

340247



PATENTE DE INVENCION

Case 2414/V 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.

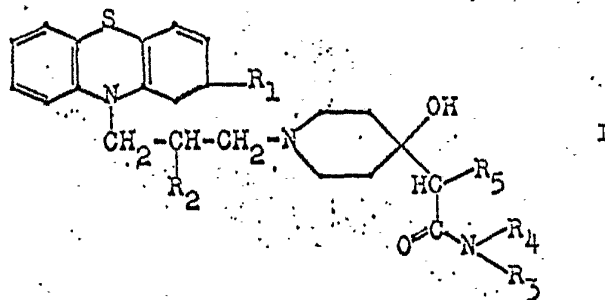
.=.=.=.=.=.=.=..

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,



340247



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

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,

8 MAY. 1961

2414/V

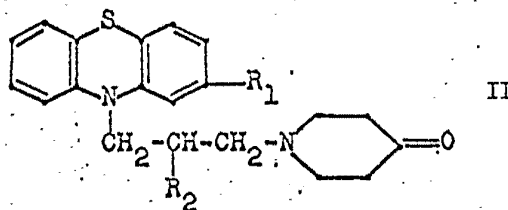
340247

R<sub>3</sub> significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

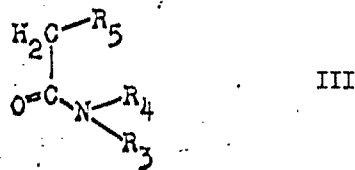
R<sub>4</sub> junto con R<sub>5</sub> significa un radical dimetileno, y sus sales de adición de ácido.

5

La presente invención proporciona además los siguientes procedimientos 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 II,



10 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula general III,





8 MAY. 1967

2414/V

340247

5 en la que  $R_3$  a  $R_5$  tienen los significados arriba indicados, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo amoníaco líquido, éter absoluto o dioxano absoluto o mezclas de los mismos, en presencia de una amida de metal alcalino, por ejemplo amida de litio, y seguidamente se hidroliza el complejo resultante, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

Los compuestos de las fórmulas generales

10 II y III 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.

20 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-



340247

acciones 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 ade-  
5 cuada 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  
10 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 prepara-  
ciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en  
15 forma entérica o parentérica. Con el fin de producir prepara-  
ciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con  
adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisio-  
lógicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales  
adyuvantes:



340247

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

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

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

10 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.

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



3-0247

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

Se añade por gotas una mezcla de 18.1 g de  
2-cloro-10-[3-(4-oxopiperidino)propil]fenotiacina [K.Stach  
5 et al., Monatsh.f.Chemie 93, (1962), 1090] y 24.0 g de  
1-metil-2-pirrolidona a una suspensión de amida de litio en  
amoníaco líquido (producida de 0.7 g de litio en 400 cc de  
amoníaco líquido). Después de agitar durante 3 horas, se deja  
evaporar el amoníaco y se añaden 400 cc de tolueno absoluto.  
10 Se agita a la temperatura ambiente durante 17 horas y a 100°  
durante 4 horas y seguidamente se descompone la mezcla con  
200 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 %. Se  
separa la capa de tolueno, se lava 2 veces con agua y después  
de secar sobre sulfato magnésico se concentra mediante evapo-  
15 ración. Se cromatografía el residuo sobre 390 g de óxido de  
aluminio. Se eluye material inicial no convertido con benceno  
y se eluye la 2-cloro-10-{3-[4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-  
piperidino]propil}fenotiacina con benceno/cloroformo (4:1).  
Después de recrystalizar de acetona el compuesto tiene un  
20 P.F. de 121-123°.

340247



2414/V

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

Se añade por gotas una mezcla de 18.6 g de  
2-cloro-10-[3-(4-oxopiperidino)propil]fenotiacina [K.Stach  
5 et al., Monatsh.f.Chemie 93, (1962), 1090] y 17.4 g de  
N,N-dimetilacetamida a una suspensión de amida de litio en  
amoníaco líquido (producida de 0.7 g de litio en 400 cc de  
amoníaco líquido). Después de agitar durante 3 horas, se deja  
evaporar el amoníaco y se añaden 400 cc de tolueno absoluto.  
10 Luego se agita a la temperatura ambiente durante 17 horas y a  
100° durante 4 horas y seguidamente se descompone la mezcla  
con 200 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 %. Se  
separa la capa de tolueno, se lava 2 veces con agua y después  
de secar sobre sulfato magnésico se concentra mediante evapo-  
15 ración. Se disuelve el producto bruto resultante en acetona y  
se añade 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 2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-  
20 hidroxipiperidino]propil}fenotiacina puro con un P.F. de  
197-200° (descomp.).



8 MAY. 1964

2414/v

340247

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga

a la descrita en los Ejemplos 1 y 2:

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

P.F. 129.5-130.5° (acetona/éter).

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

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

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

P.F. 116-118° (isopropanol).

EJEMPLO 6: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidino]-2-metilpropil $\beta$ fenotiacina.

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

EJEMPLO 7: 2-metilmercapto-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.

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)

Espectro ultravioleta (CH<sub>3</sub>OH) máximos de absorción a

263.5 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.56) y

315.5 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3.64)



340247

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

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bandas características a

5 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)

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

10

Masa vítrea, clara.

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

15

256.5 mμ (log ε 4.51),

306 mμ (log ε 3.63)

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

Masa vítrea, clara.

20 Espectro infrarojo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bandas características a

1667 cm<sup>-1</sup> (C=O), 3400 cm<sup>-1</sup> (OH)

Espectro ultravioleta (CH<sub>3</sub>OH) máximos de absorción a

253.5 mμ (log ε 4.41),

308 mμ (log ε 3.66)



340247

- EJEMPLO 11: 10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
P.F. 112-113.5° (acetona).
- EJEMPLO 12: 2-bromo-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
P.F. 100-101° (isopropanol).
- EJEMPLO 13: 2-metilmercapto-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 162-164° (etanol).
- 10 EJEMPLO 14: 2-metoxi-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
Maleato de hidrógeno: P.F. 120-122° (acetona).
- EJEMPLO 15: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(piperidinocarbonilmetil)piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
15 Maleato de hidrógeno: P.F. 162-165°  
(acetona/éter de petróleo).
- EJEMPLO 16: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 137-139° (acetona).
- 20 EJEMPLO 17: 2-trifluorometil-10- $\beta$ -[4-(dietilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
Fumarato de hidrógeno: P.F. 153-155° (acetona).
- EJEMPLO 18: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(4-metil-1-piperacínil-carbonilmetil)piperidino]propil $\beta$ fenotiacina.  
25 Dibromhidrato: P.F. 247-249° (descomp.) (etanol).



340247

EJEMPLO 19: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

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

EJEMPLO 20: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-hidroxi-4-(morfolino-carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

5

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

EJEMPLO 21: 2-trifluorometil-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

P.F. 120.5-121.5° (isopropanol).

EJEMPLO 22: 2-cloro-10- $\beta$ -[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]-2-metilpropil}fenotiacina.

10

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



340247

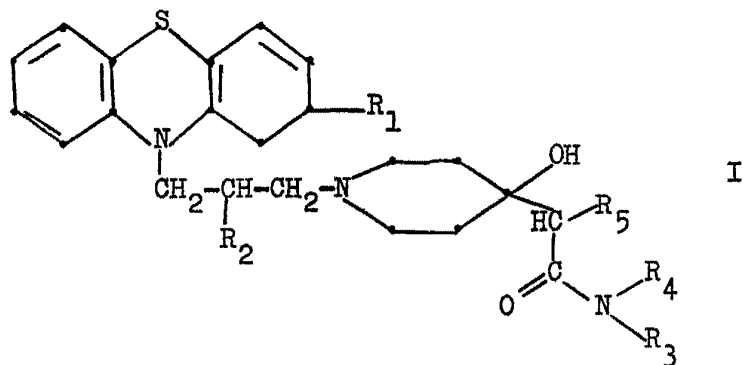
N O T A

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 Invención por veinte años en España sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA", caracterizándose por lo siguiente:

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

20.

25.





340247

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

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

$R_5$  significa un átomo de hidrógeno,

15

o

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

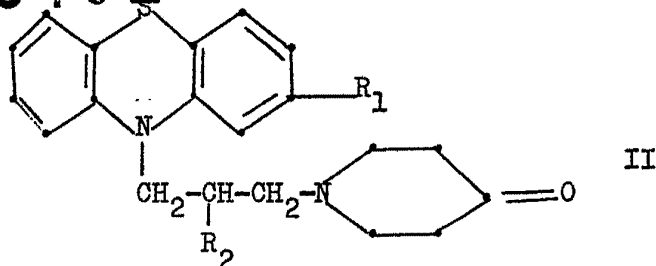
$R_4$  junto con  $R_5$  significa un radical dimetileno,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

20

8 MAY 1951

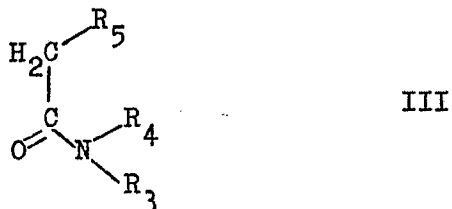
340247



5.

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,

10.



15.

en la que R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de una amida de metal alcalino, y seguidamente se hidroliza el complejo resultante.

20.

2.-"Procedimiento para la producción de derivados de 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. 8 MAY 1951

Madrid,

SANDOZ. A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
p. p. Firmados: F. Hernández Ruiz