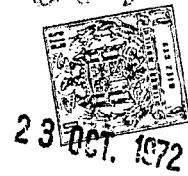


PATENTE DE INVENCION: 867
SC. 3941/I.

Int. Cl.: C07C

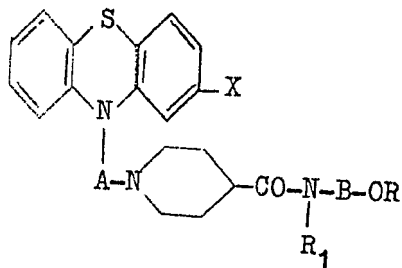


Memoria Descriptiva 407867
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
LA FENOTIAZINA.

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

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiazina de fórmula general:





y a las composiciones medicinales que les contienen.

En la fórmula general (I),

X representa un radical metilsulfonilo o un radical dimetil-sulfamoilo,

5. A representa un radical $-(CH_2)_3-$ ó $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R representa un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 4 a 16 átomos de carbono, o alquenoilo cuya parte alqueni-

10. lo contiene de 4 a 16 átomos de carbono,

y B representa un radical alquilenno recto o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono.

Según la invención, los productos de fórmula general (I), pueden prepararse por acción de un producto de fórmula general (I), en la que R representa un átomo de hidrógeno, estando definidos los restantes símbolos como precedentemente, sobre un producto de fórmula general:

15.



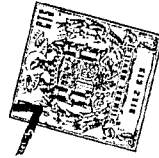
en la que R_4 representa un radical alquilo o alqueniilo que contenga de 4 a 16 átomos de carbono y Z representa un resto reactivo tal como un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical alquilo inferior que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, un resto imidazolilo o un resto alcanilo inferior que puede ser en particular tal que el compuesto $R_4 - CO - Z$

20.

represente el anhídrido de ácido de fórmula $R_4-CO-O-CO-R_4$.

25.

Cuando el símbolo Z 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.

5.

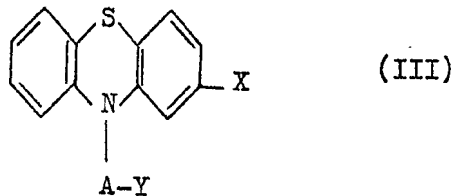
Cuando el símbolo Z representa el radical hidroxilo, se opera generalmente en el seno de un disolvente orgánico inerte, en presencia bien de un ácido fuerte o de un ácido de Lewis, bien de dicitclohexilcarbodiimida.

10.

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

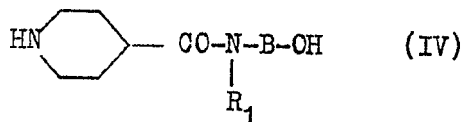
15.

Los productos de fórmula general (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno, estando definidos los restantes símbolos como precedentemente, puede prepararse por acción de un derivado de la fenotiazina de fórmula general:



en la que X y A se definen como precedentemente e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico, sobre una piperidina de fórmula general:

20.



en la que R₁ y B se definen como precedentemente.



5. Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida en presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato sódico y a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

El derivado de la fenotiazina de fórmula general (III) puede prepararse según el procedimiento descrito en la patente alemana 1.092.476.

10. El derivado de la piperidina de fórmula general (IV) puede prepararse según el procedimiento que está descrito en la patente inglesa 932.487.

15. 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 esté bien definida y que sea fácilmente cristalizable).

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

25. 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.

30. Los nuevos productos de fórmula general (I) así como sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacodinámicas interesantes: son particularmente acti-



407867

vos como anti-eméticos.

5. Los productos de fórmula general (I) en la que R representa un radical alcanilo o alquenoilo presentan una larga duración de acción como consecuencia de la hidrólisis lenta y progresiva que libera el alcohol. Han dado buenos resultados en los ensayos fisiológicos sobre animales a dosis de 0,1 a 2 mg/kg de peso animal por vía sub-cutánea o intramuscular.

10. De un interés particular son los productos de fórmula general (I) en la que X representa un radical metilsulfonilo o dimetilsulfamoilo, A representa el radical $-(CH_2)_3-$, B representa el radical $-(CH_2)_2-$, R₁ representa un átomo de hidrógeno y R representa un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 4 a 16 átomos de carbono o alquenoilo cuya parte alquenoilo contiene de 4 a 16 átomos de carbono.

15. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, y en los que la nomenclatura utilizada es la de Beilstein, muestran como la invención puede ser puesta en práctica.

Ejemplo 1

20. 7,8 g de metilsulfonil-3 $\left[\right]$ (hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina, 2,4 g de cloruro de heptanoilo y 130 cm³ de tolueno anhidro se calientan al reflujo durante 7 horas. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se agita durante 15 minutos en presencia de 100 cm³ de agua destilada y 50 cm³ de solución acuosa de carbonato sódico al 10 %. La solución orgánica decantada se lava hasta neutralización 3 veces por 300 cm³ en total de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo

25.

30.

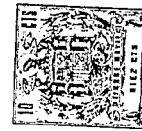


407867

presión reducida (30 mm de mercurio).

El residuo (9,9 g) se cromatografía sobre 200 g de alúmina neutra y eluyendo por una mezcla de acetato de etilciclohexano (1-9 en volúmenes).

5. Los eluatos se evaporan bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El residuo (5,8 g) se recristaliza en 60 cm³ de éter de petróleo (P.E. = 40-65°C) al reflujo. Tras 20 horas de refrigeración, los cristales formados se escurren, se lavan dos veces con un total de 10 cm³ de éter de petróleo (P.E. = 40-65°C) y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,2 g de metilsulfonil-3 \square (heptanoiloxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina que funde hacia 92°C.
10. El cloruro de heptanoilo de partida (P.E.₂₅ = 87-88°C) puede prepararse según M. SULZBACHER y coll., J. Org. Chem., 13, 303 (1948).
15. La metilsulfonil-3 \square (hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina de partida puede prepararse como sigue:
 20. 58 g de metilsulfonil-3 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, 27,7 g de hidroxietilcarbamoil-4 piperidina, 54 g de bicarbonato sódico y 700 cm³ de dimetilformamida se calientan a 110°C durante 6 horas. La mezcla se concentra por destilación de 600 cm³ de dimetilformamida bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El residuo de destilación se recoge por 500 cm³ de agua destilada y 200 cm³ de cloruro de metileno. La solución clorometilénica se extrae 3 veces con un total de 300 cm³ de ácido metanosulfónico N; la solución acuosa obtenida se alcaliniza por adición de 31 cm³ de lejía de sosa 10 N y el producto que sobrenada se extrae 3
- 25.
- 30.



- veces con un total de 300 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava hasta neutralidad 4 veces con un total de 200 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio).
5. El residuo (80 g) se recristaliza en 160 cm³ de acetonitrilo al reflujo. Tras 17 horas de refrigeración a 4°C, los cristales formados se escurren y se lavan tres veces por 90 cm³ en total de acetonitrilo helado y se secan a 40°C bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 61,4 g de metilsulfonil-3 [(hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde hacia 152°C.
10. La metilsulfonil-3 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina (P.F. = 128°C) puede prepararse según la patente alemana 1.092.476.
15. La hidroxietilcarbamoil-4 piperidina (P.F. = 129°C) puede prepararse por hidrogenación catalítica en presencia de rutenio sobre negro de la hidroxietilcarbamoil-4 piperidina según la patente inglesa 932.487.
20. Ejemplo 2
Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 7,8 g de metilsulfonil-3 [(hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina, 4,5 g de cloruro de palmitoilo y 130 cm³ de tolueno, se obtienen 5,3 g de metilsulfonil-3 [(hexadecanoiloxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde hacia 98°C.
25. El cloruro de palmitoilo de partida (P.E._{0,2} = 157-159°C) puede prepararse según W.G. ROSE, J. Am. Chem. Soc., 69, 1384 (1947).



Ejemplo 3

407867

5. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 7,8 g de metilsulfonil-3 \angle (hidroxiethylcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina, 3,3 g de cloruro de undecano-10 oilo y 130 cm³ de tolueno, se obtienen 4,3 g de metilsulfonil-3 { \angle (undeceno-10 oilo) oxietilcarbamoil-4 piperidino-3 propil}-10 fenotiazina que funde hacia 80°C.

10. El cloruro de undeceno-10 oilo de partida (P.E. = 74-75°C) puede prepararse según J. ENGLISH y coll., J. Am. Chem. Soc., 67 1413 (1945).

Ejemplo 4

15. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 7,35 g de metilsulfonil-3 \angle (hidroxiethylcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina, 2,7 g de cloruro de dimetil-2,2 heptanoilo y 150 cm³ de tolueno, se obtienen 5,33 g de metilsulfonil-3 { \angle (dimetil-2',2' heptanoiloxi-2 etil) carbamoil-4 piperidino-3 propil}-10 fenotiazina que funde a 113°C.

20. El cloruro de dimetil-2,2-heptanoilo (P.E.₁₀ = 71,5°C) puede prepararse según M. NURAYA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 186 (1958).

Ejemplo 5

25. 5,4 g de dimetilsulfamoil-3 \angle (hidroxiethylcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina, 3,1 g de cloruro de palmitoilo y 100 cm³ de tolueno se calientan al reflujo durante 7 horas. Tras tratamiento del medio reaccional como en el ejemplo 1, la base oleaginoso (5,6 g) disuelta en 20 cm³ de acetato de etilo al reflujo se trata por 0,61 g de ácido oxálico en solución en 6 cm³ de acetato de etilo al reflujo.

30. Tras 20 horas de refrigeración a 4°C, los cristales formados



se escurren, se lavan tres veces por 15 cm³ en total de acetato de etilo helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio).

5. Se obtienen 4,8 g de oxalato de dimetilsulfamoil-3 [hexadecanoiloxietilcarbamoil-4 piperidino-3 propil]-10 fenotiazina que funde hacia 144°C.

La dimetilsulfamoil-3 [(hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina de partida puede obtenerse como sigue:

10. 7,6 g de dimetilsulfamoil-3 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, 3,4 g de hidroxietilcarbamoil-4 piperidina, 6,7 g de bicarbonato sódico y 100 cm³ de dimetilformamida se calientan 5 horas a 110°C. Tras tratamiento del medio reaccional como en el ejemplo 1, la base oleaginoso (9,1 g) disuelta en 40 cm³ de etanol al reflujo se trata por 1,58 g de ácido oxálico en solución en 10 cm³ de etanol al reflujo. Tras 20 horas de refrigeración a 4°C, los cristales formados se escurren, se lavan tres veces por 20 cm³ en total de etanol helado y se secan bajo presión reducida (20 mm de mercurio).
15. Se obtienen 8,4 g de oxalato de dimetilsulfamoil-3 [(hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde hacia 164°C.

Ejemplo 6

25. Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 6,0 g de dimetilsulfamoil-3 [(hidroxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina, 1,72 g de cloruro de heptanilo y 100 cm³ de tolueno, se obtienen 3,4 g de oxalato de dimetilsulfamoil-3 [(heptanoiloxietilcarbamoil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 136°C.

Handwritten signature or initials.

Ejemplo 7

5. Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 5,21 g de dimetilsulfamoil-3 $\left[\right]$ (hidroxiethylcarbamoil-4 piperidino)-3 propil-7-10 fenotiazina, 2,18 g de cloruro de undeceno-10 oil y 100 cm³ de tolueno, se obtienen 4,3 g de oxalato de dimetilsulfamoil-3 { $\left[\right]$ (undeceno-10 oil) oxietilcarbamoil-4 piperidino-7-3 propil }-10 fenotiazina que funde hacia 135°C.

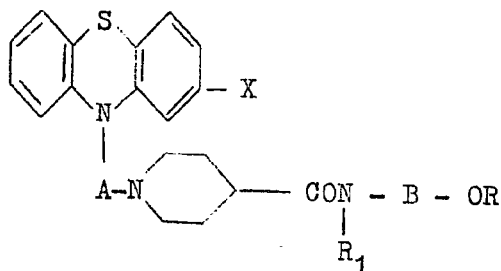
N O T A

=====

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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
15. Francia con el nº 71 26709 de 21 de julio de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA; caracterizándose por
20. lo siguiente:

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

25.





407867

en la que:

X representa un radical metilsulfonilo o un radical dimetil-sulfamoilo,

A representa un radical $-(CH_2)_3-6-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$,

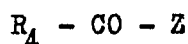
5. R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R representa un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 4 a 16 átomos de carbono, alquenoilo cuya parte alquenoilo contiene de 4 a 16 átomos de carbono,

10. y B representa un radical alquileo recto o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono,

así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una fenotiazina de fórmula general (I) para la cual R representa un átomo de hidrógeno con un producto de fórmula general:

15.



en la que R_4 representa un radical alquilo o alquenoilo que contiene de 4 a 16 átomos de carbono y Z representa un resto reactivo tal como un átomo de halógeno, el radical hidroxilo,

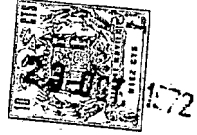
20. un radical alquilo oxilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un resto imidazolilo o un resto alcanilo oxilo

que puede ser tal que el compuesto R_4-CO-Z represente el anhídrido del ácido $R_4-CO-O-CO-R_4$; y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición

25. con un ácido.

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

407867



Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

23 OCT. 1972

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

I. GOMEZ ACEBO Y MODEC

p. p. Firmador L. García Fernández

pg