

345762



5 OCT. 1961

PATENTE DE INTRODUCCION

Case 930.

37/KU/MK.

Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE DERIVADOS DE FENOTIACINA".

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

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

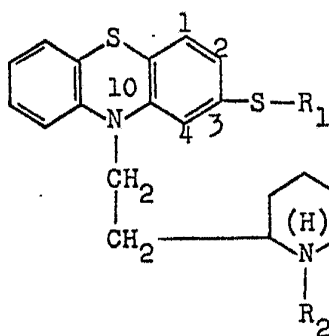
. = . = . = . = . = . = .

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de de rivados de fenotiacina, substituidos en la po sición 3 por una función monovalente de azufre; se relaciona así mismo con dos nuevas sales de adición de ácido de uno de los derivados indi cados.

10 OCT. 1941

345762

Se ha encontrado que se pueden obtener, de acuerdo con la presente invención, derivados de fenotiacina de fórmula I,

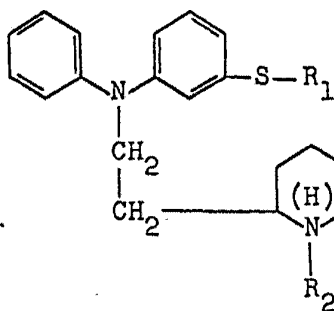


I

R₁ = alquilo inferior, arilo, aralquilo

R₂ = alquilo inferior,

tratando aminas terciarias de fórmula general II,



II

en la que R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, con un di-haluro de azufre.

345762



Deberá notarse que la frase "alquilo inferior", tal como aquí se usa, indica un radical alquilo que contiene 6 o menos átomos de carbono; ejemplos de tales radicales de alquilo que contienen 4 o menos átomos de carbono, es decir, etilo, metilo, propilo y butilo, siendo permitido que el radical alquilo sea una cadena ramificada cuando contiene por lo menos 3 átomos de carbono.

Los derivados de mercapto-fenotiacina de fórmula I pueden obtenerse condensando una alquil-mercapto-fenotiacina con un 1-halógeno-2-(N-alquil-piperidil-2')-etano. Además es posible obtener derivados de alquil-mercapto-fenotiacina de fórmula I mediante descarboxilación de los derivados del éster de ácido 10-fenotiacina carboxílico correspondientes.

El procedimiento de la presente invención puede efectuarse, por ejemplo, disolviendo un derivado de N-[2-(N'-alquil-piperidil-2')-etil-1]-N-[mercapto-fenil]-anilina en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción (por ejemplo, un disolvente aromático) tal como benceno o tolueno y añadiendo, mientras se agita, un dihaluro de azufre, efectuándose la reacción a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y se recoge el residuo, después de mezclarlo con agua y una solución de hidróxido de metal alcalino, en un disolvente orgánico inerte no mezclable con agua. A continuación se evapora la capa orgánica, se puri-



345762

fica el residuo mediante destilación en un alto vacío, y para mayor purificación puede convertirse con un ácido en una sal de adición de ácido. Esta purificación ulterior es especialmente necesaria cuando los núcleos fenólicos del material inicial están substituídos, de manera que se forma, durante la reacción, una mezcla de varios isómeros que se diferencian solamente por la posición de los substituyentes. La separación de los componentes y su purificación puede luego efectuarse por cristalización fraccionada de sus sales de adición de ácido.

Los compuestos básicos producidos de acuerdo con el presente procedimiento, son aceitosos o cristalinos a la temperatura ambiente; con ácido forman sales de adición de ácido estables. Ejemplos de ácidos adecuados son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico y ácido hexahidrobenczoico.

Los compuestos producidos en los Ejemplos indicados más adelante, poseen propiedades farmacodinámicas útiles en terapia. Pueden, por ejemplo, reforzar el efecto de los narcóticos, hipnóticos y analgésicos y, por lo tanto, son apropiados para su aplicación antes de un anestésico. Además pueden usarse en el tratamiento de afecciones alérgicas, o pueden aplicarse como sedativos, espasmolíticos, antieméticos o neuroplégicos. Pueden también usarse en el tratamiento de diversos estados de excitación nerviosa. Los Ejemplos siguientes ilustran el procedimiento, sin limitar la invención en forma alguna. Todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión



EJEMPLO 1: 3-metilmercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

Se disuelven 340 g de N-[m-metil-mercapto-
fenil]-N-[2-(N'-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (P.E.
5 216°/0.01 mm Hg) en 5 a 6 litros de benceno, luego se
añade con agitación, una solución de 103 g de dicloruro
de azufre recientemente destilado en 1 litro de benceno.
Al cabo de un rato, se separan los clorhidratos. Se deja
reposar la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambien-
10 te, luego se evapora el disolvente a presión reducida, en
cuanto ha terminado la reacción, y se diluye el residuo con
2500 cc de agua y una cantidad suficiente de solución de
hidróxido sódico 3 normal, hasta que la mezcla de una
reacción alcalina. Se extraen las bases precipitadas 3 veces,
15 con 1 litro de cloroformo cada vez, se reúnen los extractos
de cloroformo, se secan sobre 300 a 400 g de carbonato potá-
sico y se concentra por evaporación a presión reducida. El
residuo de la evaporación se destila en un alto vacío. Una
pequeña cantidad de material inicial destila a una tempera-
20 tura hasta de 225° y a una presión de 0.06 mm Hg. La frac-
ción principal, que destila entre 225 y 235° a 0.02 mm Hg,
contiene dos bases isoméricas que se separan por cristali-
zación fraccionada de los fumaratos.

Se disuelven 25 g de la mezcla de las bases y
25 8.3 g de ácido fumárico en 300 cc de etanol hirviente, se
filtra y se deja reposar a la temperatura ambiente. El



345762

5 OCT. 1951

930

fumarato de 3-metilmercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-metil-1']-fenotiacina se separa en forma cristalina mientras que su isómero queda en solución. Después de recristalizar de 100 cc de etanol hirviente, la sal tiene
5 un punto de fusión de 158-160° (descomp.). Una mezcla de este fumarato con una preparación obtenida según el procedimiento de la solicitud de patente francesa arriba indicada del 17 de abril de 1957 no muestra ninguna depresión del punto de fusión. El punto de fusión de la 3-metil-
10 mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina: 72-74°. El punto de fusión del clorhidrato: 158-160°. Se aglutina a más de 153°.

El tartrato cristaliza con una molécula de agua de cristalización y funde a 130° (descomp.), aglutinándose a más de
15 70°.

EJEMPLO 2: 3-etilmercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

Se disuelven 354 g de N-[m-etil-mercapto-fenil]-N-[2-(N'-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (punto de ebullición 206°/0.005 mm Hg) en 5 a 6 litros de benceno, luego se
20 añade, mientras se agita, una solución de 103 g de dicloruro de azufre recientemente destilado en 1 litro de benceno. Al cabo de un rato, se separan los clorhidratos. La mezcla se deja reposar durante 20 minutos a la temperatura ambiente;
25 una vez terminada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con 2500 cc de agua y se añade una solución de hidróxido sódico 3 normal, hasta

345762



930

que la mezcla de una reacción alcalina. La mezcla de las bases precipitadas se extrae tres veces con 1000 cc de cloroformo cada vez, los extractos de cloroformo reunidos se secan sobre 300 a 400 g de carbonato potásico y se concentran por evaporación a presión reducida. El residuo de la evaporación se destila entonces en un alto vacío. Una vez separados los primeros flujos que destilan a una temperatura hasta de 220° con una presión de 0.008 mm Hg, se recoge la fracción principal que destila a 220-228° a la misma presión.

Se añade una solución de 20 g de la mezcla de las bases en acetato etílico a una solución de la cantidad teórica de ácido tartárico en acetato etílico. El tartrato de 3-etil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina precipita. Después de dejar reposar a la temperatura ambiente, se separa por filtración. Punto de fusión 135° (descomp.), aglutinación a más de 70°. La mezcla de este compuesto con un compuesto correspondiente preparado según el procedimiento de la solicitud de patente francesa arriba indicada del 17 de abril de 1957 no muestra ninguna depresión del punto de fusión. El punto de ebullición de la 3-etil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina: 225° a 0.008 mm Hg. Punto de fusión 57-59°.

EJEMPLO 3: 3-n-propilmercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

Se disuelven 368 g de N-[m-n-propilmercapto-

- 8 -
345762



930

fenil]-N-[2-(N'-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (punto
de ebullición 198°/0.01 mm Hg) en 5 a 6 litros de benceno,
y luego se añade, mientras se agita, una solución de 103 g
de dicloruro de azufre recientemente destilado en 1 litro
5 de benceno. Al cabo de un rato, se separan los clorhidra-
tos. La mezcla se deja reposar durante 20 minutos a la
temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se
evapora el disolvente a presión reducida, se diluye el re-
siduo con 2500 cc de agua añadiendo una solución de hidróxi-
10 do sódico 3 normal, hasta que la mezcla dé una reacción al-
calina. Se extrae la mezcla de las bases precipitadas 3
veces, cada vez con 1 litro de cloroformo, se reúnen los
extractos de cloroformo, se secan sobre 300 a 400 g de
carbonato potásico y se evaporan a presión reducida. A con-
15 tinuación se destila el residuo de la evaporación por frac-
cionamiento en un alto vacío. Una vez separados los prime-
ros flujos que destilan hasta una temperatura de 242° a
una presión de 0.01 mm Hg, se recoge la fracción principal
que destila a 242-250° a la misma presión.

20 Se añade una solución de 25 g de la mezcla de
las bases en 200 cc de acetato de etilo a una solución de
una cantidad calculada de ácido tartárico en acetato de
etilo. El tartrato de 3-n-propilmercapto-10-[2'-(N-metil-
piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina precipita. Después de
25 dejar reposar a la temperatura ambiente, se separa por fil-
tración. Punto de fusión 120° (descomp.), aglutinación a
más de 70°.

345762



OCT. 1957

930

La mezcla de este compuesto con un compuesto correspondiente preparado de acuerdo con el procedimiento de la solicitud de patente francesa arriba indicada del 17 de abril de 1957 no muestra ninguna depresión del punto de fusión. La 3-n-propil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina destila a 247° y una presión de 0.01 mm Hg.

EJEMPLO 4: 3-isopropil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

Se disuelven 368 g de N-[m-isopropil-mercapto-fenil]-N-[2-(N'-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (punto de ebullición 204° a 0.005 mm Hg) en 5 a 6 litros de benceno y, mientras se agita, se añade una solución de 103 g de dicloruro de azufre recientemente destilado, en 1 litro de benceno. Al cabo de un rato, se separan los clorhidratos. La mezcla se deja reposar durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con 2500 cc de agua, añadiendo solución de hidróxido sódico 3 normal, hasta que la mezcla dé una reacción alcalina. La mezcla de las bases precipitadas se extrae tres veces con 1000 cc de cloroformo cada vez, se reúnen los extractos clorofórmicos, se secan sobre 300 a 400 g de carbonato potásico y se concentran por evaporación a presión reducida. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío. Después de separar los primeros flujos que destilan a una

temperatura hasta de 220° a una presión de 0.005 mm Hg, se recoge la fracción principal que destila a 220-226° a la misma presión.

5 Se añade una solución de 22 g de la mezcla de las bases en acetato de etilo a una solución de la cantidad teórica de ácido tartárico en acetato de etilo. El tartrato de 3-isopropil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina precipita. Después de dejar reposar a la temperatura ambiente, se separa por filtra-
10 ción. Punto de fusión 120° (descomp.), aglutinación a más de 70°. La mezcla de este compuesto con un compuesto correspondiente preparado según el procedimiento de la solicitud de patente francesa arriba indicada del 17 de abril de 1957, no muestra ninguna depresión del punto de fusión. La
15 3-isopropil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina destila a 223° a 0.005 mm Hg. Punto de fusión 73-75°.

EJEMPLO 5: 3-n-butyl-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

20 Se disuelven 382 g de N-[m-n-butyl-mercapto-fenil]-N-[2-(N-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (punto de ebullición 204° a 0.01 mm Hg) en 5 a 6 litros de benceno, luego se añade, mientras se agita, una solución de 103 g de dicloruro de azufre, recientemente destilado, en 1 litro
25 de benceno. Al cabo de un rato, se separan los clorhidratos.

- 11 -
345762



930

La mezcla se deja reposar durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y se diluye el residuo con 2500 cc de agua y una cantidad suficiente de solución de hidróxido sódico 3 normal, hasta que la mezcla de una reacción alcalina. Se extrae la mezcla de las bases precipitadas 3 veces, cada vez con 1000 cc de cloroformo, se reúnen los extractos clorofórmicos, se secan sobre 300 a 400 g de carbonato potásico y se concentra por evaporación a presión reducida. El residuo resultante de la evaporación se destila en un alto vacío. Una vez separados los primeros flujos que destilan hasta de 224° bajo una presión de 0.005 mm Hg, se recoge la fracción principal que destila a 224-230° a la misma presión. La 3-n-butyl-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina destila a 227° a 0.05 mm Hg.

EJEMPLO 6: 3-bencil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina.

Se disuelven 416 g de N-[m-bencil-mercapto-fenil]-N-[2-(N'-metil-piperidil-2')-etil]-anilina (punto de ebullición 215° a 0.005 mm de Hg) en 5 a 6 litros de benceno, y, mientras se agita, se añade una solución de 103 g de dicloruro de azufre recientemente destilado en 1 litro de benceno. Al cabo de un rato, se separan los clorhidratos. La mezcla se deja reposar durante 20 minutos a la temperatura ambiente, una vez terminada la reac-



345762

OCT. 1957

ción se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye el residuo con 2500 cc de agua, añadiendo una solución de hidróxido sódico 3 normal, hasta que la mezcla dé una reacción alcalina. Se extrae la mezcla de las bases precipitadas 3 veces con 1 litro de cloroformo cada vez y los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre 300 a 400 g de carbonato potásico y se concentran por evaporación a presión reducida. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío. Después de separar los primeros flujos que destilan a una temperatura hasta de 242° con una presión de 0.01 mm Hg, se recoge la fracción principal que destila a 242-250° a la misma presión.

Se añade una solución de 22 g de la mezcla de las bases en 200 cc de acetato de etilo a una solución de la cantidad calculada de ácido tartárico en acetato de etilo. El tartrato de 3-bencil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina precipita. Después de dejar reposar a la temperatura ambiente, se separa por filtración. El tartrato contiene media molécula de agua de cristalización y funde a 105° (descomp.), aglutinándose a más de 75°. Una mezcla de este compuesto con un compuesto correspondiente preparado según el procedimiento de la solicitud de patente francesa arriba indicada del 17 de abril de 1957 no muestra ninguna depresión del punto de fusión. La 3-bencil-mercapto-10-[2'-(N-metil-piperidil-2'')-etil-1']-fenotiacina destila a 246° bajo una presión de 0.01 mm Hg.

345762



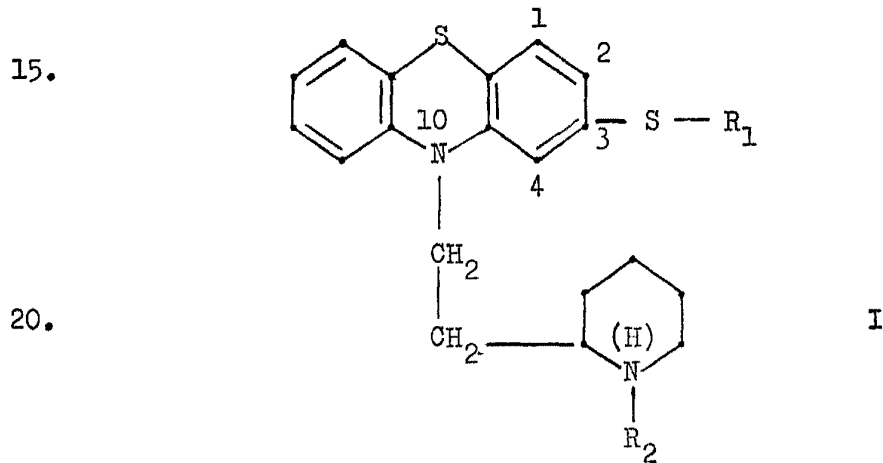
5 OCT. 1961

- 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

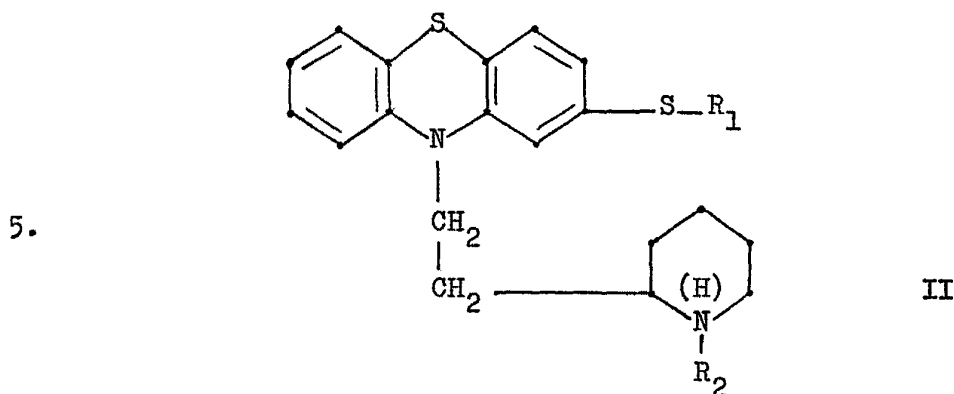
- 5. anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de
- 10. Introducción por 10 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

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



- 25. en la que R₁ significa alquilo inferior, arilo y aralquilo, y R₂ significa alquilo inferior, caracterizado porque se trata una amina terciaria de fórmula general
- 30. II,

345762



10. en la que R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado, con un di-haluro de azufre.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa en solución en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como disolvente se emplea disolvente aromático.

20. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque como disolvente aromático se emplea benceno o tolueno,

25. 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque los productos resultantes de la reacción que son isómeros de posición, se separan por cristalización fraccionada de sus sales de adición de ácido.

30. 6ª.- "Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

345762



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

Madrid.

5 OCT. 1937

SANDOZ, A.G.

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