



PATENTE DE INVENCION

Case 2669 37/KU/MK.

352735

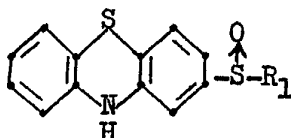
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de -
la fenotiacina".

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiacina, de fórmula general I,

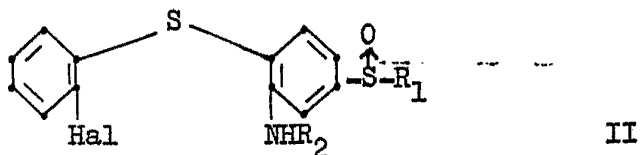


I



en la que R_1 significa un radical alquilo inferior, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono.

5. El procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general I se caracteriza particularmente, porque se somete un compuesto de fórmula general II,



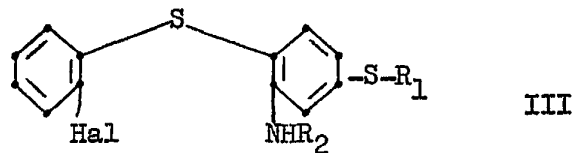
10. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, R_2 significa un radical acilo alifático inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, a un cierre de anillo, en un disolvente orgánico adecuado y en presencia de un agente de condensación alcalino.

15. Ejemplos del radical acilo alifático inferior R_2 en la fórmula II, adecuados para la reacción, son: el radical formilo y el radical acetilo. El cierre de anillo de acuerdo con el procedimiento de la invención se efectúa preferentemente calentando un compuesto de fórmula general II en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución. El radical acilo alifático se separa durante la reacción del cierre de anillo o inmediatamente después. Una vez finalizada la reac-
- 20.
- 25.



ción, se aísla el compuesto de fórmula general I resultante y se purifica en forma de por sí conocida, por ejemplo agregando la mezcla de la reacción a agua, filtrando el precipitado resultante y recristalizándolo en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula general II, usados como materiales iniciales, son nuevos y también forman parte de la presente invención. La invención comprende además un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general II, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula general III,



en la que R_1 , R_2 y Hal tienen el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte, con una solución al 30% aproximadamente de peróxido de hidrógeno, a temperatura elevada.

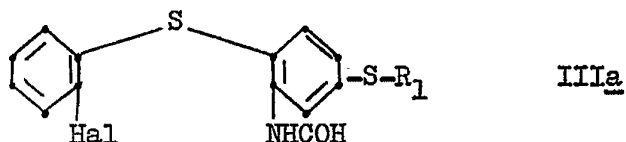
La oxidación arriba mencionada se efectúa, por ejemplo, disolviendo un compuesto de fórmula general III en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo etanol, añadiendo a la solución resultante por gotas un exceso de peróxido de hidrógeno, preferentemente una solución al 30% del mismo, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución, durante un período de



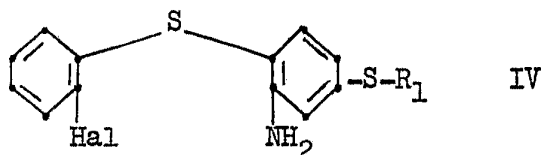
aproximadamente 5 a 10 horas y dejando la mezcla reaccionar a esta temperatura durante un período adicional de 5 a 10 horas.

- El aislamiento del compuesto de fórmula general II deseado se efectúa en forma de por sí conocida, por ejemplo concentrando la solución mediante evaporación y/o añadiéndole un agente de precipitación, por ejemplo acetona. El residuo oleoso resultante se purifica de manera de por sí conocida mediante recristalización. Un disolvente adecuado para la purificación es una mezcla de acetato etílico/éter isopropílico.
- 5.
- 10.

Los compuestos de formilamino de fórmula IIIa,



15. en la que R_1 y Hal tienen el significado arriba indicado, que también son nuevos, pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula IV,



en la que R_1 y Hal tienen el significado arriba indicado, por ejemplo S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona, con ácido fórmico anhidro, a una



temperatura elevada, preferentemente bajo reflujo.

Los compuestos producidos de acuerdo con la invención pueden usarse como intermediarios para la producción de fenotiacinas farmacodinámicamente valiosas, básicamente sustituidas en la posición 10, por ejemplo 3-metilsulfinil-10- α -(1-metil-2-piperidil)-etilfenotiacina.

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 temperaturas están indicadas en grados centígrado y están corregidas.

EJEMPLO 1: 3-metilsulfinil-fenotiacina.

Se calienta hasta ebullición al reflujo, agitando, a una temperatura del baño de 180° durante 12 horas, una mezcla de 54,7 g de S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-formamido-ditiohidroquinona-S-óxido, 51,0 g de carbonato de potasio finamente pulverizado y 550 cc de dimetilformamida. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción con agitación dentro de 2 litros de agua y se separa el precipitado resultante por filtración. El residuo húmedo del filtro se suspende en 100 cc de etanol, se enfría a +5° durante 15 horas y se filtra. Después de cristalizar en etanol absoluto se obtiene la 3-metil-sulfinil-fenotiacina pura, con un P.F. de 193-195°.

El S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-formamido-ditio-hidroquinona-S-óxido, usado como material inicial, se produce tal como sigue:



a) S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-formamido-ditiohidroquinona.

- Se calienta hasta ebullición al -
reflujo, agitando, a una temperatura del baño de 130°
5. durante 1 hora, una mezcla de 97,8 g de S-metil-S'-
(2-bromofenil)-3-amino-ditiohidroquinona y 400 cc de
ácido fórmico anhidro. La mezcla se deja reposar du
rante la noche y luego se separa el producto de la -
reacción por filtración y se lavā con etānol. Des-
10. pués de recristalizar en una triple cantidad en volú
men de acetona, se obtiene la S-metil-S'-(2-bromofe
nil)-3-formamido-ditiohidroquinona pura, con un P.F.
de 115-117°.

b) S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-formamido-ditiohidroquinona-S-óxido.

15. Se añaden por gotas, en el trans-
curso de 7 horas, agitando, 15,6 cc de peróxido de -
hidrógeno (al 34,5%) a una solución hirviendo al re-
flujo de 53,1 g de S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-forma
20. mido-ditiohidroquinona en 250 cc de etanol y la mez-
cla de la reacción resultante se calienta hasta ebu-
llición durante 6 horas adicionales. La mezcla de -
la reacción se concentra completamente mediante eva-
poración, después de lo cual se obtiene como residuo
25. el S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-formamido-ditiohidro-
quinona-S-óxido bruto. Después de recristalizar dos
veces en una cantidad 5 veces mayor de isopropanol,
se obtiene el compuesto puro, con un P.F. de 126-128°.

EJEMPLO 2: 3-metilsulfinil-fenotiacina.

30. Una mezcla de 77,1 g de S-metil-



- S'-(2-bromofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido, 69,5 g de carbonato de potasio finamente pulverizado y 770 cc de dimetilformamida se calienta al reflujo durante 12 horas, agitando, a una temperatura del baño de 180°. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción agitando dentro de 2,5 litros de agua y el precipitado resultante se separa por filtración. El residuo húmedo del filtro se suspende en 150 cc de etanol, se enfria a +5° durante 15 horas y se filtra. Después de cristalizar en etanol absoluto, se obtiene la 3-metilsulfinil-fenotiacina pura, con un P.F. de 193-195°.

- El S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido, usado como material inicial, se produce tal como sigue:

- Se añaden por gotas, agitando, en el transcurso de 7 horas, 22,0 cc de peróxido de hidrógeno (al 34,5%) a una solución hirviendo al reflujo de 73,6 g de S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona en 300 cc de etanol y se calienta la mezcla de la reacción resultante al reflujo durante 6 horas adicionales. Se concentra la mezcla de la reacción completamente mediante evaporación, después de lo cual se obtiene como residuo el S-metil-S'-(2-bromofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido bruto aceitoso. Después de recrystalizar dos veces de una cantidad 3 veces mayor de acetato etílico, se obtiene el compuesto puro, con un P.f. de 113-115°.

EJEMPLO 3: 3-metilsulfinil-fenotiacina.

- Una mezcla de 33,9 g de S-metil-S'-



- (2-clorofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido, 14,9 g de carbonato de potasio finamente pulverizado y 170 cc de dimetilformamida se calienta al reflujo a una temperatura del baño de 180° durante 16 horas
5. mientras se agita. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción, agitando, dentro de 1 litro de agua y se separa el precipitado resultante por filtración. El residuo húmedo del filtro se calienta hasta ebullición con 120 cc de etanol durante corto
10. tiempo y luego se enfría la solución resultante a -12°. El precipitado resultante se separa por filtración y se recristaliza en etanol absoluto. La 3-metilsulfinil-fenotiacina pura tiene un P.F. de 193-195°.
15. El S-metil-S'-(2-clorofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido, usado como material inicial, se produce tal como sigue:
20. Se añaden por gotas, en el transcurso de 10 horas, agitando, 28 cc de peróxido de hidrógeno (al 40%) a una solución hirviendo al reflujo de 84,5 g de S-metil-S'-(2-clorofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona en 300 cc de etanol y la mezcla de la reacción resultante se calienta al reflujo durante 4 horas adicionales. Luego se concentra la mezcla en un vacío, se añaden al residuo 300 cc de acetona
25. y se enfría. A continuación el precipitado resultante se separa por filtración y se cristaliza en 250 cc de acetato etílico/éter isopropílico (3:1). El S-metil-S'-(2-clorofenil)-3-acetamido-ditiohidroquinona-S-óxido puro tiene un P.F. de 100-102°.
- 30.

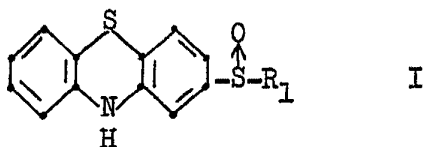


110 25 211

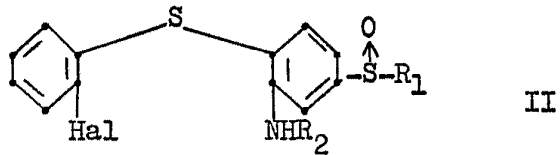
N O T A

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 una solicitud de patentes presentadas en Suiza con fechas 18 de abril de 1967, y 27 de julio de 1.967, bajo los números 5497/67 y 10692/67, acogiéndose por 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 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA FENOTIACINA"; caracterizándose se por lo siguiente:

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

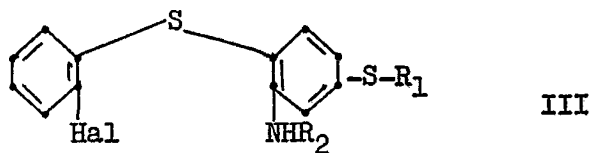


en la que R₁ significa un radical alquilo inferior, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula general II,



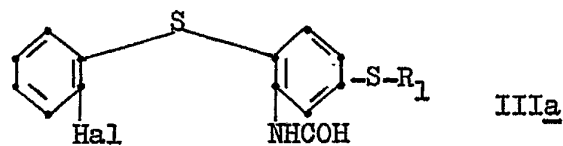
5. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, R_2 significa un radical acilo alifático inferior, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, a un cierre de anillo, en un disolvente orgánico apropiado y en presencia de un agente de condensación alcalino.

10. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se produce oxidando un compuesto de fórmula general III,



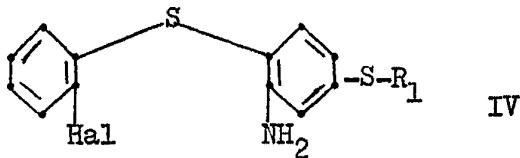
15. en la que R_1 , R_2 y Hal tienen el significado indicado anteriormente, a una temperatura elevada, con una solución al 30% aproximadamente de peróxido de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte.

15. 3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque se produce un compuesto de fórmula IIIa,



14 MAYO 1969

en la que R_1 y Hal tienen el significado indicado anteriormente, mediante reacción de un compuesto de fórmula IV,



5. en la que R_1 y Hal tienen el significado indicado anteriormente, con ácido fórmico anhidro y a una temperatura elevada.

4ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiacina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 14 MAYO 1969

SANDOZ A.G.,

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