



258570

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presentan para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 2 de Junio de 1.960, con el Número 258.570

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, entidad norteamericana establecida en 22 East 40th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA FENOTIAZINA"

Este invento se refiere a derivados de fenotiazina y, más en particular, a fenotiazinas aciladas que poseen una actividad terapéutica de utilidad.

Los derivados de fenotiazina han sido investigados extensamente farmacológica y clínicamente y se ha encontrado que, en general, un número considerable de ellos posee una acción sedante o tranquilizante, en particular, en las psicosis agitadas. Por otra parte, se ha demostrado que algunos de estos compuestos, poseen capacidad no sólo para calmar al paciente violento sino, también, de ir aún más allá en la dirección de producir un estado catatónico o cataléptico. En algunos casos, esta última puede ser una

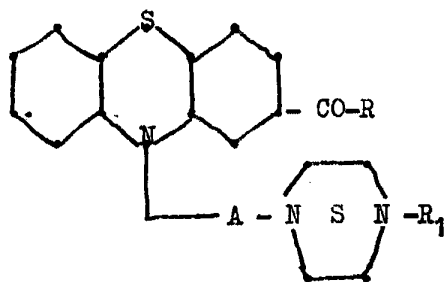


258570

propiedad conveniente.

Sin embargo, la capacidad de producir la catatonía no se desea ni es útil invariablemente. En el caso de la esquizofrenia franca, por ejemplo, al cabo de un cierto periodo de tiempo, las manifestaciones tienen tendencia a pasar a través del estado agitado a una fase vegetativa o catatónica. En esta última fase, no sería precisa ni se buscaría una acción catatónica en la droga. Lo que se necesita es una droga capaz de excitar o despertar al paciente del estado catatónico o de apartamiento y lo mejor es una droga conveniente, tanto para el tratamiento de la psicosis agitada como vegetativa sin producir un estado catatónico.

El presente invento representa el descubrimiento de nuevos compuestos del grupo de la fenotiazina que tiene la propiedad de actuar sobre el sistema nervioso central y son de utilidad específicamente para el tratamiento de la psicosis del tipo agitado o vegetativo. Estos nuevos compuestos, que son 2-acil-fenotiazina, pueden representarse por la fórmula general:



en la que A es un radical alcohileno de a 2 5 átomos de carbono, aunque, preferentemente de 3 átomos de carbono, y en la que R representa un radical alcoholilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono pero, preferentemente, etilo, mientras que R₁ representa un radical alcoholilo inferior hidroxisustituido de 1 a 4 átomos de carbono y, de preferencia, un radical beta-hidroxietilo. Así, un compuesto que se ha encontrado que posee una extraordinaria capacidad para el tratamiento de la psicosis, es la 2-propionil-10-

258570



[γ -(N'- β -hidroxi-etil-piperazino)-propil]-fenotiazina y sus sales por adición de ácido.

Además de los compuestos básicos representados por la fórmula anterior, las sales por adición de ácido aceptables farmacéuticamente se considera, asimismo, que caen dentro de los límites del invento. Pueden utilizarse diversos ácidos que formen sales no tóxicas aceptables en la concentración terapéutica, como por ejemplo, los ácidos fosfórico, sulfúrico, nítrico, clorhídrico, bromhídrico, acético, propiónico, sórbico, glutárico, glutámico, adípico, aspártico, fumárico, maleico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, benzoico, bencenosulfónico, ftálico, salicílico, nicotínico o embónico.

La preparación de los compuestos comprendidos dentro de la fórmula general, anteriormente descrita, puede realizarse por una serie de métodos que se describirán aquí en lo que sigue.

Uno de los métodos que dará lugar a los compuestos del invento, con buen rendimiento, supone el tratamiento de una 2-acil-fenotiazina con un dihalogenuro de alcohol o sulfonato de arilo, como por ejemplo, clorobromuro, dicloruro o dibromuro de trimetileno o toxilato de cloroalcohol. Se utiliza un agente de copulación que puede ser hidruro de sodio, utilizando dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente combinado, si se desea, con otros disolventes orgánicos, como por ejemplo, disolventes hidrocarbonados. Se han utilizado otros agentes alcalinos de copulación como, por ejemplo, sodio metálico en amoníaco líquido o sodamida en tolueno o xileno. La fenotiazina alcoholada, esto es, la 2-acil-10-(haloalcohol)fenotiazina, producida por la reacción antes citada, puede condensarse a continuación con una N-hidroxi-alcohol-piperazina produciendo los productos deseados.

En vez de hacer reaccionar la fenotiazina alcoholada con N-hidroxi-alcohol-piperazina, puede hacerse reaccionar la fenotiazina alcoholada con piperazina a reflujo en un disolvente. Puede utilizarse como disolvente el



258570

benceno o, si se desea, la metil-etil-cetona, utilizando yoduro sódico en suspensión en el mismo. El producto de reacción, que es una 2-acil-10-(alcoholpiperazinil)-fenotiazina, se calienta a continuación con una alcoholen-halohidrina, por ejemplo, etilenclorhidrina, utilizando un
5 baño de vapor o, bien, operando a reflujo utilizando un disolvente apropiado, por ejemplo, n-butanol o metil-etil-cetona. Alternativamente, en lugar de utilizar una halohidrina puede utilizarse un óxido de alcoholeno o un carbonato, por ejemplo, el óxido de etileno, operando en un disolvente a reflujo y siendo el disolvente, de preferencia, un
10 hidrocarburo como tolueno.

Otro método de formar las fenotiazinas deseadas consiste, en lugar de formar una 2-acil-10-(3'-haloalcohol)fenotiazina, según se describió anteriormente, en preparar una 2-acil-10-(3'-alcohol-piperazinil)-fenotiazina por reacción de la 2-acil-fenotiazina con una N-haloalcohol-piperazina. A continuación, se actúa mediante los procedimientos descritos
15 anteriormente, produciendo los productos deseados, empleando una halohidrina, un óxido o carbonato, según se citó anteriormente. En otro de los métodos, en lugar de utilizar una N-haloalcohol-piperazina, puede llegarse directamente al producto final utilizando una N-haloalcohol-
20 N'-hidroxialcoholpiperazina. Esta última reacción puede llevarse a cabo utilizando hidruro de sodio en dimetilformamida diluida con tolueno o en un disolvente a reflujo utilizando, por ejemplo, o-diclorobenceno.

Las sales por adición de ácido de las nuevas fenotiazinas pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, como, por ejemplo, una
25 sencilla reacción ácido-base realizada en un disolvente orgánico.

El ejemplo que sigue indica más específicamente un procedimiento preferido de preparación pero debe entenderse que el ejemplo debe tomarse simplemente como aclaración y no como limitación del invento.

Ejemplo

30 En un matraz de fondo redondo se colocaron 35 g de 2-propionil-feno-



258570

tiazina (0,14 m), 7 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral (0,14 m) y 240 cc de dimetilformamida seca sobre hidruro de sodio. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se añadieron, de una vez, 88 g (0,56m) de clorobromuro de trimetileno.

5

La mezcla se agitó durante 2 horas, se calentó a 60-70°C durante una hora, se vertió en dos litros de H₂O. La suspensión resultante se extrajo con eter, la capa de eter se separó y el eter se eliminó en vacio. Se obtuvo una masa gomosa que se disolvió en decalina y la solución se destiló, en parte, para eliminar el clorobromuro en exceso. Después de eliminar la

10

mayor parte de la decalina en vacio, el residuo se trató con un gran exceso de N-(β -hidroxietil)-piperazina y se calentó en un baño de vapor durante dos horas. Este material se extrajo con HCl diluido acuoso, esta capa ácida se neutralizó con una base acuosa y el aceite resultante se extrajo con eter. La capa etérea se lavó con agua hasta que las aguas de lavado

15

fueron nuestras y se secó sobre carbonato potásico anhidro. Por tratamiento con ácido maleico en eter, se separó un sólido amarillo que se recristalizó de isopropanol. Este sólido amarillo tenía p.f. = 175-177° C.

Calc. C₃₂H₃₉O₁₀N₃S: S = 4,9, C = 58,4 H = 6,0

encontrado S = 4,7, C = 58,6 H = 6,6

20

Los compuestos del invento pueden utilizarse oral o parenteralmente, sélos o en forma de composición utilizando un agente de suspensión o un excipiente. Si se desea, pueden utilizarse otros ingredientes activos en la composición.

25

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 3 de Junio de 1.959, bajo el Número 817.740, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

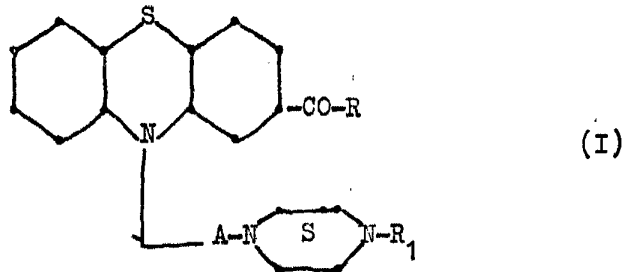


NOTA

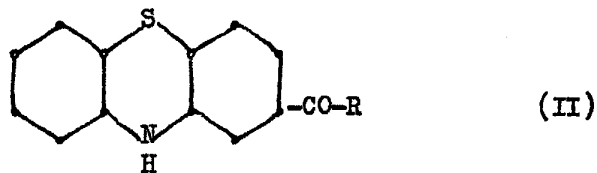
258570

Los puntos de invención propia y nueva que se presenta para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

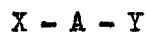
5 1º.- Un procedimiento para preparar una fenotiazina que tenga la estructura:



15 en la que A representa un radical alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono. R es un radical alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R₁ es un radical alcoholo inferior hidroxil-sustituido que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, que comprende la condensación en presencia de un agente condensante alcalino, como el sodio metálico, sodamida, o hidruro de sodio de una fenotiazina que tenga la estructura:



25 en la que R tiene el significado anterior, con un compuestos de estructura

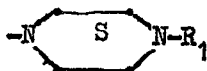


en la que A tiene el mismo significado anterior, X es un halógeno o un ra-

258570

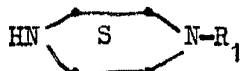


dical tosilo e Y puede ser un halógeno hidroxilo o un radical piperazino que tenga la estructura:



(III)

en la que R_1 tiene el mismo significado anterior, con la condición de que cuando Y sea halógeno se condensa después el compuesto resultante con una piperazina sustituida de fórmula:



(IV)

en la que R_1 tiene el mismo significado anterior y cuando Y es hidroxilo se convierte primeramente el hidroxilo en halógeno antes de condensarlo con la piperazina sustituida y, a continuación, si se desea, formando una sal del compuesto por adición de ácido.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de un disolvente que puede ser dimetilformamida o dimetilacetamida.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el radical R es etilo.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el grupo R_1 es β -hidroxietilo.

5º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el radical A es un radical trimetileno.

6º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es un grupo cloro.

7º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X-A-Y es:



258570



8º.- Un procedimiento para preparar una fenotiazina.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de ocho hojas, escritas a máquina por una sólo de sus caras.

Madrid, 23 SEP. 1960

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poderes

MCR/ *[Signature]*