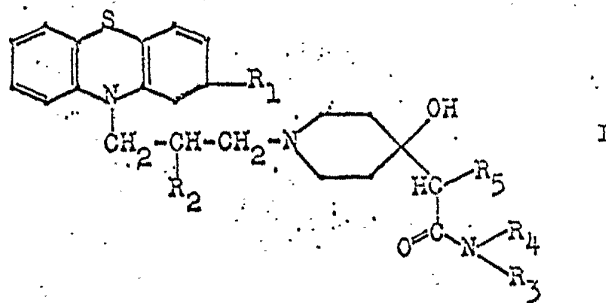
La presente invención se relaciona con nuevos derivados de fenotiacina y con procedimientos para su producción.

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



1967

340245



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

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



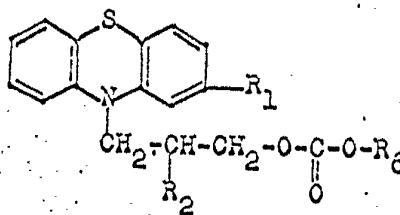
340245

R₃ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

R₄ junto con R₅ significa un radical dimetileno, y sus sales de adición de ácido.

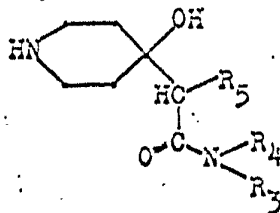
5 La presente invención proporciona además el siguiente procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque

se condensa un compuesto de fórmula general II,



10 en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y R₆ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

con un compuesto de fórmula III,



en la que R₃ a R₅ tienen los significados arriba indicados,



340245

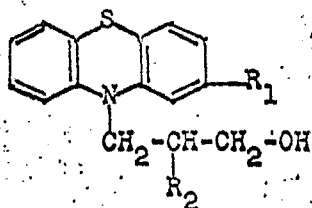
complejo de la reacción resultante mediante hidrólisis y disociando el radical bencilo del producto de condensación resultante mediante hidrogenólisis. Esto se efectúa, por ejemplo, añadiendo lentamente un compuesto de fórmula general
5 IV a una suspensión de amida de litio en amoníaco líquido, y después de agitar durante aproximadamente media hora se añade por gotas 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante aproximadamente 2 horas, se deja evaporar el amoníaco, se añade éter absoluto al residuo y se agita la mezcla durante
10 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 agua, se seca y se concentra mediante evaporación.

15 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 6 atmósferas.

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

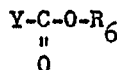
340245

compuesto de fórmula general V,



V

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula general VI,



VI

en la que Y significa un átomo de cloro o bromo, y

5

R₆ significa un radical alquilo que contiene de

1 a 3 átomos de carbono,

en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones
de la reacción, en presencia de un agente ligador de ácidos.

10

Puede usarse como disolvente, por ejemplo, tolueno
y como agente ligador de ácidos un alcoholato de metal
alcalino, por ejemplo etilato sódico, un carbonato de metal
alcalino o una base orgánica terciaria. La reacción se
efectúa preferentemente con calentamiento hasta la tempera-
tura de ebullición de la solución.



340245

Los compuestos de las fórmulas generales IV, V y VI 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 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, 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 reacciones condicionadas y emocionales y de la actividad motriz. Los compuestos también exhiben un pronunciado efecto adrenolítico y efectos hipotensivos o antihipertensivos, bradicárdiacos y analgésicos. Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 10 a 500 mg. Los 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



340245

tratamiento de distonías vegetativas, en cuyo caso se usan preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, 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 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.

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

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.



340245

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

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



8 MAY. 1957

340245

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

Se calienta hasta 180° durante 6 horas una
mezcla de 4.65 g de 2-cloro-10-(3-etoxicarboniloxipropil)-
5 fenotiacina y 2.54 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-
pirrolidinil)piperidina. Se disuelve el contenido del matraz
en benceno, se extrae varias veces con agua y se sigue
trabajando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12
(extracción de ácido tartárico). Después de recrystalizar el
10 producto bruto de acetona, 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 122-123.5°.

La 2-cloro-10-(3-etoxicarboniloxipropil)-
fenotiacina usada como material inicial se produce como sigue:

15 Se calienta hasta ebullición mientras se agita
durante 24 horas una mezcla de 29.2 g de 2-cloro-10-(3-
hidroxipropil)fenotiacina, 10.8 g de éster etílico del ácido
clorofórmico y 6.8 g de etilato sódico en 400 cc de tolueno
absoluto. Se añade ácido clorhídrico diluido hasta que se
20 obtiene una reacción débilmente ácida y se decanta la fase
orgánica y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el
disolvente y se cromatografía el residuo sobre una cantidad



1967

2414/III

340245

20 veces mayor de óxido de aluminio. Se eluye con benceno/
éter de petróleo (1:4), con lo cual se obtiene la 2-cloro-10-
(3-etoxicarboniloxipropil)fenotiacina bruta en forma de
aceite viscoso.

5 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.

10 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 20.8 g de 1-metil-2-pirrolidona.
Se agita la mezcla durante media hora a la temperatura del
15 amoníaco líquido y luego se añaden lentamente por gotas
18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2
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
20 mezcla de la reacción con 100 cc de solución de cloruro
amónico al 10 % mientras se enfría con hielo. Se lava la



8 MAY. 1951

340245

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°/10⁻⁴ mm de Hg (temperatura tomada en al baño 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 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, 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 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-



340245

pirrolidinil)piperidina pura a $120-140^{\circ}/10^{-4}$ mm de Hg
(temperatura tomada en el baño de aire).

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

5 Se calienta hasta 180° durante 6 horas una mezcla
de 36.3 g de 2-cloro-10-(3-etoxicarboniloxipropil)fenotiacina
y 18.6 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.
Se disuelve el contenido del matraz en benceno, se extrae
varias veces con agua y se continúa el procedimiento en forma
10 análoga a la indicada en el Ejemplo 31 (extracción de ácido
tartárico y etapas siguientes). Se obtiene el fumarato de
hidrógeno de 2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-
hidroxipiperidino]propil}fenotiacina con un P.F. de $197-200^{\circ}$
(descomp.).

15 La 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina
usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse
como sigue:

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

20 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



340245. 8 MAY. 1967

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
el amoníaco y se añaden 100 cc de agua al residuo mientras se
enfria 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
1-bencil-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina pura
a 164-167°/10⁻⁴ mm de Hg.

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

Se disuelven 23.0 g de 1-bencil-4-(dimetil-
carbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina en 170 cc de ácido
acético glacial y se hidrogena en presencia de 4.5 g de un
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
en una solución acuosa de carbonato potásico al 40 % en

340245



5 · 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 extractos que han sido secados sobre sulfato sódico mediante 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).

340245⁸



Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga

a la descrita en los Ejemplos 1 y 2:

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

5 P.F. 152-153° (acetona).

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

P.F. 129.5-130.5° (acetona/éter).

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

10

Bromhidrato: P.F. 185-187° (metanol/acetona).

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

P.F. 116-118° (isopropanol).

15 EJEMPLO 7: 2-acetil-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Bromhidrato: P.F. 191-194° (acetona).

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

20

Maleato de hidrógeno: P.F. 121-125° (acetona/éter).

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

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a

25

1667 cm⁻¹ (C=O) y 3450 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a

263.5 mμ (log ε 4.56) y

315.5 mμ (log ε 3.64)



340245

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

Masa vítrea, clara.

5 Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1662 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
256.5 mμ (log ε 4.52),
311 mμ (log ε 3.62)

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

10

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo. (CH₂Cl₂) bandas características a
1658 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

15 Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
256.5 mμ (log ε 4.51),
306 mμ (log ε 3.63)

EJEMPLO 12: 2-metoxi-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Masa vítrea, clara.

20 Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1667 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
253.5 mμ (log ε 4.41),
308 mμ (log ε 3.66)



340245

- EJEMPLO 13: 10- β -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-
piperidino]propil β fenotiacina.
P.F. 112-113.5° (acetona).
- EJEMPLO 14: 2-bromo-10- β -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-
hidroxi-piperidino]propil β fenotiacina.
P.F. 100-101° (isopropanol).
- EJEMPLO 15: 2-metilmercapto-10- β -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-
4-hidroxi-piperidino]propil β fenotiacina.
Fumarato de hidrógeno: P.F. 162-164° (etanol).
- 10 EJEMPLO 16: 2-metoxi-10- β -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-
4-hidroxipiperidino]propil β fenotiacina.
Maleato de hidrógeno: P.F. 120-122° (acetona).
- EJEMPLO 17: 2-cloro-10- β -[4-hidroxi-4-(piperidinocarbonil-
metil)piperidino]propil β fenotiacina.
15 Maleato de hidrógeno: P.F. 162-165°
(acetona/éter de petróleo).
- EJEMPLO 18: 2-cloro-10- β -[4-dietilcarbamoilmetil)-
4-hidroxi-piperidino]propil β fenotiacina.
Fumarato de hidrógeno: P.F. 137-139° (acetona).
- 20 EJEMPLO 19: 2-trifluorometil-10- β -[4-(dietilcarbamoilmetil)-
4-hidroxipiperidino]propil β fenotiacina.
Fumarato de hidrógeno: P.F. 153-155° (acetona).
- EJEMPLO 20: 2-cloro-10- β -[4-hidroxi-4-(4-metil-1-piperacil-
carbonilmetil)piperidino]propil β fenotiacina.
25 Dibromhidrato: P.F. 247-249° (descomp.) (etanol).

340245.8



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

Maleato de hidrógeno: P.F. 163-165° (acetona).

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

Fumarato de hidrógeno: P.F. 159-162° (acetona).

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

P.F. 98-101° (acetato etílico/pentano).

(sinterizando a 85°).

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

P.F. 125.5-126.5° (isopropanol).

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

P.F. 120.5-121.5° (isopropanol).

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

Maleato de hidrógeno: P.F. 196-198° (etanol).

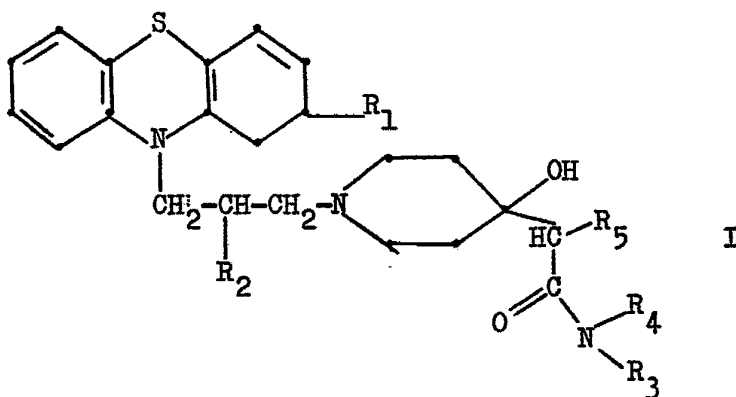
340245
NOTA



5. 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 el número 3.371/67 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 Invencción por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

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

20.



- 21 - - 8 MAY. 1957



2414/III

340245

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,

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,

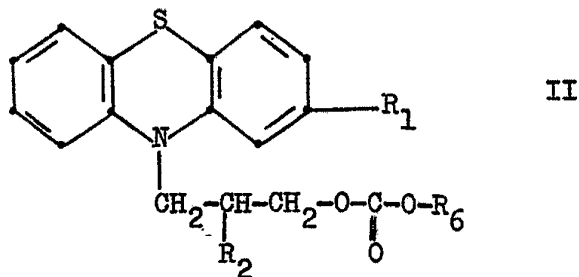
o

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,

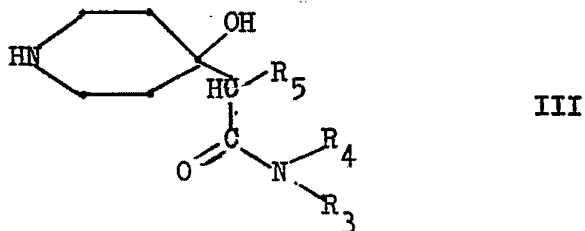
340245



5.

10.

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y R_6 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula general III,



15.

20.

en la que R_3 a R_5 tienen los significados arriba indicados, a una temperatura de 150° a 200°C .

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

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

25.

8 MAY. 1967

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz