

385695



PATENTE DE INVENCION

EXPOSICION INTERNACIONAL	SC 3631
CLASIFICACION	
Clase 07	A61
SUBCLAS	D K

385695

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparaci3n de derivados de la dimetilsulfamoil-3 fenotiazina".

=====

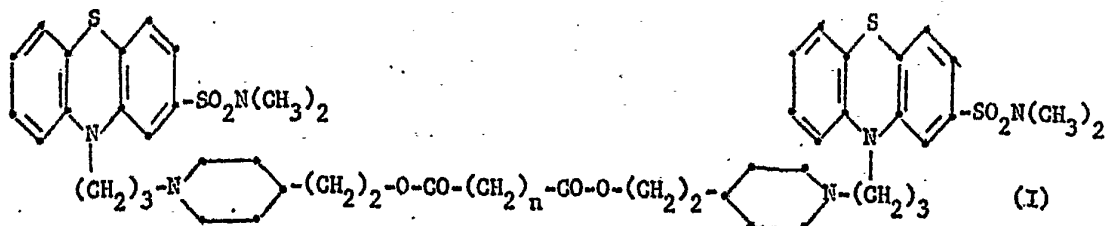
Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en 22, Avenue Montaigne, 75, Paris 8ème, Francia.

=====

La presente invenci3n se refiere a los nuevos 3steres de la dimetilsulfamoil-3 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-7-10 fenotiazina de f3rmula general:

**POOR
QUALITY**

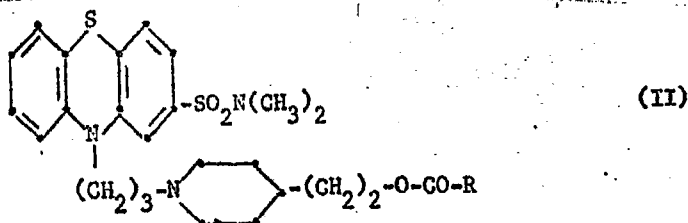
385695



en la que n representa un número entero comprendido entre 6 y 34 inclusive, así como sus sales de adición con los ácidos, su preparación y las composiciones medicinales que les contienen en estado de base.

5

Esteres de la dimetilsulfamoil-3 \square (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina de fórmula general:



10

en la que R representa un radical alquilo, alquenoilo o alquinilo que contiene al menos 4 átomos de carbono, que son activos como neurolépticos retardados, anti-eméticos retardados y tranquilizantes retardados, han constituido el objeto de la patente francesa 1.558.912.

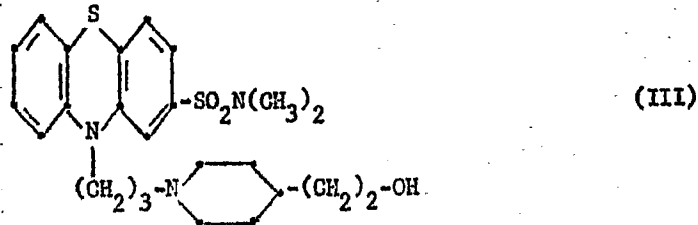
15

Se ha encontrado ahora que los nuevos productos de fórmula general (I) presentan las mismas propiedades farmacodinámicas interesantes.

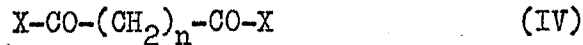
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por uno de los procedimientos siguientes:



1) Acción de un alcohol de fórmula:



sobre un producto de fórmula general:



5

en la que n se define como precedentemente y X representa un resto reactivo tal como un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical alquinoxilo inferior que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, o un resto imidazolilo.

10

Cuando el símbolo X representa un átomo de halógeno, y en particular de cloro, es ventajoso operar en el seno de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo el benceno, el tolueno o el cloroformo), a la temperatura de ebullición de este disolvente y en presencia o no de un aceptor básico mineral u orgánico.

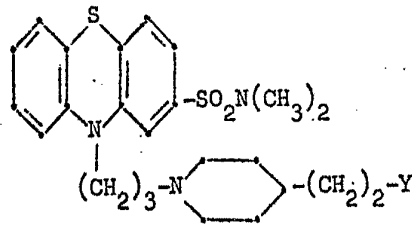
15

Cuando el símbolo X representa el radical hidroxilo, se opera generalmente en el seno de un disolvente orgánico inerte, en presencia bien de un ácido fuerte o de un ácido de Lewis, bien de ciclohexilcarbodiimida.

20

Cuando el símbolo X representa un radical alquinoxilo inferior, se opera generalmente en un disolvente orgánico inerte tal como el tolueno y se elimina el alcohol inferior formado por destilación azeotrópica.

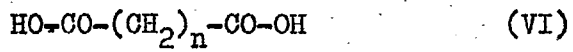
2) Acción de un compuesto de fórmula general:



(V)

en la que Y representa un resto reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico (por ejemplo un resto metanosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo) sobre una sal neutra de un ácido de fórmula general:

5



en la que n se define como precedentemente, operando en el seno de un disolvente orgánico inerte, a la temperatura de ebullición de este disolvente.

10

El alcohol de fórmula (III) puede prepararse, por ejemplo, por aplicación de los procedimientos descritos en la patente francesa 1.212.031 y su adición 73.404 y sus equivalentes extranjeras, principalmente la patente americana 3.075.976.

15

Los compuestos de fórmula general (V) pueden prepararse a partir del alcohol de fórmula (III) por aplicación de cualquier procedimiento conocido en sí que permita reemplazar un radical hidroxilo por un resto de éster reactivo tal como Y definido precedentemente.

20

Los nuevos compuestos de fórmula general (I), pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y



a continuación descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición la de que la sal sea bien definida y 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 disolventes apropiados; como disolventes orgánicos, se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

15 Los nuevos compuestos según la invención presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos como neurolépticos retardados, anti-eméticos retardados y tranquilizantes retardados. Han dado buenos resultados en los ensayos fisiológicos sobre animales a dosis comprendidas entre 0,005 y 1 mg por Kg de peso animal por
20 vía sub-cutánea o intramuscular.

Para el empleo medicinal se hace uso de los nuevos compuestos en estado de base, en solución en aceites inyectables tales como aceite de sésamo.

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

EJEMPLO 1.

30 4,75 g de dimetilsulfamoil-3 { (hidroxi-2 etil)
-4 piperidino-3 propil } -10 fenotiazina, 1,03 g de diclo-



ruro de suberoilo y 50cm³ de tolueno anhidro se calientan al reflujo durante 6 horas. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se agita durante 15 minutos en presencia de 100 cm³ de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y 80 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica decantada se lava hasta neutralidad tres veces por 300 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo (5,4 g) disuelto en 20 cm³ de acetato de etilo al reflujo se trata por 0,90 g de ácido oxálico anhidro en solución en 20 cm³ de acetato de etilo. Tras 17 horas de refrigeración a 3°C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces por 20 cm³ de acetato de etilo helado en total y se secan, bajo presión reducida (20 mm de mercurio). La suspensión en 50 cm³ de agua destilada del oxalato obtenido (5,5 g) se alcaliniza por adición de 10 cm³ de sosa 5 N agitando durante una hora. La base se extrae 3 veces con un total de 150 cm³ de cloruro de metileno; la solución orgánica se lava hasta neutralidad 3 veces con un total de 100 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo (4,5 g) disuelto en 20 cm³ de acetato de etilo al reflujo se trata por 0,75 g de ácido oxálico anhidro en solución en 20 cm³ de acetato de etilo. Tras 20 horas de refrigeración a 3°C, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces por 20 cm³ de acetato de etilo en total y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,9 g de oxalato de bis { $\left\{ \left[\text{dimetil-sulfamoi}l-3 \text{ fenotiazinil}-10 \right]-3 \text{ propil} \right] -1 \text{ piperidil}-4 \right\} -2 \text{ etiloxicarbonil} \right\} -1,6$ hexano que funde hacia 150°C.



El dicloruro de suberoilo (P.E.₂₉ = 159-161°C) puede prepararse según E.E. BLAISE y coll., Bull. Soc. Chim., (4) 5, 690 (1909).

5 La dimetilsulfamoil-3 {∟(hidroxi-2 etil)-4 piperidino7-3 propil}-10 fenotiazina de partida puede prepararse por aplicación de los procedimientos descritos en la patente francesa 1.212.031 y su primera adición 73.404, por reacción de (hidroxi-2 etil)-4 piperidina con metano-
10 sulfonato de dimetilsulfamoil-3 (hidroxi-3 propil)-10 fenotiazina.

EJEMPLO 2.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,65 g de dimetilsulfamoil-3 {∟(hidroxi-2 etil)-4 piperidino7-3 propil}-10 fenotiazina, 1,87 g de dicloruro
15 de dodecanodioilo y 60 cm³ de tolueno, se obtienen 6,9 g de oxalato de bis { {∟(dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3 propil7-1 piperidil-4}-2 etiloxicarbonil}-1,10 decano que funde hacia 165°C.

20 El dicloruro de dodecanodioilo de partida puede prepararse según C.G.OVERBERGER y coll., J. Amer. Chem. Soc., 77, 4651, (1955).

EJEMPLO 3.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 4,75 g de dimetilsulfamoil-3 {∟(hidroxi-2 etil)-4 piperidino7-3 propil}-10 fenotiazina, 1,40 g de dicloruro de
25 tridecanodioilo y 50 cm³ de tolueno, se obtienen 5,0 g de oxalato de bis { {∟(dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3 propil7-1 piperidil-4}-2 etiloxicarbonil}-1,11 undecano, que funde hacia 171°C.

30 El dicloruro de tridecanodioilo puede prepararse



por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido tridecano-
dioico.

EJEMPLO 4.

5

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de
6,65 g de dimetilsulfamoil-3 { / (hidroxi-2 etil)-4 pipe-
ridino7-3 propil }-10 fenotiazina, 2,06 g de dicloruro de
tetradecanodioilo y 60 cm³ de tolueno, se obtienen 7,1 g
de oxalato de bis { { / (dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-
10)-3 propil7-1 piperidil-4 }-2 etiloxicarbonil }-1,12 dode-
cano, que funde hacia 170°C.

10

El dicloruro de tetradecanodioilo de partida
puede prepararse por acción del cloruro de tionilo sobre
el ácido tetradecanodioico.

EJEMPLO 5.

15

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir
de 4,75 g de dimetilsulfamoil-3 { / (hidroxi-2 etil)-4
piperidino7-3 propil }-10 fenotiazina, 3,0 g de dicloruro
de hexatriacontanodioilo y 50 cm³ de tolueno, se obtienen
5,4 g de oxalato de bis { { / (dimetilsulfamoil-3 fenotia-
zinil-10)-3 propil7-1 piperidil-4 }-2 etiloxicarbonil }-1,34
tetratriacontano que funde hacia 142°C.

20

El dicloruro de hexatriacontanodioilo puede pre-
pararse por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido
hexatriacontanodioico.

25

EJEMPLO 6.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de
6,65 g de dimetilsulfamoil-3 { / (hidroxi-2 etil)-4 pipe-
ridino7-3 propil }-10 fenotiazina, 2,55 g de dicloruro de
nonadecanodioilo y 60 cm³ de tolueno, se obtienen 8,6 g
de oxalato de bis { { / (dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3

30



propil-1 piperidil-4}-2 etiloxicarbonil}-1,17 heptadecano
que funde hacia 155°C.

El dicloruro de nonadecanodioilo puede prepararse
por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido nonadecano-
dioico.

EJEMPLO 7.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de
6,65 g de dimetilsulfamoil-3 {∟(hidroxi-2 etil)-4 piperi-
ridino-7-3 propil}-10 fenotiazina, 1,67 g de dicloruro de
decanodioilo y 60cm³ de tolueno, se obtienen 3,8 g de
oxalato de bis {{∟dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3
propil-1 piperidil-4}-2 etiloxicarbonil}-1,8 octano que
funde hacia 125°C.

El dicloruro de decanodioilo puede prepararse
por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido decano-
dioico según G.R. FORDYCE y coll., J. Amer. Chem. Soc.,
55, 3369, (1933).

EJEMPLO 8.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de
6,65 g de dimetilsulfamoil-3 {∟(hidroxi-2 etil)-4 piperi-
dino-7-3 propil}-10 fenotiazina, 2,45 g de dicloruro de
octadecanodioilo y 60 cm³ de tolueno, se obtienen 9,3 g de
oxalato de bis {{∟(dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3
propil-1 piperidil-4}-2 etiloxicarbonil}-1,16 hexadecano
que funde hacia 138°C.

El dicloruro de octadecanodioilo puede prepararse
por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido octadecano-
dioico.

EJEMPLO 9.

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de



5

6,65 g de dimetilsulfamoil-3 { [(hidroxi-2 etil)-4 piperidino] -3 propil } -10 fenotiazina, 2,26 g de dicloruro de hexadecanodioilo y 60 cm³ de tolueno, se obtienen 9,2 g de oxalato de bis { { [(dimetilsulfamoil-3 fenotiazinil-10)-3 propil] -1 piperidil-4 } -2 etiloxicarbonil } -1,14 tetradecano que funde hacia 131°C.

El dicloruro de hexadecanodioilo puede prepararse por acción del cloruro de tionilo sobre el ácido hexadecano-dioico.

10

N O T A

15

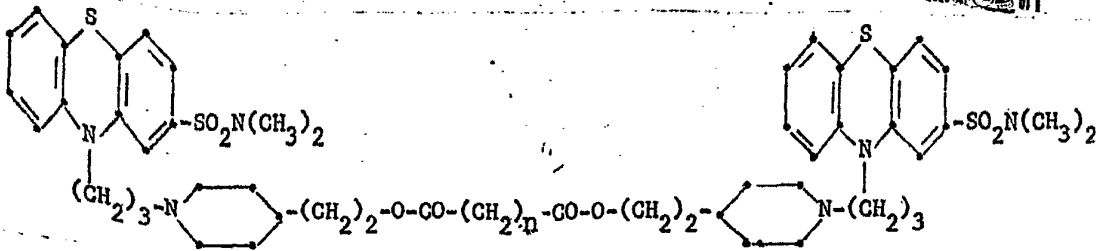
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a la solicitud de patente presentada en Francia bajo el nº 69-39.763 de 19 de noviembre de 1969, acogiéndose por lo 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 preparación de derivados de la dimetilsulfamoil-3 fenotiazina"; caracterizándose por lo siguiente:

20

25

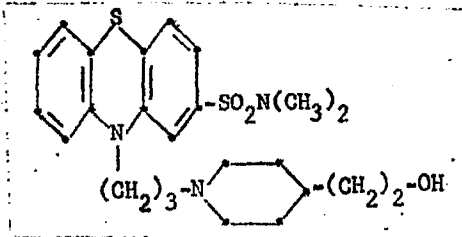
1º.- Procedimiento para la preparación de derivados de la dimetilsulfamoil-3 fenotiazina, de fórmula general:



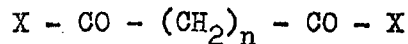


en la cual n representa un número entero comprendido entre 6 y 34 inclusive y sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque

se hace reaccionar el alcohol de fórmula:



5 sobre un producto de fórmula general:



en la cual n se define como precedentemente y X representa un resto reactivo.

10

2º.- "Procedimiento para la preparación de derivados de la dimetilsulfamoyl-3 fenotiazina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 NOV. 1970

RHONE-POULENC, S.A.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
c.c. Firmado: F. Hernández Ruiz