



15

PATENTE DE INVENCION

SC.1690. - MORPHOLINO-

CARBONYLPIPERAZINOALCOYLPHENOTHIAZINES.

252697

Memoria Descriptiva

sobre:

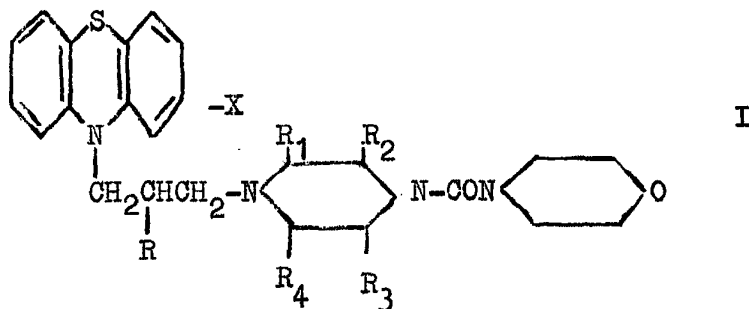
"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina.

=====

Solicitante: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, entidad francesa, domiciliada en 21 Rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

=====

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





sus sales y sus derivados amonio cuaternario.

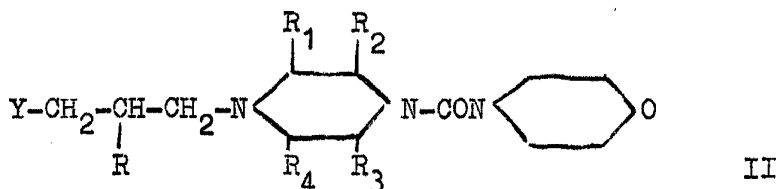
En esta fórmula, X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo o acilo inferior, ciano, metiltio, metano-sulfonilo, dimetilsulfamoilo o trifluorometilo, R un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan átomos de hidrógeno o radicales alcoholo inferiores, de preferencia metilo. Por radical inferior deberá entenderse un radical que encierra de 1 a 4 átomos de carbono.

5.

10.

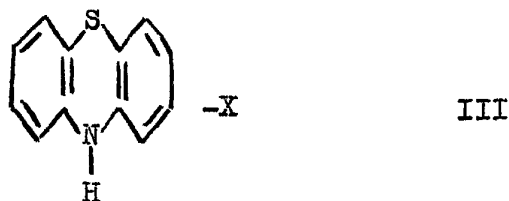
Estos nuevos derivados pueden obtenerse según el invento por los métodos siguientes.

1º.-) Condensación de un éster reactivo de alcoholpiperacina de la fórmula general:



15.

en la que Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico y los otros símbolos se definen como anteriormente, sobre una fenotiacina de la fórmula general:

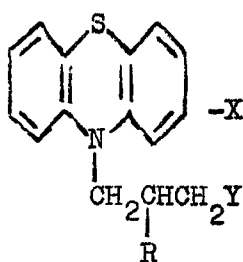




definiéndose X como anteriormente.

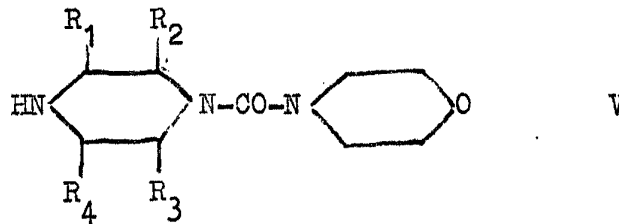
- La reacción puede efectuarse con o sin disolvente en presencia o no de un agente de condensación. Es conveniente operar en un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o xileno) en presencia de un agente de condensación, de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados (tales como, por ejemplo, hidruros, alcoholatos, metales alcohilos o arilos) y más particularmente el sodio metálico, el hidruro de litio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Es conveniente utilizar el éster reactivo en forma de base libre en solución por ejemplo en benceno, tolueno o xileno y añadirle a la mezcla de otros reactivos en la que la fenotiacina utilizada puede estar ya presente, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede igualmente efectuarse con una sal de éster reactivo, pero en este caso es preciso evidentemente poner una mayor proporción de agente de condensación de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.

2º) Condensación de un éster reactivo de alcoholifenotiacina de la fórmula general:





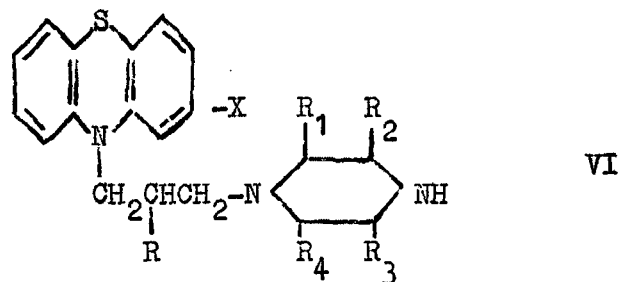
definiéndose X, Y y R como anteriormente, sobre la piperacina de fórmula



La reacción se efectúa de preferencia en medio orgánico inerte y, por ejemplo, en un disolvente, tal como el alcohol.

5.

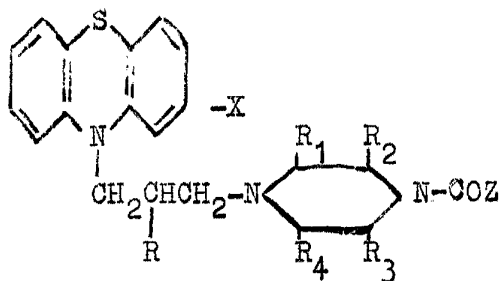
3ª) Condensación sobre una fenotiacina de la fórmula general:



de un halogenuro de morfolinocarbonilo.

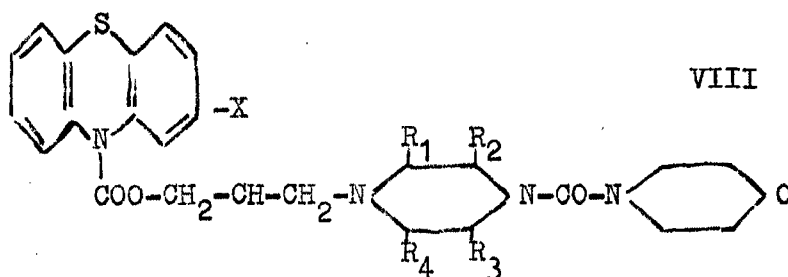
4ª) Reacción de la morfolina con una fenotiacina de la fórmula general:

10.



en la que Z representa un átomo de halógeno y X, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente.

5^a) Descomposición de un compuesto de la fórmula general:

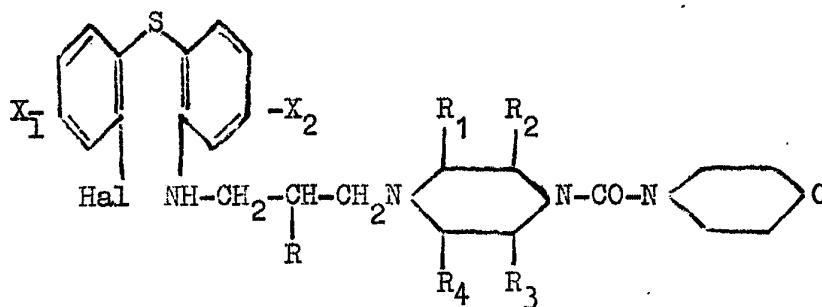


5. (en la que los diferentes símbolos tienen los significados dados anteriormente). Esta descomposición se efectúa por calentamiento a una temperatura superior a 100^o, por ejemplo, entre 150 y 220^o, hasta que cesa el desprendimiento gaseoso. El carboxilato
10. puede calentarse solo o en el seno de un diluyente orgánico inerte con punto de ebullición elevado, como por ejemplo el difenilo, el óxido de difenilo, el o-diclorobenceno, la quinoleína u otras bases



débiles.

5. 6^a) Ciclización, de preferencia en un disolvente del tipo amida sustituida de ácido alifático inferior, en presencia de un agente de condensación alcalino, tal como hidróxido o carbonato, eventualmente en presencia de un catalizador de deshidrohalogenación tal como polvo de cobre; de un compuesto de la fórmula general:



10. en la que X₁ y X₂ representan uno un átomo de hidrógeno y el otro el grupo X anteriormente definidos, Hal representa un átomo de halógeno de preferencia cloro o bromo, y los otros símbolos se definen como anteriormente.

15. Los nuevos derivados de la fenotiacina pueden transformarse en sal de adición con los ácidos y en derivados amonio cuaternario. Las sales de adición pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres; como disolvente mineral, se
- 20.



utiliza con ventaja agua. La sal formada se precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

5. Los derivados amonio cuaternario pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.

10. Los nuevos derivados de la fenotiacina de fórmula (1) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos, tales como destilación, cristalización cromatografía, o químicos tales como formación de sales, cristalización y descomposición de estas últimas, en medio alcalino. En estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente cristalizable.

20. Los nuevos derivados de la fenotiacina según la invención, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes: son en particular neurolépticos con tendencia sedativa, desprovistos de actividad cataléptica y poseen una reducida toxicidad. Entre estos productos deben particularmente mencionarse: la cloro-3 \lrcorner (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina y la ciano-3 \lrcorner (morfolino-carbonilo-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina.

30. Para el empleo terapéutico se utilizan nuevos compuestos, ya sea en estado de bases, ya sea en estado de sales de adición o derivados amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicos



a las dosis de utilización.

- Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno-bis- β -oxinaftoatos o derivados de sustitución de estos ácidos.
- 5.
10. Como ejemplo de derivados amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables pueden citarse; derivados de ácidos minerales u orgánicos, tales como los cloro-, bromo- o yodometilatos, -etilatos, -alilatos ó bencilatos, los metil- ó etilsulfatos, los benceno-sulfonatos o derivados de sustitución de éstos compuestos.
- 15.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

20.

EJEMPLO 1

- En una solución de 9 g. de cloro-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina en 35 cm³ de benceno, se añaden 2,1 g. de piridina, después una solución de 4 g. de cloruro de morfolinocarbonilo en 15 cm³ de benceno. Se calienta a reflujo durante 2 horas. Se vuelve a tratar con sosa diluida y con cloroformo, se seca en carbonato de potasio y se concentra en vacío. Se obtienen 11 g. de cloro-3 \square (morfolino-
- 25.



46
- 9 - 252697

carbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización en etanol, funde a 148°.

EJEMPLO 2

5. Se calientan al baño María durante 3 horas, 2,1 g. de clorhidrato de cloro-3 [(clorocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina con 4,4 g. de morfolino. Después de tratamiento con sosa y con cloroformo, se obtienen 2 g. de cloro-3 [(morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina
10. parecido al producto del ejemplo 1.

- Se obtienen 18,3 g. de clorhidrato de cloro-3 [(clorocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, tratando 14,4 g. de cloro-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina con 220 cm³ de solución a 20% de fosgeno en tolueno y 3,2 g. de piridina, a unos 5-10°. Se deja una noche, después se filtra, se lava con agua y se seca el clorhidrato poco soluble.
- 15.

EJEMPLO 3

20. Operando como en el ejemplo 1, a partir de 17,5 g. de ciano-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y 8 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 17 g. de ciano-3 [(morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización
25. en metanol, funde a 173°.

EJEMPLO 4

Se calientan a reflujo durante 4 horas, 8 g. de (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina en 50 cm³ de cloroformo, con 2,2 g. de piridina anhidra y 4 g.

252697



T. 1952

- de cloruro de morfolinocarbonilo. Se vuelve a tratar con una solución acuosa de carbonato de potasio. Después de concentración de la solución clorofórmica se disuelve en una mezcla benceno ciclohexano y se cromatografía en columna de alumina. Se obtienen 10 g. de \lceil (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil \rceil -10 fenotiacina que, después de recristalización en acetato de etilo, funde a 108°.

EJEMPLO 5

10. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 9,4 g. de cloro-3 (piperacino-3' metil-2' propil)-10 fenotiacina y 3,6 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 10,2 g. de cloro-3 \lceil (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' metil-2' propil \rceil -10 fenotiacina, cuyo clorhidrato cristalizado en metanol, funde a 238-240°.

EJEMPLO 6

20. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 9,1 g. de ciano-3 (piperacino-3' metil-2' propil)-10 fenotiacina y 4 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 7 g. de ciano-3 \lceil (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' metil-2' propil \rceil -10 fenotiacina que, después de recristalización en etanol, funde a 160°.

EJEMPLO 7

25. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 9,3 g. de metoxi-3 (piperacino-3' metil-2' propil)-10 fenotiacina y 3,6 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 9 g. de metoxi-3 \lceil (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' metil-2' propil \rceil -10 fenotiacina cuyo



clorhidrato, cristalizado en isopropanol, funde a 225-230°.

EJEMPLO 8

- Operando como en el ejemplo 4, a partir de
5. 17,8 g. de metoxi-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 8,2 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 18 g. de metoxi-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización en acetato de etilo, funde a 119°.
10. El maleato ácido correspondiente funde, después de recristalización en acetato de etilo, a 120-121°.

EJEMPLO 9

- Operando como en el ejemplo 4, a partir de
15. 8,5 g. de metil-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 4 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 9,3 g. de metil-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización en acetona, funde a 110°. El maleato ácido correspondiente, después de recristalización en acetato de etilo, funde
20. a 150°.

EJEMPLO 10

- Operando como en el ejemplo 4, a partir de
25. 7,8 g. de trifluorometil-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 3,3 g. de cloruro de morfolinocarbonilo se obtienen 8,2 g. de trifluorometil-3 \angle (morfolino-carbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización en gasolina C, funde a 100°.



EJEMPLO 11 **252697**

5. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 7,4 g. de metiltio-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 3,3 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 8 g. de metiltio-3 \angle (morfolino-carbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, cuyo oxalato ácido funde, después de recristalización en acetona, a 180°.

EJEMPLO 12

10. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 4 g. de metanolsulfonil-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 1,6 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 4,6 g. de metanolsulfonil-3 \angle (morfolino-carbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, cuyo oxalato ácido, cristalizado en acetona, funde a 174°.

EJEMPLO 13

20. Operando como en el ejemplo 4, a partir de 8,6 g. de dimetilsulfamoilo-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 3,3 g. de cloruro de morfolino-carbonilo, se obtienen 5,9 g. de dimetilsulfamoilo-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, cuyo oxalato ácido, cristalizado en acetona, funde a 185°.

25. EJEMPLO 14

Operando como en el ejemplo 4, a partir de 7,5 g. de acetil-3 (piperacino-3' propil)-10 fenotiacina y de 3 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen

252697



7 g. de acetil-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, cuyo oxalato ácido, cristalizado en acetona, funde a 189°, se resolidifica y funde entonces a 206°.

5.

EJEMPLO 15

Operando como en el ejemplo 4, a partir de 7,6 g. de metoxi-3 \angle (dimetil-2",5" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina y de 3,3 g. de cloruro de morfolinocarbonilo, se obtienen 4,9 g. de metoxi-3 \angle (dimetil-2",5" morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina, en forma de resina.

10.

EJEMPLO 16

Se calienta a reflujo durante 4 horas 1,5 g. de ciano-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina con 8 cm³ de yoduro de metilo y 50 cm³ de acetona. Se extrae en seco, se disuelve en metanol y se diluye con éter anhidro. Se obtienen 1,6 g. de iodometilato de ciano-3 \angle (morfolinocarbonil-4" piperacino)-3' propil-10 fenotiacina que funde a unos 150° con descomposición.

15.

20.

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. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha

25.

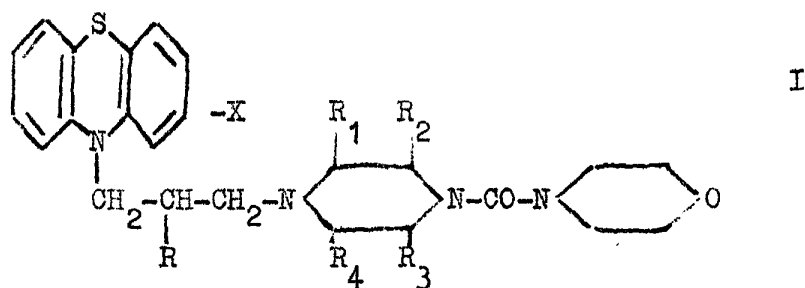


252697

28 de octubre de 1.958, nº 34.526/58, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se

5. solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina"; caracterizándose por lo siguiente:

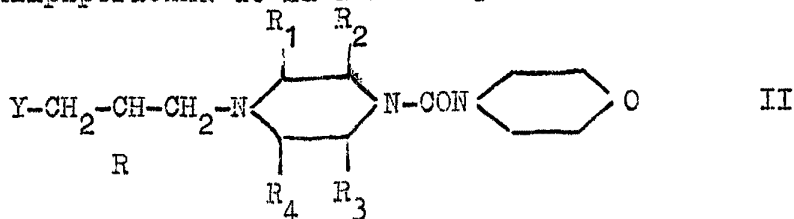
1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina de la fórmula:



10. en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcohilo, alcohiloxilo o acilo inferior, ciano, metiltio, metanosulfonilo, dimetilsulfamoilo o trifluorometilo, R designa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_1, R_2, R_3
15. R_4 representan átomos de hidrógeno o radicales alcohilos inferiores, de preferencia metilo, siendo los radicales inferiores unos radicales que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales y derivados amonio cuaternario, caracterizándose porque
20. el procedimiento se efectúa según uno de los métodos siguientes: a) condensación de un éster reactivo de

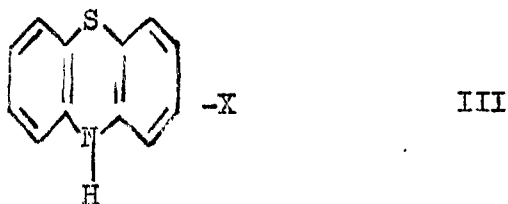


alcoholpiperacina de la fórmula general:

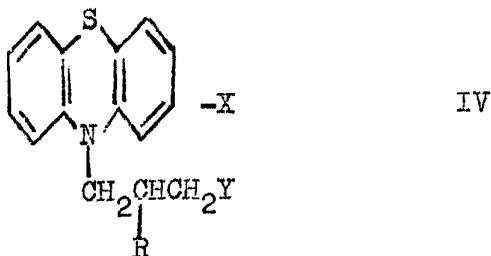


en la que Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halogeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico y los otros símbolos se definen como anteriormente, sobre una fenotiacina de la fórmula general:

5.

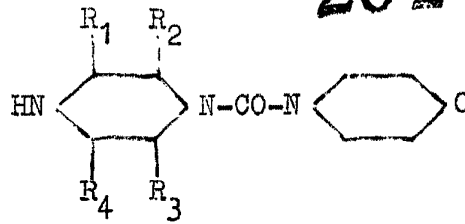


definiéndose X como anteriormente; b) condensación de un éster reactivo de alcoholfenotiacina de la fórmula general:



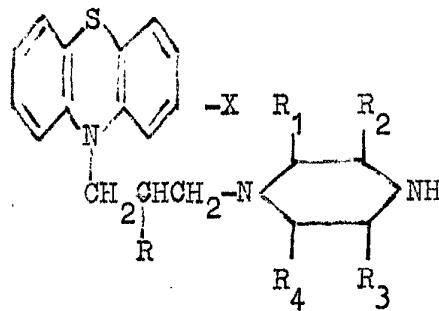
10.

siendo X, Y y R definidos como anteriormente, sobre la piperacina de fórmula:



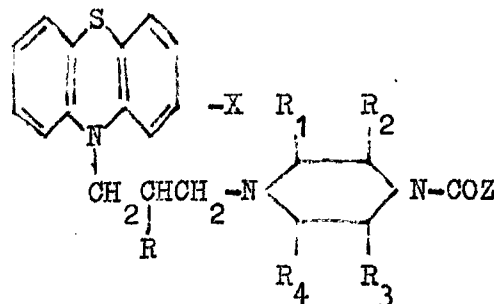
V

la reacción se efectúa de preferencia en medio orgánico inerte, y, por ejemplo, en un disolvente tal como alcohol; c) condensación sobre una fenotiacina de fórmula general:



VI

5. de un halogenuro de morfolinocarbonilo; d) reacción de la morfolina con una fenotiacina de la fórmula general:



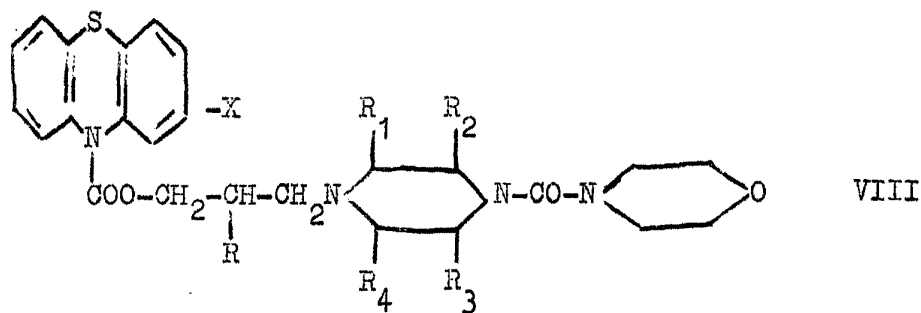
VII

en la que Z representa un átomo de halógeno y X, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente;

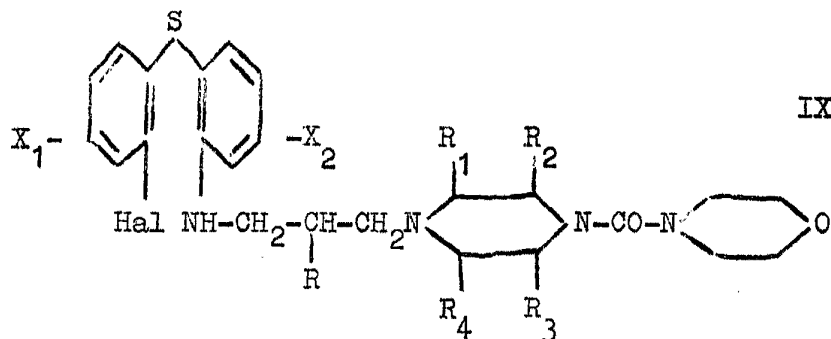
- 17 252697



e) descomposición de un compuesto de la fórmula general:



5. en la que los diferentes símbolos tienen las significaciones dadas anteriormente; f) ciclización de preferencia en un disolvente del tipo amida sustituido de ácido alifático inferior, en presencia de un agente de condensación alcalino tal como hidróxido o carbonato, eventualmente en presencia de un catalizador de deshidrohalogenación tal como polvo de cobre, de un compuesto de la fórmula general:
- 10.



en la que X_1 y X_2 representan uno un átomo de hidrógeno

252697



5. y el otro el grupo X anteriormente definido, Hal representa un átomo de halógeno de preferencia cloro o bromo y los otros símbolos se definen como anteriormente; g) transformación de los compuestos de fórmula I en sales de adición por reacción con ácidos; h) transformación de los compuestos de fórmula I en derivados de amonio cuaternario por reacciones con ésteres eventualmente en un disolvente.

10. 2º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 OCT. 1959

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODELA
P. P.