

340246



PATENTE DE INVENCION

=====  
Case 2414/IV 37/KU/MK

A61K 00/00

# Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina".

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

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

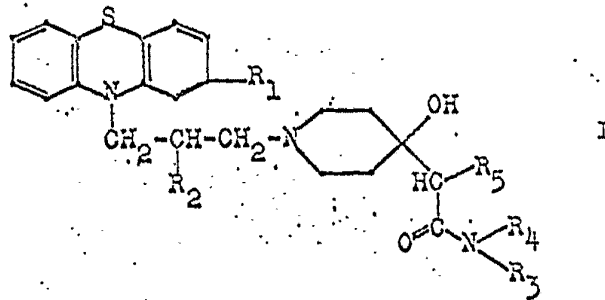
.=.=.=.=.=.=.=..

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

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



340246



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 significa un radical pirrolidina, piperidina, morfolina o N-metil-piperacina, y

15  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno,  
o

# 340246

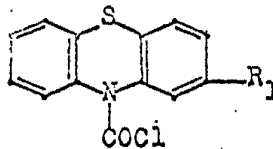
$R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

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

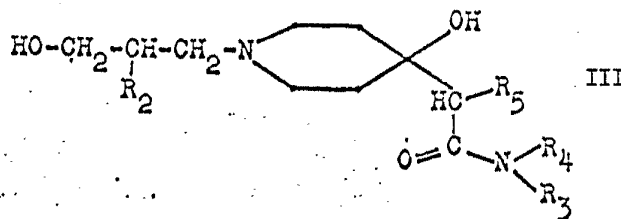
se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

10 II,



II

en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,



III

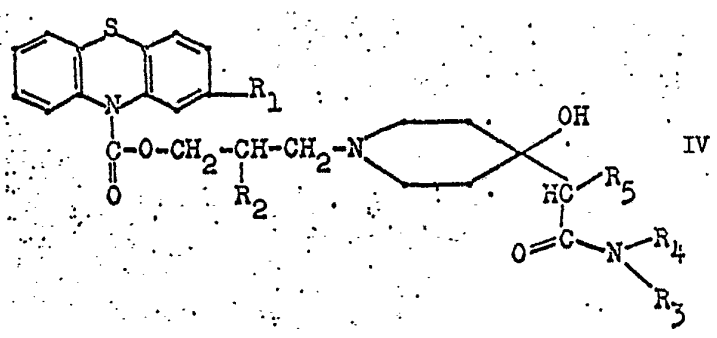


8 MAY. 1967

2414/IV

# 340246

en la que  $R_2$  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,  
 por ejemplo un carbonato de metal alcalino, y se  
 5 descarboxila el éster resultante de fórmula general IV,



en la que  $R_1$  a  $R_5$  tienen los significados arriba indicados,  
 mediante calentamiento, y cuando se requiere una sal de adi-  
 ción de ácido, se efectúa la salificación.

La descarboxilación se efectúa preferentemente en  
 10 presencia de un catalizador de cobre y opcionalmente en un  
 disolvente orgánico de alto punto de ebullición.

Los compuestos de fórmula general III usados como  
 materiales iniciales también son nuevos y junto con el prode-  
 dimento para su producción también forman parte de la pre-  
 15 sente invención. Pueden obtenerse condensando un compuesto de

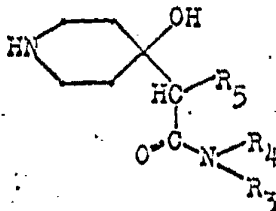


8 MAY. 1957

2414/IV

340246

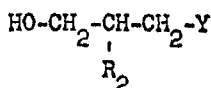
fórmula general V,



V

en la que R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados,

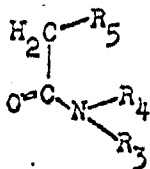
con un compuesto de fórmula general VI,



VI

5 en la que R<sub>2</sub> e Y 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,  
 15 por ejemplo un carbonato de metal alcalino, una base orgánica  
 terciaria o un alcoholato de metal alcalino.

Los compuestos de fórmula general V usados como  
 materiales iniciales para la producción de los compuestos III  
 son nuevos. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto  
 20 de fórmula general VII,



VII



8 MAY. 1961

2414/IV

340246

en la que  $R_3$  a  $R_5$  tienen los significados arriba  
indicados,

con 1-bencil-4-piperidona en un disolvente

que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por

5 ejemplo amoníaco líquido o éter absoluto o dioxano absoluto

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 di-

10 sociando el radical bencilo del producto de condensación re-

sultante mediante hidrogenólisis. Esto se efectúa, por

ejemplo, añadiendo lentamente un compuesto de fórmula general

VII a una suspensión de amida de litio en amoníaco líquido, y

después de agitar durante aproximadamente media hora se añade

15 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

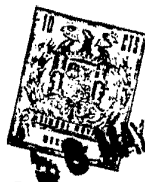
4 a 5 horas a la temperatura de ebullición del disolvente con

el fin de completar la reacción. Seguidamente se descompone

20 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.



14/IV

340246

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 5 6 atmósferas.

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

Los compuestos de fórmula general I no han sido 10 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, 15 sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, hidrogenfumárico, maleico, tartárico, p-toluenosulfónico y metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula general I se caracteri- 20 zan 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,



340246

8 MAY. 1937

bradicardiacos 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 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



340246

8 MAY 1961 2414/IV

conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

5 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 temperaturaran están indicadas en grados Centígrado ; los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

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



8 MAY. 1951

340246

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

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 17 horas una mezcla de 3.0 g de cloruro del ácido  
5 2-cloro-fenotiacina-10-carboxílico, 2.6 g de 1-(3-hidroxi-propil)-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina y 4.1 g de carbonato potásico en 100 cc de tolueno absoluto. Se separa el material inorgánico por filtración, se extrae el filtrado 3 veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y  
10 se evapora el disolvente.

Se calienta el residuo hasta 190° en un alto vacío en presencia de 0.5 g de polvo de cobre durante 3 horas, seguidamente se recoge el contenido del matraz en 200 cc de tolueno, se filtra sobre Hyflo y se extrae el filtrado con  
15 agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se evapora hasta sequedad y después de recrystalizar 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°.

20 La 1-(3-hidroxi-propil)-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina usada como material inicial se produce como sigue:



340246

Se calienta hasta ebullición mientras se agita durante 16 horas una mezcla de 19.8 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina, 13.9 g de 1-bromo-3-propanol y 41.4 g de carbonato potásico en 200 cc de cetona dietilica.

5 Se separa el material inorgánico por filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad y se destila el residuo en un alto vacío. P.E. 200-210°/0.01 mm de Hg.

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

10

a) 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-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 20.8 g de 1-metil-2-pirrolidona. Se agita la mezcla 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 20 horas se deja evaporar el amoníaco y se añaden al residuo 500 cc de éter absoluto. Se agita al punto de ebullición



340246

durante 4 horas y media y seguidamente se descompone la mezcla de la reacción con 100 cc de solución de cloruro amónico al 10 % 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 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 de aire).

10 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 debencilación 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 20 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



8 MAY. 1967

340246

5 evaporación los extractos que han sido secados sobre sulfato  
sódico. Se destila el residuo a una presión fuertemente redu-  
cida, 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  
(temperatura tomada en el baño de aire).



340246

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga

a la descrita en el Ejemplo 1:

- 5 EJEMPLO 2: 2-ciano-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 152-153° (acetona).
- EJEMPLO 3: 2-trifluorometil-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 129.5-130.5° (acetona/éter).
- 10 EJEMPLO 4: 10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidino]propil}fenotiacina.  
Bromhidrato: P.F. 185-187° (metanol/acetona).
- EJEMPLO 5: 2-bromo-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 116-118° (isopropanol).
- 15 EJEMPLO 6: 2-acetil-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.  
Bromhidrato: P.F. 191-194° (acetona).
- EJEMPLO 7: 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 8: 2-metilmercapto-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.  
Masa vítrea, clara.

25 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)

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)

340246



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

Masa vítrea, clara.

5 Espectro infrarojo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bandas características a  
1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

Espectro ultravioleta ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) máximos de absorción a  
256.5  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  4.52),  
311  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  3.62)

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

10

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bandas características a  
1658  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

15 Espectro ultravioleta ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) máximos de absorción a  
256.5  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  4.51),  
306  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  3.63)

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

Masa vítrea, clara.

20 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  
253.5  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  4.41),  
308  $\text{m}\mu$  (log  $\epsilon$  3.66)



8 MAY 1967

2414/IV

340246

- EJEMPLO 12: 10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 112-113.5° (acetona).
- 5 EJEMPLO 13: 2-bromo-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 100-101° (isopropanol).
- EJEMPLO 14: 2-metilmercapto-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 162-164° (etanol).
- 10 EJEMPLO 15: 2-metoxi-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
Maleato de hidrógeno: P.F. 120-122° (acetona).
- EJEMPLO 16: 2-cloro-10-3-[4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.  
15 Maleato de hidrógeno: P.F. 162-165°  
(acetona/éter de petróleo).
- EJEMPLO 17: 2-cloro-10-3-[4-dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 137-139° (acetona).
- 20 EJEMPLO 18: 2-trifluorometil-10-3-[4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 153-155° (acetona).
- EJEMPLO 19: 2-cloro-10-3-[4-hidroxi-4-(4-metil-1-piperacil-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.  
25 Dibromhidrato: P.F. 247-249° (descomp.) (etanol).

340246



- EJEMPLO 20: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(1-pirolidinil-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.  
Maleato de hidrógeno: P.F. 163-165° (acetona).
- EJEMPLO 21: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(morfolino-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 159-162° (acetona).
- EJEMPLO 22: 2-acetil-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 98-101° (acetato etílico/pentano).  
(sinterizando a 85°).
- EJEMPLO 23: 2-ciano-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 125.5-126.5° (isopropanol).
- EJEMPLO 24: 2-trifluorometil-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
P.F. 120.5-121.5° (isopropanol).
- EJEMPLO 25: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]-2-metilpropil}fenotiacina.  
Maleato de hidrógeno: P.F. 196-198° (etanol).
- EJEMPLO 26: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 197-200° (descomp.).

340246

NOTA

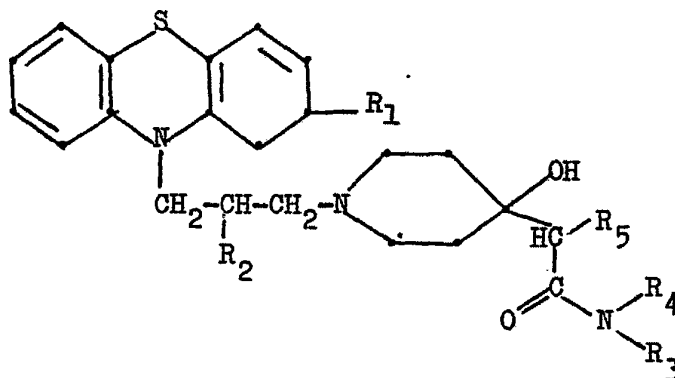


- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza con 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 Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA", caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.

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

20.

25.





340246

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

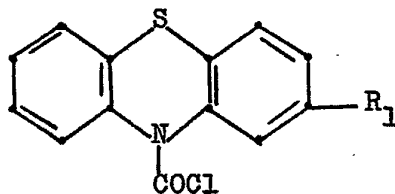
$R_3$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

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

20

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

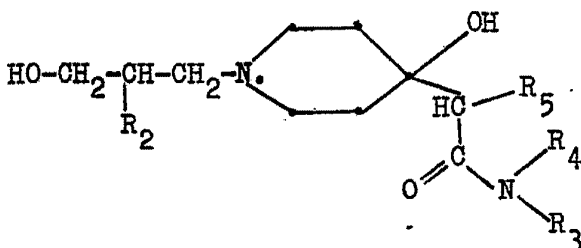
340246



II

5.

en la que R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula III,

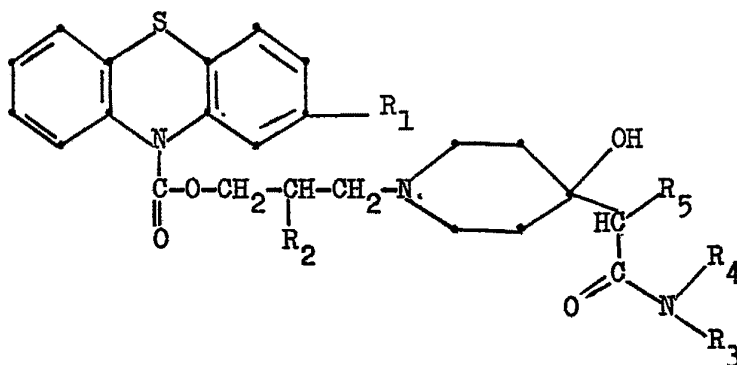


III

10.

en la que R<sub>2</sub> a R<sub>5</sub> 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, y se descarboxila el éster resultante de fórmula IV,

15.



IV

20.

25.

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados, mediante calentamiento.

30.

2.- " Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina", tal y como queda sustan-

340246



cialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintiuna hoja, escrita a máquina por una sola cara.

Madrid

8 MAY. 1967

SANDOZ. A.H.

GOMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz