

420330

21 DIC. 1973

P.- 55.823

1/525/1/E

- 8 MAR. 1977

CONCEDIDA
Memoria descriptiva

Int. Cl.: CO7D/A61K

para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION

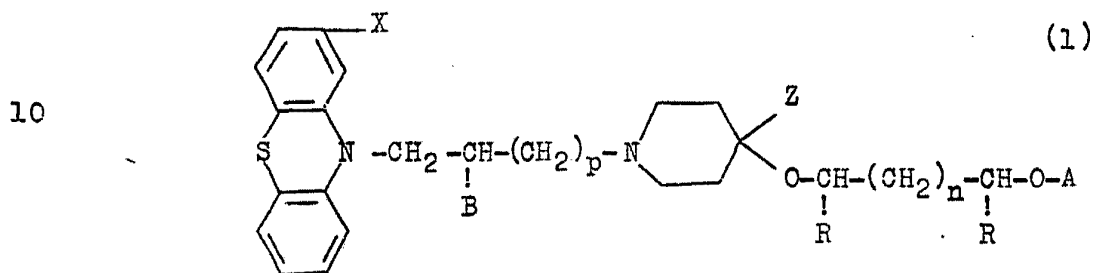
a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia.

por: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL Nº 412.585, SOLICITADA EL 13 DE MARZO DE 1.973,
POR: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
(ALCOXI-4-ALCOHIL-4-PIPERIDINO-ALCOHIL)-10-FENOTIAZI-
NAS" (Clase Internacional CO7d)

En la solicitud de patente española núm. 412.585, presentada el 13 de marzo de 1973, se ha descrito un procedimiento de preparación de nuevos derivados de (alooxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas y de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula 1:

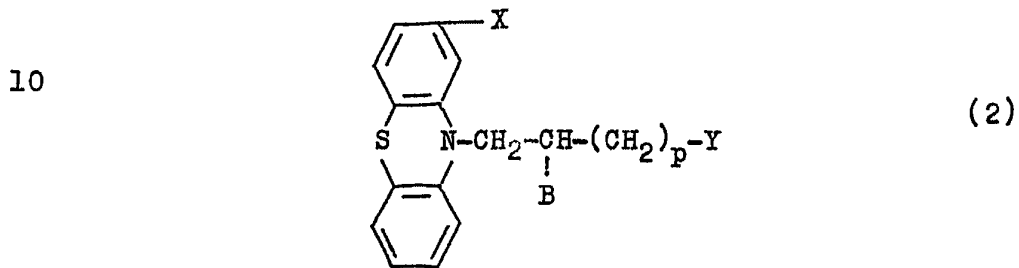


15 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B y R, idénticos o diferentes, representen un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, Z representa un radical alcoholo, lineal o ramificado, que contiene como máximo 10 átomos de carbono, p representa los valores 0 ó 1, n representa los valores 0, 1 ó 2, y A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-COR_1$, en el que R_1 represente un radical poli(metoxi-fenilo) o un radical alcoholo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede contener un enlace doble o un radical oxi ($-O-$), o A representa un radical $-COOR_2$ en el que R_2 representa un

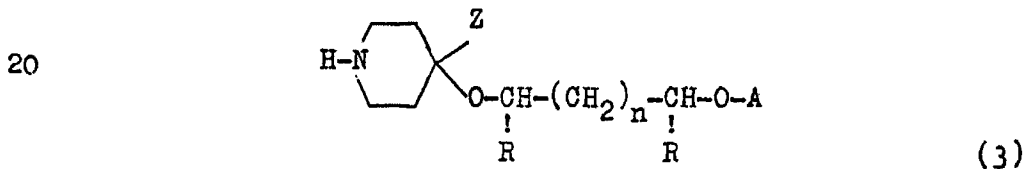
25
12.12.73

radical alcohilo lineal que contiene como máximo 15 átomos de carbono.

El procedimiento de preparación de los derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas definidos por la fórmula 1 arriba indicada, así como sus sales, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una halógeno-alcohol-10-fenotiazina de fórmula 2:



15 en la que X, B y p tienen el significado ya indicado e Y representa un átomo de cloro o de bromo con un derivado de la piperidina de fórmula 3:



en la que A, Z, R y n tienen el significado ya indicado, y por el hecho de que:

25 a) o bien se aísla el producto de fórmula 1 obtenido, y, si

12.12.73

se desea, se hace reaccionar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo;

b) o bien, con la condición de haber preparado un producto de fórmula 1 en la cual A representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar dicho producto:

5 - o bien con un cloruro de ácido de fórmula $Cl-CO-R_1$, en la que R_1 tiene el significado ya indicado, después de lo cual se aísla el producto de fórmula 1 en la que A representa un radical $-COR_1$, así obtenido, y, si se desea, se hace reaccionar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo;

10 - o bien con un cloroformiato de alcohol de fórmula $Cl-COOR_2$, en la que R_2 tiene el significado ya indicado, después de lo cual se aísla el producto de fórmula 1, en la que A representa un radical $-COOR_2$, así obtenido, y si se desea, se hace reaccionar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

15 En condiciones preferentes de realización de la invención, el procedimiento de preparación arriba descrito se realiza de la manera siguiente:

20 a) A una solución del producto de fórmula 2 en un disolvente orgánico inerte, se añade una cantidad equimolecular de una base orgánica que puede desempeñar el papel de aceptor de hidrácido, tal como la trietilemina, después de lo cual se añade una cantidad equimolecular del producto de fórmula 3.

25
12.12.73

Además, es particularmente ventajoso, sobre todo cuando Y representa un átomo de cloro, operar en presencia de una cantidad equimolecular de yoduro de sodio. Se mantiene la mezcla obtenida a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del medio de reacción durante un período de tiempo comprendido entre diez horas y cien horas. Al final de la reacción, se elimina por filtración la sal de trietilamina formada y se aísla del filtrado el compuesto de fórmula 1.

5
10 b) La reacción del producto de fórmula 1 en la cual A representa un átomo de hidrógeno con el cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R_1 o con el cloroformiato de alcohol de fórmula Cl-COO-R_2 se realiza de modo preferente a la temperatura ambiente, en un disolvente tal como el benceno y en presencia de una base orgánica tal como la trietilamina, susceptible de combinarse con el ácido clorhídrico formado en el curso de la reacción.

15
20 c) Los productos de fórmula 1 presentan un carácter básico y, de acuerdo con la invención, sus sales de adición con los ácidos se pueden preparar por acción de los ácidos minerales u orgánicos correspondientes sobre estos productos de fórmula 1, operando con preferencia en un disolvente. Se eligen ventajosamente disolventes anhidros tales como el benceno, el éter etílico, el etanol y la acetona.
25 Las sales se pueden preparar sin aislar las bases corres-

12.12.73

pendientes.

5 d) Las sales de adición con los ácidos pueden ser, por ejemplo, sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, alcano-sulfónicos y arilsulfónicos.

10 Los derivados de fórmula 1 y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas notables; están dotados particularmente de propiedades neurolépticas, antihistamínicas, analgésicas y espasmolíticas.

15 Los derivados de la piperidina de fórmula 3 en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-COR_1$ necesarios para la preparación de los productos de fórmula 1, se describen en la solicitud de patente española núm. 412.584, presentada el 13 de marzo de 1973.

La presente invención tiene por objeto ilustrar por nuevos ejemplos el procedimiento descrito en la solicitud de patente española núm. 412.585.

20 Así pues, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación

- de la { [(decanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina,

25 - de la { [(metil-2-heptanoiloxi)-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina, y

12.12.73

- de la $\{ \text{[(hexadecanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina,
así como de sus sales, procedimiento caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina con el (metil-4-piperidil-4-oxi-2-etanol para obtener la $\{ \text{[(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R_3 en la que $-\text{CO-R}_3$ representa un radical decanoflo, metil-2 heptanoilo o hexadecanoilo y, si se desea, se hace reaccionar, sobre el producto obtenido, un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

Además de ello, la presente invención tiene por objeto, como variante, un procedimiento de preparación del maleato ácido de $\{ \text{[(hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, y de la $\{ \text{[(decanoiloxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, procedimiento caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina con el (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol para obtener la $\{ \text{(hidroxi-2 etoxi)-4-etil-4-piperidino} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace reaccionar,

bien sea con ácido maleico para obtener el maleato ácido de $\{ \text{[(hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]} \text{-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina,

bien sea con el cloruro del ácido decanoico para obtener la $\{ \text{[(decanoiloxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]-3-propil} \} -10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$.

5 Las condiciones preferentes de realización del procedimiento de preparación de los derivados anteriormente citados, son idénticas a las que se indican en la solicitud de patente española núm. 412.585.

10 Los derivados y las sales farmacéuticamente aceptables que constituyen objeto del procedimiento de la invención, están dotados de propiedades farmacológicas muy interesantes; poseen en particular notables propiedades neurolépticas, prolongadas en el tiempo.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

15 Ejemplo 1. $\{ \text{[(Decanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \} -10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$:

Etapa A: $\{ \text{[(Hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \} -10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$:

20 Se disuelven 18,7 g de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 50 cm³ de metiletilcetona. Se añaden a esta solución 8,12 g de yoduro de sodio, 5,5 g de trietilamina, y después 8,7 g de (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en solución en 50 cm³ de metiletilcetona.

25 Se calienta a reflujo durante veinte horas. Después de enfriar, se elimina por filtración con succión la fase sólida y se evapora a presión reducida en filtrado recogido. Se toma de nuevo el residuo con cloruro de meti-

12.12.73

lento, se lava la solución orgánica obtenida con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Se seca y se concentra a vacío. Se obtienen 20 g de $\{[(\text{hidroxi-2-etoxi})-4\text{-metil-4-piperidino}]/-3\text{-propil}\}-10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$ que se utiliza sin otra purificación en la etapa siguiente.

Etapa B: $\{[(\text{Decanoiloxi-2-etoxi})-4\text{-metil-4-piperidino}]/-3\text{-propil}\}-10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$:

Se disuelven 9,3 g de $\{[(\text{hidroxi-2-etoxi})-4\text{-metil-4-piperidino}]/-3\text{-propil}\}-10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$ en 50 cm³ de benceno anhidro que contiene 2,2 g de trietilamina.

Se enfría la solución obtenida a +10°C y se añade gota a gota una solución de 4,2 g de cloruro del ácido decanoico en 20 cm³ de benceno anhidro. Se agita la mezcla obtenida durante veinte horas a la temperatura ambiente. Después de lavado con agua de la solución bencénica, y posterior agitación de esta última durante cuatro horas en presencia de 100 cm³ de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se decanta la fase orgánica y se concentra. Se obtienen 11,6 g de un producto bruto aceitoso que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-trietilamina (99-1). Después de la eliminación del disolvente, se obtienen 7 g de $\{[(\text{decanoiloxi-2-etoxi})-4\text{-metil-4-piperidino}]/-3\text{-propil}\}-10\text{-trifluorometil-2-fenotiazina}$ en forma de un aceite de color amarillo.

12.12.73

Análisis: $C_{34}H_{47}F_3N_2O_3S$

Calculado: C% 65,78 H% 7,63 F% 9,18 N% 4,51 S% 5,17

Encontrado: 66,0 7,7 9,3 4,4 5,3

Ejemplo 2. {[(Metil-2-heptanoiloxi]-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

5
Se disuelven 6,05 g de {[(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 50 cm³ de benceno anhidro que contiene 1,7 g de trietilamina. Se añade, gota a gota, a +10°C, una solución de 2,7 g de cloruro del ácido metil-2 heptanoico en 10 cm³ de benceno anhidro y luego se agita la mezcla obtenida durante veinte horas a la temperatura ambiente. Después de lavado con agua de la solución bencénica, se agita esta última durante cuatro horas en presencia de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se decanta la fase orgánica, y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice el producto aceitoso obtenido eluyéndolo con la mezcla ciclohexano-trietilamina (99-1). Se obtienen 6,5 g de {[(metil-2-heptanoiloxi]-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de un aceite de color amarillo.

Análisis: $C_{32}H_{43}F_3N_2O_3S$

Calculado: C% 64,84 H% 7,31 N% 4,73 F% 9,61 S% 5,41

Encontrado: 65,1 7,5 4,5 9,7 5,3

Ejemplo 3. {[(Hexadecanoiloxi)-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

25
12.12.73

Se disuelven 5 g de $\{ \{ (\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-metil-4-piperidino}\}\text{-3-propil}\}\text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ en 50 cm³ de benceno anhidro que contienen 1,2 g de trietilamina. Se añade, gota a gota a +10°C, una solución de 3,3 g de cloruro del ácido hexadecanoico en 20 cm³ de benceno anhidro y luego se agita la mezcla obtenida durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después de lavado con agua de la solución bencénica, se agita esta última durante cuatro horas en presencia de 100 cm³ de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se decanta la fase orgánica, y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice el producto aceitoso obtenido eluyendo con la mezcla benceno-trietilamina (98-2). Se obtienen 6,4 g de $\{ \{ (\text{hexadecanoiloxi-2-etoxi})\text{-4-metil-4-piperidino}\}\text{-3-propil}\}\text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ en forma de un aceite de color amarillo.

Análisis: C₄₀H₅₉F₃N₂O₃S

Calculado: C% 68,15 H% 8,44 F% 8,08 N% 3,97 S% 4,55

Encontrado: 67,8 8,7 8,2 3,6 4,8

20 Ejemplo 4: Maleato ácido de $\{ \{ (\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-etil-4-piperidino}\}\text{-3-propil}\}\text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$

Se añade, con agitación y a la temperatura ambiente, una solución de 1,10 g de ácido maleico en 50 ml de acetato de etilo a una solución de 4,8 g de $\{ \{ (\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-etil-4-piperidino}\}\text{-3-propil}\}\text{-10-trifluorometil-}$

25
12.12.73

-2-fenotiazina (preparada según el procedimiento que figura en el ejemplo 3 de la solicitud de patente española núm. 412.585) en 50 ml de acetato de etilo.

Se añaden a continuación 200 ml de éter anhidro y se deja en reposo durante tres horas. Se recoge el precipitado y se lava con éter. Se obtienen, después de secar, 4,6 g de maleato ácido de {/(hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino/}-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de cristales blancos, que funden a 95°C.

Análisis: $C_{29}H_{35}F_3N_2O_6S$

Calculado: C% 58,28 H% 5,91 F% 9,55 N% 4,70 S% 5,37

Encontrado: 58,0 5,9 9,9 4,4 5,5

Ejemplo 5: {/(Decanoiloxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino/-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 7,2 g de {/(hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino/}-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 100 ml de benceno anhidro que contienen 2 g de trietilamina.

Se enfría la solución a +10°C y se añade gota a gota una solución de 3,5 g de cloruro del ácido decanoico en 20 ml de benceno anhidro. Se agita la mezcla obtenida durante aproximadamente veinticuatro horas a la temperatura ambiente. Se lava la fase bencénica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego con agua.

Se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disol-

12.12.73

5 vente a presión reducida. Se purifica el producto acei-
toso obtenido por cromatografía sobre gel de sílice elu-
yendo con etanol, y se obtienen 4 g de {[(decanoiloxi-2-
-etoxi)-4-etil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-
-2-fenotiazina en forma de un producto aceitoso amarillo.

Análisis: C₃₅H₄₉F₃N₂O₃S

Calculado: C% 66,22 H% 7,78 F% 8,98 N% 4,41 S% 5,05

Encontrado: 66,1 7,9 8,7 4,6 5,3

10 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Francia, el 9 de Noviembre de 1972, bajo
el Nº 72-39673 (parcial), se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

15

REIVINDICACIONES

=====

20 Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de la presente solici-
tud de Certificado de Adición en España, son los siguien-
tes:

25 1ª Mejoras introducidas en el objeto de la
patente principal nº 412.585 solicitada el 13 de Marzo
de 1973 por: "Un procedimiento de preparación de deriva-

dos de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas" según las cuales para la preparación de la $\{ \text{[decanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, de la $\{ \text{[metil-2-heptanoiloxi]-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, y de la $\{ \text{[hexadecanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, así como de sus sales, dichas mejoras comprenden hacer reaccionar la (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina con el (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol para obtener la $\{ \text{[hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R_3 en la que $-\text{CO-R}_3$ representa un radical decanoilo, metil-2-heptanoilo o hexadecanoilo y, si se desea, se hace reaccionar, sobre el producto obtenido, un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

2ª.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación del maleato ácido de $\{ \text{[hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, y de la $\{ \text{[decanoiloxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina, caracterizadas porque se hace reaccionar la (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina con el (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol para obtener la $\{ \text{[hidroxi-2-etoxi-4-$

-etil-4-piperidino/7-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina, que se hace reaccionar, bien sea con ácido maleico para obtener el maleato ácido de {(hidroxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino/7-3-propil}-10 trifluorometil-2-fenotiazina, bien sea con el cloruro del ácido decanoico para obtener la {(decanoiloxi-2-etoxi)-4-etil-4-piperidino/7-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina.

5

10

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 412.585, solicitada el 13 de Marzo de 1.973, por: procedimiento de preparación de derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas.

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

15

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

Madrid,

21 DIC 1973

P. A. Alberto de Elizaburu
for [unclear]

12.12.73
AMF