

287028

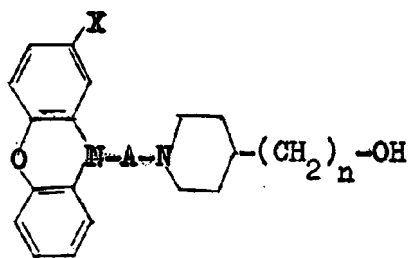
15 ABR. 1963



MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania ); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE FENOXAZINA Y DE SUS SALES"



Los derivados de fenoxazina de la fórmula general I



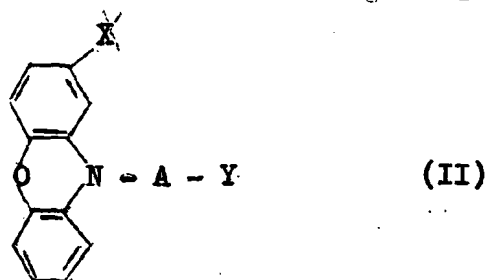
(I)

5 en la que A significa un resto alquileo ramificado o de cadena recta con 2-4- átomos C, X hidrógeno o un resto acílico de bajo peso molecular y n los números 1 a 3, no han sido todavía descritos en la bibliografía.

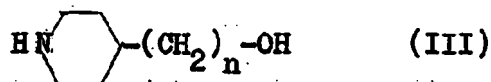
La fabricación de los nuevos derivados de fenoxazina se lleva a cabo por métodos ya conocidos, para lo cual o bien se hacen reaccionar ésteres susceptibles de reacción de la fórmula general II



10



en la que A y X tienen el significado anterior e Y representa un radical ácido, con derivados de piperidina de la fórmula general III



15

en la que n tiene el significado antes mencionado, o bien a la inversa que esta reacción, se hacen reaccionar fenoxazinas o 2-acilfenoxazinas con ésteres susceptibles de reacción de la fórmula general IV

(IV)



20

en la que A, Y y n tienen el significado anterior, Para la fabricación de los derivados de acilfenoxazina se recomienda emplear compuestos de partida con grupo carbonilo protegido ( de preferencia los correspondientes etilencetales); los productos de la reacción pueden saponificarse entonces al estado de acilfenoxazinas fácilmente por tratamiento con ácido mineral diluido.

25

Los productos del procedimiento - los cuales se pueden pasar como de costumbre a sus sales para usos terapéuticos - presentan un interesante cuadro de acción farmacológico. Así, tienen sobre

28702815



30 todo típicas propiedades sedantes y neurolepticas, y han de tener principalmente por sus efectos psicótrópos aplicación en la farmacoterapia psiquiátrica.

35 Frente a compuestos de estructura análoga, los productos del procedimiento no se diferencian solamente desde el punto de vista cuantitativo, sino también desde el cualitativo. Así, por ejemplo el compuesto del ejemplo 2 tiene una mayor eficacia sedante en comparación con los correspondientes derivados de fenoxazina o de 2-acetil-fenoxazina, los cuales tienen en la cadena lateral un anillo de piperidina no sustituido (memoria de patente belga 569.697 y memoria de patente británica 850.334). El nuevo compuesto se distingue además por un típico efecto neuroléptico, del que carecen los compuestos conocidos. A continuación se reproducen los resultados de ensayos comparativos.

A = 10- $\overline{\text{3}}$ -(N-piperidino)-propil $\overline{\text{7}}$ -fenoxazina (Mem.belg. 569.697)

B = 2-acetil-10- $\overline{\text{3}}$ -(N-piperidino)-propil $\overline{\text{7}}$ -fenoxazina (Mem.brit. 850.334)

45 C = 2-acetil-10- $\left\{ \begin{array}{l} \overline{\text{3}}-\overline{\text{4}}-(2\text{-hidroxietyl})\text{-piperidil} \\ \text{propil} \end{array} \right\}$ -fenoxazina (ejemplo 2)

1) Toxicidad

Determinación del LD 50 en el ratón (mg/kg, subcutánea)

2) Potenciación del tiempo de sopor por uretano (URSP)

50 Determinación de ED 50 URSP en el ratón (mg/kg, subcutánea)

La potenciación del tiempo de sopor por uretano abarca los componentes sedativos. Los animales tomaron primero la sustancia de ensayo, y al cabo de 15 min 1 g/kg uretano intraperitoneal. Esta es una dosis subnarcótica, con la que los animales

287028



55 adoptaron sólo postura de lado. El uretano empezó a surtir efecto 15-30 minutos después de la inyección. Se determinaron las dosis de sustancia de ensayo, con la que el 50 % de los animales adoptan la postura de espaldas.

60 3) La amplitud terapéutica (ED 50 URSP/LD 50) reproduce la relación entre la dosis activa de la potenciación del tiempo de sopor por uretano y la toxicidad, o sea en el presente caso el ED 50 URSP en % LD 50. Cuanto más pequeño sea el cociente, tanto más favorable es la amplitud terapéutica.

65 4) Inhibición de reacciones condicionadas por razones secundarias (SBR)

Determinación de ED 50 SBR en la rata (mg/kg, subcutánea).  
Se empleó el método de Maffii (J. of Pharm. and Pharmacol. 11 129/1959). Se procedió aquí a entrenar las ratas a que en el momento de un zumbido - combinado con un choc - se desbandasen desde una parte oscura de la jaula a otra parte iluminada. Más tarde bastó sólo el zumbido para producir la reacción (reacción condicionada, ER) y por último fué suficiente el estímulo de la jaula (es decir del ambiente) para huir (reacción condicionada por razones secundarias, SBR). En nuestras pruebas se valoró  
75 la inhibición de SBR, o sea, se determinó la dosis que en el 50 % de las ratas retardaba la SBR.

80 La inhibición de las SBR sirve de medida de la matidez del afecto e impulso, en los que se basa la eficacia en el tratamiento de psicosis; es decir, se determina así el efecto neuro-léptico de un compuesto.

287028

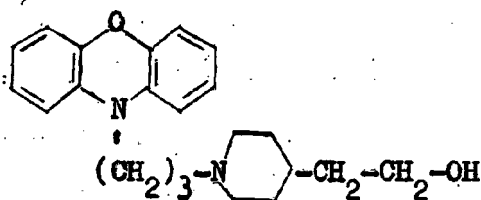


T A B L A 1

Compuesto	LD 50	ED 50 URSP	$\frac{ED\ 50\ URSP \times 100}{LD\ 50}$	ED 50 SER
A	930	22	2,4	∅
B	475	5,9	1,2	∅
C	500	0,45	0,09	1,2

E J E M P L O S

1) 10-{3-[4-(2-hidroxietyl)-piperidil]-propil}-fenoxazina



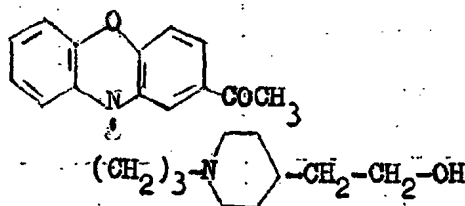
95 Se hierve al reflujo durante 10 horas una mezcla de 25,9 g de 10-(3-cloropropil)-fenoxazina (preparada a partir de fenoxazini-10-litio y éster del ácido propilenchlorhidrin-p-toluol-sulfónico análogamente a los datos de H.Gilman y D.A. Shirley, J. amer. chem. Soc. 66, 888/1944), 13,8 g de carbonato potásico, 1 g de yoduro  
100 sódico, 15,2 g de 4-(2-hidroxietyl)-piperidina y 250 cm<sup>3</sup> de dietilcetona. Se filtra, se lava con dietilcetona y se concentran al vacío los filtrados reunidos. El residuo se recristaliza a partir de meta-

287028



105 nol. Rendimiento: 19 g (54% del teórico) de 10-{3- $\overline{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperidil $\overline{7}$ -propil} - fenoxazina del punto de fusión 109-110°. El hidrocioruro funde a 150-152°.

2) 2-acetyl-10-{3- $\overline{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperidil $\overline{7}$ -propil} - fenoxazina



110 a) En una suspensión de 7 g de amidiuro sódico en 500 cm<sup>3</sup> de amoniaco líquido se echan despacio 27 g de 2-acetyl-fenoxazin-  
etilencetal (preparado según H.Vanderhaeghe, J.Org. Chem. 25,  
747/1960) que están suspendidas en 200 cm<sup>3</sup> de éter. Después de  
agitar durante dos horas se añaden 17 g de 1,3-clorobromopropano  
se sigue agitando otras 4 horas; se mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de éter y  
115 se evapora el amoniaco. Se separa la solución etérea, se la lava  
con agua y después de secarse se la concentra. El residuo se recri-  
taliza a partir de éter-ligróina. Rendimiento: 18,6 g de 2-acetyl-  
10-(3-cloropropil)-fenoxazin-etilencetal del punto de fusión de  
78-80°.

120 b) 18,6 g de dicho cetal 6,5 g de 4-(2-hidroxietyl)-piperidina,  
12g de carbonato potásico, 0,5 g de yoduro sódico y 170 cm<sup>3</sup> de die-  
tilcetona se calientan juntos, con remoción simultánea, durante 10  
horas hasta ebullición por reflujo. Se aspira, se lava con dietil  
cetona y se concentran los filtrados reunidos. El residuo se recri-  
125 taliza a partir de metanol. Rendimiento: 20 g (84,5 % del teórico)  
de 2-acetyl-10-{ 3- $\overline{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperidil $\overline{7}$ -propil} -fenoxazin-  
etilencetal del punto de fusión de 114-115°.



15

130

c) 20 g del cetal obtenido según el punto b) se disuelven en ácido clorhídrico 1n. Después de dejarlos reposar durante una hora se alcalinizan con sosa y se agotan con éter. El residuo del extracto etéreo se recrystaliza a partir de metanol. Rendimiento: 16,4 g (91% del teórico) de 2-acetil-10- $\left\{3-\left[4-(2\text{-hidroxietil})\text{-piperidil}\right]\text{-propil}\right\}$ -fenoxazina del punto de fusión de 117-118°; el hidrocioruro funde a 215°.

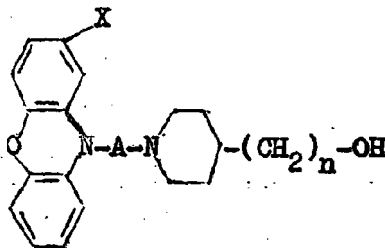
135

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados básicos de fenoxazina y de sus sales, caracterizado porque partiendo de la fórmula general

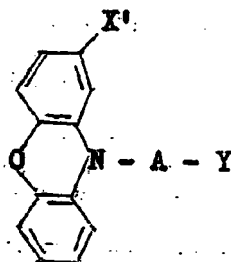
140



en la que A significa un resto alquílico ramificado o de cadena recta de 2-4 átomos C, X hidrógeno o un resto acílico de bajo peso molecular y n los número 1 a 3,

145

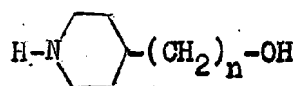
y de sus sales, a ésteres susceptibles de reacción de la fórmula general





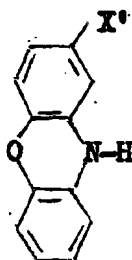
150

en la que A tiene el significado anterior, Y representa un radical ácido y X' significa un átomo de hidrógeno, un resto acílico inferior o un resto acílico con grupo carbonilo protegido, se les hace reaccionar con derivados de piperidina de la fórmula general



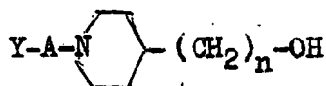
155

en la que n tiene el significado anterior, o porque a la inversa de esta reacción, a derivados de fenoxazina de la fórmula general IV



en la que X' tiene el significado anterior, se les hace reaccionar con derivados de piperidina de la fórmula general

160



en la que Y, A y n tienen el significado anterior después de lo cual, en caso dado, se dejan en libertad como de costumbre los grupos acílicos protegidos, y los compuestos obtenidos se traspasan, si se desea, a sus sales.

165

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE FENOXAZINA Y DE SUS SALES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 ABR. 1963  
CARLOS FERNANDEZ SANDELAS