

360030

PATENTE DE INVENCION

SC. 3229.

23



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de  
derivados de la fenotiazina"

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

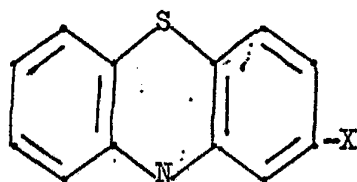
*Solicitante* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en 22,  
Avenue Montaigne, París 8e, Francia.

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

La presente invención se refiere a derivados  
de la fenotiazina de fórmula general:

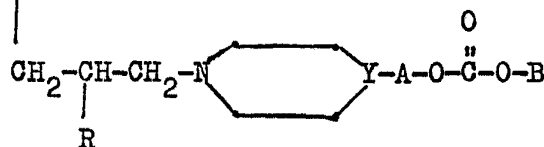


23 NOV 1952



(I)

5.



10.

así como a sus sales de adición de ácido, su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen al estado de base y/o de sales.

En la fórmula general (I):

15.

- X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo, alquioxilo, alquiltio, alcanilo, dialquilsulfamoilo o alcanosulfonilo, que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o trifluormetilo,

20.

- R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

- Y representa un átomo de carbono terciario o un átomo de nitrógeno,

25.

- A representa un radical alquilenos recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical

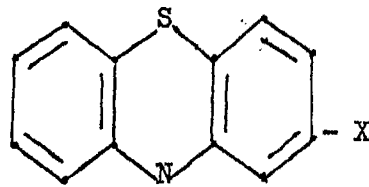
-A<sub>1</sub>-O-A<sub>2</sub>- en el que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan radicales alquilenos que tengan por lo menos un átomo de carbono y en total como máximo 4 átomos de carbono, y

30.

- B representa un radical alquilo que contenga por lo menos 5 átomos de carbono.

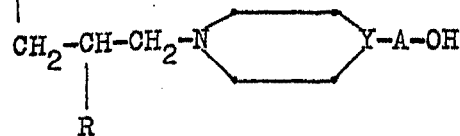
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por acción de un alcohol de fórmula general

23 NOV



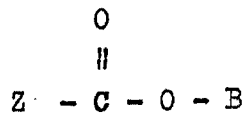
(II)

5.



10.

en la que A, R, X e Y se definen como anteriormente, sobre un producto de fórmula general



(III)

15.

en la que B se define como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o de bromo.

20.

Es ventajoso operar en medio anhidro en el seno de un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo el benceno, el tolueno o el xileno) o un hidrocarburo clorado (por ejemplo el cloroformo), a la temperatura de ebullición de este disolvente y en presencia o no de un aceptor básico mineral u orgánico.

25.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por método físicos (tales como la cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de estas y ulterior descomposición en medio alcalino).

30.



En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, la única condición es la que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizabile.

5. Los nuevos productos preparados según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

10. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en un disolvente apropiado: como disolventes orgánicos apropiados se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados, la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

15. Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacodinámicas interesantes: son muy activos como neurolépticos retardados, antieméticos retardados y tranquilizantes retardados. Han dado buenos resultados en los ensayos fisiológicos sobre animales (perros) a dosis de 0,005 a 1,0 mg/kg de peso del animal por vía sub-cutánea.

20. Particularmente interesantes son los productos de fórmula (I) en los que R representa un átomo de hidrógeno.

25. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, y en los que la nomenclatura utilizada es la de Beilstein, muestran cómo puede ponerse en práctica la invención.

30. EJEMPLO 1 -



- 2,45 g de trifluormetil-3 {  $\angle$ -(hidroxi-2 etil)-4 piperazino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazona 1,26 g de cloroformiato de heptilo, 0,76 g de trietilamina pura y 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro se calientan a reflujo
5. durante 14 horas. Después de refrigeración, la mezcla reaccional se agita con 20 cm<sup>3</sup> de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La solución orgánica decantada se lava hasta neutralización, tres veces con 100 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo (3,25 g), disuelto en 30 cm<sup>3</sup> de etanol al reflujo, se trata con 1,37 g de ácido maleico en solución en 13 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de 17 horas de refrigeración a 3°C, los cristales formados
10. se escurren, se lavan dos veces con 6 cm<sup>3</sup> en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 3,7 g de maleato de trifluormetil-3 {  $\angle$ -(heptiloxicarboniloxi-2 etil)-4 piperazino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 172°C.
15. El cloroformiato de heptilo (P.E.<sub>18</sub> = 82°C se prepara según H. NAJER y col, Bull. Soc. Chim. Fra., p.52 (1955).

- La trifluormetil-3 {  $\angle$ -(hidroxi-2 etil)-4 piperazino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazina de partida se prepara según H. YALE y col., J. Am. Chem. Soc., 82, 2039 (1960).
- 25.

EJEMPLO 2

- 10,0 g de dimetilsulfamoil-3 {  $\angle$ -(hidroxi-2 etil)-4 piperidino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazina, 7,5
30. g de cloroformiato de heptilo, 425 g de trietilamina



23 NOV. 1953

- destilada y 350 cm<sup>3</sup> de xileno anhidro se calientan al reflujo durante 16 horas. Después de refrigeración, la mezcla reaccional se agita con 200 cm<sup>3</sup> de agua destilada. La solución orgánica decantada se lava 5
5. veces con un total de 250 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a 100°C bajo presión reducida (15 mm de mercurio). El residuo (12,6 g) se cromatografía sobre 250 g de alúmina neutra eluyendo con 3.500 cm<sup>3</sup> de una mezcla de 30 volúmenes de acetato de etilo y 70 volúmenes de benceno.
- 10.

- Los aluatos se evaporan bajo presión reducida (15 mm de mercurio). El residuo (2,9 g) disuelto en 20 cm<sup>3</sup> de acetona al reflujo se trata con 0,45
15. g de ácido oxálico anhidro en solución en 5 cm<sup>3</sup> de acetona. Después de 20 horas de refrigeración a 3°C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces con un total de 5 cm<sup>3</sup> de acetona helada y se secan bajo presión reducida (15 mm de mercurio). Se obtienen
20. 2,53 g de oxalato de dimetilsulfamoil-3 {  $\angle$ -(heptiloxi-carboniloxi-2 etil)-4 piperidino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 145°C.

- La dimetilsulfamoil-3 {  $\angle$ -(hidroxi-2 etil)-4 piperidino $\overline{7}$ -3 propil }-10 fenotiazina de partida (P.
25. E. = 123°C se prepara operando como se indica en la patente francesa 1.212.031 y en su primera adición N° 73.404, por reacción de (hidroxi-2 etil)-4 piperidina con metanosulfonato de dimetilsulfamoil-3 (hidroxi-3 propil)-10 fenotiazina.

30. EJEMPLO 3



- 7 - 23 NOV. 1968

- 7,8 g de metiltio-3 {  $\angle$ (hidroxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina, 3,57 g de cloroformiato de heptilo, 2,02 g de trietilamina y 200 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro se calientan al reflujo durante 2 horas. Después de refrigeración, la mezcla reaccional se lava dos veces con 150 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, después con 50 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa normal de bicarbonato de sodio, finalmente dos veces con 50 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada. La solución orgánica, después de secada sobre sulfato sódico anhidro se evapora. El residuo oleoso disuelto en 20 cm<sup>3</sup> de etanol se trata con una solución hirviente de 4,40 g de ácido fumárico en 60 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de refrigeración, los cristales formados se escurren, se lavan con 25 cm<sup>3</sup> de etanol helado después con 25 cm<sup>3</sup> de éter y finalmente se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 12,7 g de fumarato de metiltio-3 {  $\angle$ (heptiloxi-carboniloxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 180°C.

La metiltio-3 {  $\angle$ (hidroxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina de partida se prepara como se indica en la patente francesa 1.186.186.

25. EJEMPLO 4

- Operando como en el ejemplo 3, 3,6 g de trifluormetil-3 {  $\angle$ (hidroxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina, 2,65 g de cloroformiato de decilo, 1,21 g de trietilamina y 100 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro, se calientan al reflujo durante 5 horas. Des-



pués de los tratamientos habituales, se aislan 6,85 g de fumarato de trifluormetil-3 {  $\int$  (deciloxicarboniloxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 180°C.

5. El cloroformiato de decilo se prepara por acción de una solución de fosgeno sobre el alcohol decílico, en tolueno (P.E.<sub>10</sub> = 121°C).

EJEMPLO 5

10. Operando como en el ejemplo 3, 3,5 g de trifluormetil-3 {  $\int$  (hidroxi-2 etil)-4 piperazino-3 propil }-10 fenotiazina, 3,66 g de cloroformiato de hexadecilo, 1,21 g de trietilamina y 100 cm<sup>3</sup> de tolueno anhídrido se calientan al reflujo durante 6 horas. Se obtienen después de los tratamientos habituales 5,0 g de fumarato de trifluormetil-3 {  $\int$  (hexadeciloxicarboniloxi-2 etil)-4 piperazina-3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 184°C.

15. El cloroformiato de hexadecilo se prepara por acción de una solución de fosgeno sobre el alcohol hexadecílico, en tolueno (P.E.<sub>0,05</sub> = 148°C).

N O T A

20. 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 Patente presentada en Francia nº 129.636 de 24 de noviembre de 1967, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los
- 25.
- 30.



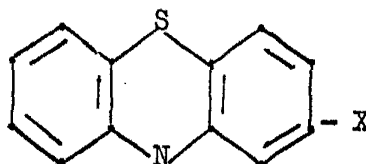
23 NOV. 1958

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: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS

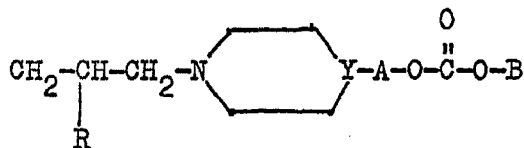
5. DE LA FENOTIAZINA;" caracterizándose por lo siguiente:

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

10.



15.



20.

en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo, alquiloilo, alquiltio, alcanilo, dialquilsulfamoilo o alcanosulfonilo, que

25.

contienen de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o trifluorometilo, R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, Y representa un átomo de carbono terciario o un átomo de nitrógeno, A representa un radical alquileo recto o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical -A<sub>1</sub>-O-A<sub>2</sub>- en el que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan radicales alquilenos que tengan por lo

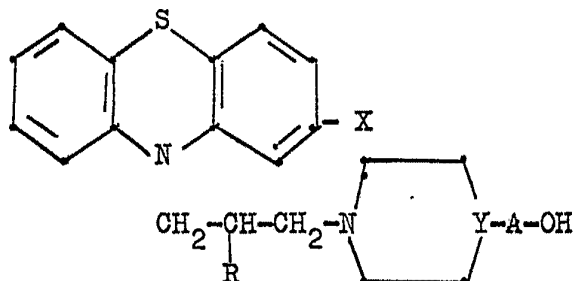
30.

menos un átomo de carbono y en total como máximo 4 átomos de carbono, y B representa un radical alquilo que contenga por lo menos 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un alcohol de fór-

23 NOV 1968

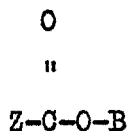
mula general

5.



10.

en la que X, R y A tienen el significado anteriormente indicado, sobre un compuesto de fórmula general:



15.

en la que B tiene el significado anteriormente indicado y Z representa un átomo de halógeno.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

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

Madrid, 3 NOV. 1968  
RHONE-POULENC. S.A.,

J. GOMEZ DE SOLA Y MOJER  
p. p. Firmado: J. GOMEZ DE SOLA Y MOJER