

P.- 59.307

n/nº 1621E

**433957**

**20 ENE. 1975**

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl.:	C07D 417/06 // A.611931/54
-----------	----------------------------

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad Sociedad anónima francesa

establecida en 35, Bd des Invalides, 75007 París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS FENOTIAZINAS"

(Clase Internacional C07d)

**CONCEDIDA**

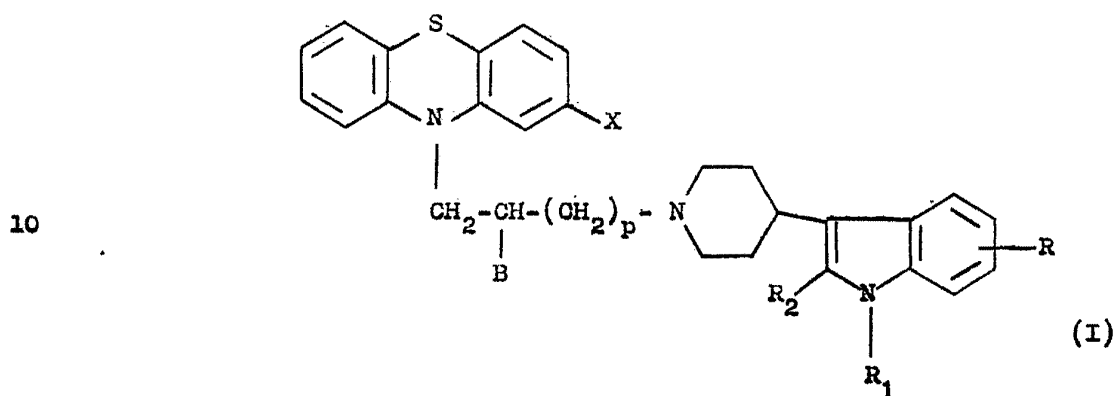
3.1.75

**-4 JUN. 1976**

- 1 -

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas fenotiazinas, así como de sus sales de adición con los ácidos, respondiendo dichas fenotiazinas a la fórmula I:

5



15

en la que X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono, p puede tomar los valores 0 ó 1. R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene como máximo 3 átomos de carbono, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono.

20

25

En la fórmula I y en lo que sigue, el término radical alcohilo que contiene como máximo 3 átomos de car

3.1.75

bono designa, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo, y el término alcoxi que contiene como máximo 3 átomos de carbono designa, por ejemplo, un radical metoxi o etoxi.

5 Las sales de adición con los ácidos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos y arilsulfónicos.

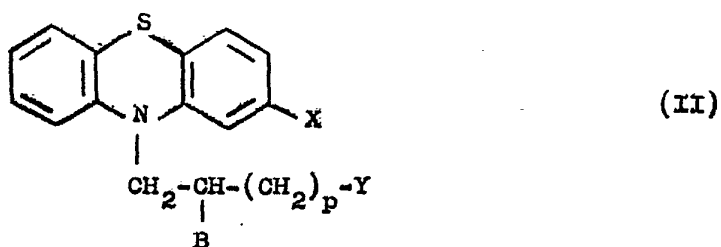
10 Entre los compuestos de la fórmula I y sus sales, se pueden citar en particular: - los compuestos que responden a la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos, estando caracterizados dichos compuestos por el hecho de que en dicha fórmula I, X representa un radical trifluorometilo, B representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, p es igual a 1, y R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados; - y los compuestos que responden a la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizándose dichos compuestos por el hecho de que en dicha fórmula I, X representa un radical trifluorometilo, B y R<sub>1</sub> representan un átomo de hidrógeno, p es igual a 1, y R y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados.

20 Entre los compuestos de la fórmula I y sus sales, se incluyen más particularmente:

25  
3.1.75

- La 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(10"-fenotiazinil)propil/piperidina y su clorhidrato.
- La 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina y su clorhidrato.
- 5 - La 4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)1- $\delta$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina y su clorhidrato.
- La 4-(3'-indolil)-1- $\beta$ -metil- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina y su clorhidrato.

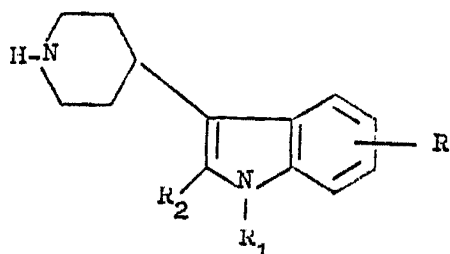
El procedimiento de preparación de las nuevas fenotiazinas, definidas por la fórmula I anterior, así como de sus sales, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una halogeno-alcohol-10-fenotiazina de la fórmula II:



20 en la que Y representa un átomo de cloro o de bromo y X, B y p tienen los significados ya indicados, con un derivado del indol de la fórmula III:

25

3.1.75



5

en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado ya indicado, para obtener un compuesto de la fórmula I en la que X, B, p, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados y por el  
 10 hecho de que, si se desea, se hace reaccionar sobre dicho compuesto un ácido para formar la sal del mismo.

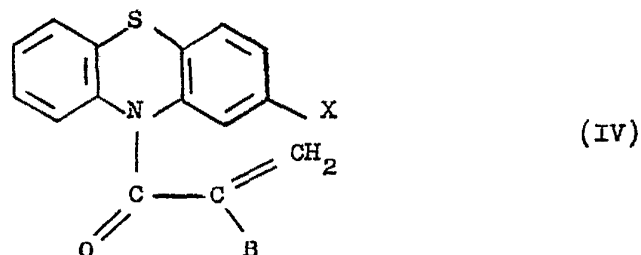
En las condiciones preferentes de utilización del procedimiento de preparación descrito arriba, se hace reaccionar una halogeno-alcohol-10-fenotiazina de la fórmula II con un derivado del indol de la fórmula III en el  
 15 seno de un disolvente orgánico inerte tal como el alcohol amílico o la metiletilcetona, en presencia de un agente alcalino tal como el carbonato de sodio, el carbonato de potasio o la trietilamina, susceptible de combinarse con  
 20 el hidrácido formado en el curso de la reacción.

La invención tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento de preparación de las nuevas fenotiazinas definidas por la fórmula I en la que p es  
 25 igual a 1, X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, así como de sus sales, caracterizándose dicha va-

3.1.75

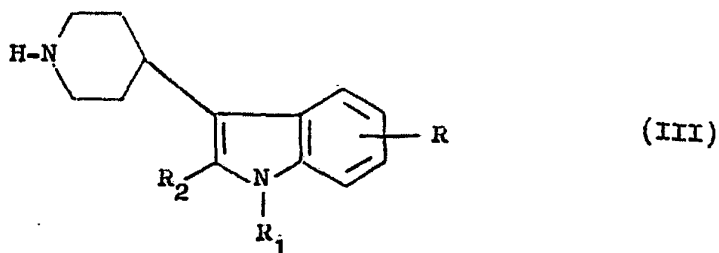
riante por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV:

5



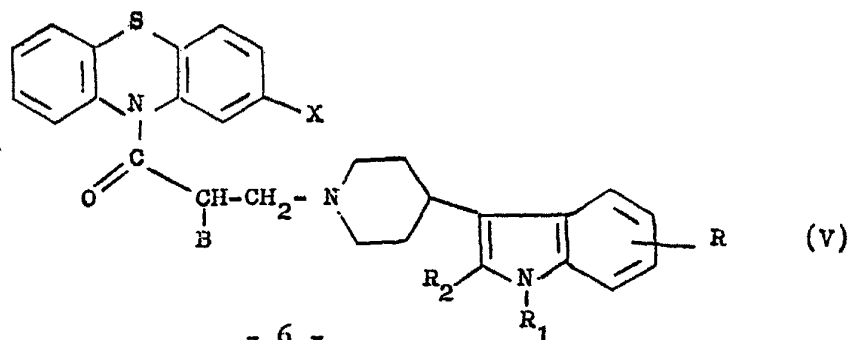
10 en la que X y B tienen la significación ya indicada con un derivado del indol de la fórmula III:

15



20 en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, para obtener un compuesto de la fórmula V:

25



3.1.75

en la que X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, después de lo cual se reduce éste último por acción del hidruro doble de litio y aluminio y por acción de cloruro de aluminio en el seno de un disolvente orgánico anhidro para obtener un compuesto de la fórmula I en la que p es igual a 1 y X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, y por el hecho de que, si se desea, se hace reaccionar sobre dicho compuesto un ácido para formar la sal del mismo.

En las condiciones preferentes de utilización de la variante del procedimiento de preparación arriba descrito,

- a) el compuesto de la fórmula IV reacciona con un derivado del indol de fórmula III en el seno de un disolvente orgánico anhidro tal como el tetrahidrofurano, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción,
- b) la reducción del compuesto de la fórmula V se efectúa en el seno de tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C.

Las nuevas fenotiazinas de la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos poseen propiedades farmacológicas muy interesantes cuya cinética de acción es diferida y prolongada en el tiempo.

Manifiestan en particular, propiedades neurolépticas notables acompañadas o no de propiedades antiligtamínicas.

De acuerdo con la naturaleza del producto, la vía de administración y el ensayo empleado, el retraso en la aparición del efecto es más o menos precoz (en general unas cuantas horas) y la duración del efecto es más o menos prolongada (varias horas, días o incluso semanas).

5

Debido a sus propiedades, las nuevas fenotiazinas de la fórmula I, así como sus sales de adición con los ácidos, farmacéuticamente aceptables, constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, en particular en el tratamiento de las psicosis crónicas, de las esquizofrenias, de los síndromes de delirio o de alucinaciones, de las manías crónicas, de las psicosis maniaco-depresivas, de las oligofrenias, de los problemas propios del carácter y del comportamiento, así como en el tratamiento de manifestaciones alérgicas diversas.

10

15

La dosis usual, variable de acuerdo con el producto de que se trate, con el paciente tratado y con la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 10 mg a 250 mg por vía oral o por vía intramuscular, estando separadas las administraciones de unos días a unas semanas según cuál sea la vía utilizada.

20

Las nuevas fenotiazinas de la fórmula I y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, obtenidas por el procedimiento de la invención o por la variante de este procedimiento, se pueden emplear para la pre-

25

3.1.75

paración de composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de dichos productos.

5 Estas composiciones se preparan de tal manera que puedan ser administradas por la vía digestiva o por la vía parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y se pueden presentar en las formas farmacéuticas utilizadas corriente- mente en medicina humana, como por ejemplo, los comprimidos simples o en grageas, las cápsulas gelatinosas, los granu-  
10 lados, los supositorios, y las preparaciones inyectables; se preparan de acuerdo con los métodos usuales.

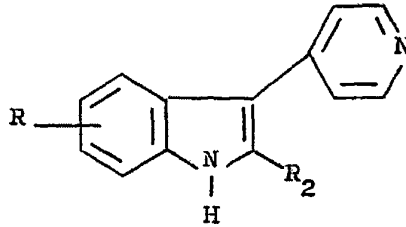
El o los principios activos se pueden incorporar en excipientes habitualmente empleados en estas compo- siciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábi- ga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la  
15 manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafíni- cos, los glicoles, los diversos agentes humectantes, dis- persantes o emulsificantes, y los agentes de conservación.

Los productos de la fórmula III, cuando no son  
20 conocidos, se pueden preparar por el procedimiento descri- to en la patente de Bélgica núm. 802.912.

De acuerdo con el procedimiento descrito en di- cha patente, se hace reaccionar bromuro de bencilo sobre un producto de la fórmula:

25

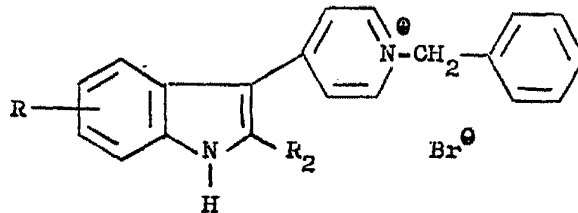
3.1.75



5

en la que R y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados para obtener un producto de la fórmula:

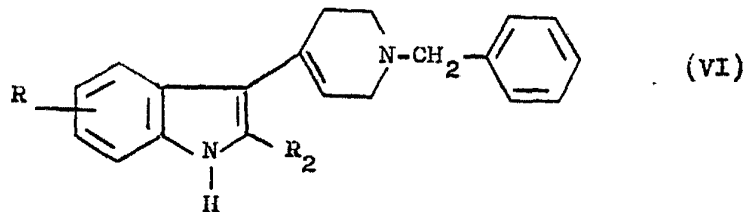
10



15

en la que R y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados. Se reduce luego dicho producto por medio de borohidruro de sodio para obtener el producto de la fórmula VI:

20



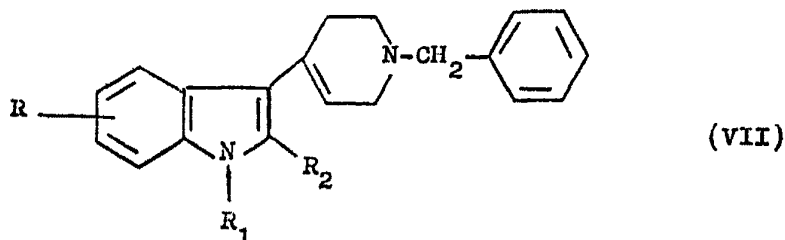
25

en la que R y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, y:  
- o bien se reduce dicho producto de la fórmula VI por hi

3.1.75

drógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener el producto de la fórmula III en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y  $R$  y  $R_2$  tienen los significados ya indicados,

5 - o bien se hace reaccionar sobre el producto de la fórmula VI un halogenuro de alcoholo de la fórmula Hal- $R_1$  en la que Hal representa un átomo de halógeno y  $R_1$  un radical alcoholo que contiene como máximo 3 átomos de carbono en presencia de hidruro de sodio para obtener un producto de  
10 la fórmula VII:



15

en la que  $R_1$  representa un radical alcoholo que contiene como máximo 5 átomos de carbono y  $R$  y  $R_2$  tienen los significados ya indicados, y luego se reduce el producto de  
20 fórmula VII obtenido por medio de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener el producto de la fórmula III en la que  $R_1$  representa un radical alcoholo que contiene como máximo 3 átomos de carbono y  $R$  y  $R_2$  tienen los significados ya indicados.

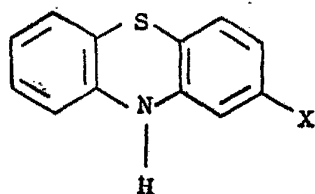
25

La variante del procedimiento de la invención

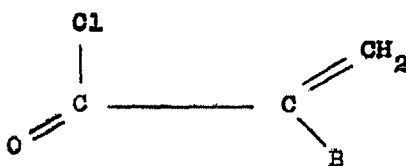
3.1.75

permite obtener, como producto industrial nuevo que es útil en particular para la preparación de los derivados que responden a la fórmula I, en la que X representa un radical metoxi, B un radical metilo y p es igual a 1, la 2-metoxi-10( $\alpha$ -metil-acrilóil)-fenotiazina.

Los productos de la fórmula IV, cuando los mismos no son conocidos, se pueden preparar haciendo reaccionar una fenotiazina de fórmula:



en la que X tiene el significado ya indicado, con un cloruro de acilo de fórmula:



en la que B tiene el significado ya indicado, en el seno de un disolvente orgánico tal como el tolueno.

A continuación se darán, a título no limitante, ejemplos de puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1: Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\overline{\text{Y}}$ -(10"-fenotiazinil)propil/piperidina.

5 Se calientan a reflujo durante diez horas 6,3 g de 10-( $\overline{\text{Y}}$ -cloro-propil)-fenotiazina y 4 g de 3-(4'-piperidil)-indol en 60 cm<sup>3</sup> de alcohol amílico. Después de ello, se evapora a sequedad la mezcla de reacción y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con cloro de metileno al 5% en metanol.

10 Se obtienen 4 g de 4-(3'-indolil)-1- $\overline{\text{Y}}$ -(10"-fenotiazinil)propil/piperidina, que se disuelve en éter y se trata luego con una solución de ácido clorhídrico en éter. Precipita el clorhidrato. Se recristaliza éste en éter con 3% de metanol, a reflujo. Se filtra, se seca y se obtienen 3,8 g de clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\overline{\text{Y}}$ -(10"-fenotiazinil-propil-piperidina en forma de cristales blancos. P.f.= 200°C.

Análisis: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>S

Calculado: C% 70,59; H% 6,35; N% 8,83; S% 6,73; Cl% 7,45

Encontrado: 70,8            6,4            8,8            6,8            7,5

20 Ejemplo 2: Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\overline{\text{Y}}$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)-propil/piperidina.

25 Se lleva a ebullición una suspensión de 10 g de 3-(4'-piperidil)-indol y 7,5 g de yoduro de sodio en 150 ml de metiletilcetona y 6,95 ml de trietilamina. Después de ello se añaden a la mezcla de reacción 17,19 g de

10( $\gamma$ -cloropropil)-2-trifluorometil-fenotiazina en 100 ml de metiletilcetona y se mantiene a ebullición durante veinticuatro horas.

5 Se elimina el residuo mineral por filtración, y se concentra a sequedad el filtrado. Se disuelve el aceite obtenido en cloruro de metileno, se lava con una solución de bicarbonato de sodio y luego con agua, se seca, y se concentra a sequedad. Se obtiene un residuo que se disuelve en éter. Se filtra, se concentra a sequedad la solución  
10 etérea y se obtienen 17,2 g de 4-(3'-indolil)-1- $\Delta$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina en forma de un aceite.

15 Se disuelve el aceite obtenido en éter, se trata con carbón activado, se filtra y se añade al filtrado éter clorhídrico. Por filtración, se recoge el clorhidrato y se hace recristalizar el mismo en una mezcla metanol-acetona, obteniéndose 13,4 g de clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\Delta$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina en forma de cristales blancos. P.f.=154°C.

20 Análisis: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S

Calculado: C% 64,01; H% 5,37; Cl% 6,51; F% 10,47; N% 7,72; S% 5,89

Encontrado: 64,1      5,5      6,3      10,5      7,4  
5,6

25

3.1.75

Ejemplo 3: Clorhidrato de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazina)propil/piperidina.

Se lleva a reflujo durante quince horas una suspensión de 8 g de 2-trifluorometil-10-( $\gamma$ -cloropropil)-fenotiazina, 4,3 g de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)piperidina, y 3 g de carbonato de sodio en 60 ml de alcohol amílico que contiene trazas de hidroquinona. Se evapora el disolvente, y se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla cloruro de metileno-metanol (85-15). Se obtienen 8,7 g de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil 10"-fenotiazina)propil/piperidina en forma de un aceite.

Se toma de nuevo este aceite en éter clorhidrico y precipita así el clorhidrato. Se recristaliza éste en acetato de etilo y se obtienen 6,5 g de clorhidrato de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazina)propil/piperidina en forma de cristales blancos. P.f. = 145°C.

Análisis: C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS  
Calculado: C% 62,76; H% 5,44; N% 7,32; Cl% 6,18; F% 9,93;  
S% 5,59  
Encontrado: 62,6      5,5      7,00      6,3      9,9  
5,5

- La 4-(5'-metoxi-3'-indolil)piperidina utilizada como producto de partida se prepara de la manera siguiente:

a) Bromuro de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)piridinio:

Se lleva a reflujo durante cuatro horas la mezcla formada por 11 g de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)piridina, 9,5 g de bromuro de bencilo y 120 ml de acetato de etilo.

5 Se enfría la mezcla, se filtra el precipitado obtenido, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío.

Se obtienen 17,5 g de bromuro de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)piridinio, que funde a 254°C.

10 b) 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina:

Se introducen a 40°C 17,5 g de bromuro de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)piridinio en 150 ml de metanol y 65 ml de agua, y se añaden, en porciones pequeñas, 3,5 g de borohidruro de sodio. Se agita durante veinticuatro  
15 horas a la temperatura ambiente, y se añaden después 150 ml de agua.

Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, se seca y se recristaliza en metanol.

20 Se obtienen 13 g de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de un sólido de color blanco de crema que funde a 168°C.

c) 4-(5'-metoxi-3'-indolil)-piperidina:

25 Se introducen 12,5 g de 1-bencil-4-(5'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 3 g de paladio sobre carbono al 10% en 300 ml de etanol. Se calienta a

50°C y se hacen absorber por la mezcla 1770 cm<sup>3</sup> de hidrógeno en siete horas. Al final de la reacción se filtra el catalizador, y se evapora el etanol a sequedad bajo vacío. Se obtienen 8,3 g de 4-(5'-metoxi-3'-indolil)piperidina en forma de cristales blancos, que funden a 170°C.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina.

Se lleva a reflujo durante cinco horas una mezcla de 5 g de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piperidina, 7,5 g de 2-trifluorometil-10-( $\gamma$ -cloropropil)fenotiazina, y 1,5 g de carbonato de potasio en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol amílico. Se añaden luego de nuevo 1,5 g de carbonato de potasio y se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante tres horas. Se añaden luego 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla metanol-cloruro de metileno (1-9).

Después de la evaporación de los disolventes, se obtiene un aceite que se toma de nuevo en éter. Por adición de éter clorhídrico al filtrado etéreo, se hace precipitar el clorhidrato. Se hace cristalizar éste en éter, se filtra con succión, se seca y se obtienen 4,2 g de clorhidrato de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina en forma de cristales blancos. P.f. = 200°C.

Análisis:  $C_{31}H_{33}N_3O_2SClF_3$

Calculado: C% 63,3; H% 5,66; N% 7,15; S% 5,45; Cl% 6,02;

F% 9,7

Encontrado: 63,0      5,6      7,3      5,1      6,4

5      10,0

- La 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piperidina utilizada como producto de partida se prepara de la manera siguiente:

a) 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piridina.

10                    Se introducen 50 g de 2-metil-6-metoxi-indol  
en 230 ml de piridina. Se enfría a  $-40^{\circ}C$  y se añaden gota  
a gota 87 g de cloruro de benzilo. Se agita durante tres  
días a la temperatura ambiente y en la oscuridad. Se eva-  
pora la piridina a vacío, se lava con una solución acuosa  
15      de hidróxido de sodio, y se evapora el agua. Se disuelve  
el producto pastoso obtenido en 500 ml de metanol a ebulli-  
ción, y luego se añaden con agitación, 200 ml de hidróxido  
de sodio y finalmente dos veces 200 ml de agua. Se agita  
durante dos horas, se deja en reposo durante una noche, se  
20      evapora el metanol a vacío y se extrae la fase acuosa con  
cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de so-  
dio y se evapora a vacío. Se obtienen 100 g de producto  
bruto que se purifica por cromatografía sobre alúmina, elu-  
yendo con benceno, se evapora el eluyente y se obtienen 34 g  
25      de un producto en forma de cristales pardos que se recrista

3.1.75

lizan en acetonitrilo. Se obtienen 19,5 g de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piridina en forma de cristales de color pardo-amarillo, poco solubles en acetonitrilo y bence no, que funden a 196°-198°C.

5 b) Bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-2'-metil 3'-indolil)pi-ridinio:

Se introducen 3,4 g de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piridina y 2,65 g de bromuro de bencilo en 30 ml de acetato de etilo. Se calienta a reflujo durante cua-  
10 tro horas. Se enfría de nuevo, se filtran con succión los cristales amarillos formados y se lavan con acetato de eti lo. Se secan, y se obtienen así 5,7 g de bromuro de 1-ben cil-4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)piridinio en forma de cristales amarillos que funden a 244°-246°C.

15 c) 1-bencil-4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetra- hidropiridina:

Se introducen a una temperatura comprendida en- tre 35° y 40°C 20,1 g de bromuro de 1-bencil-4-(6'-metoxi-2'-metil-3'-indolil)piridinio en 165 ml de metanol y 70 ml  
20 de agua, se enfría luego a 25°C y se añaden, en porciones pequeñas sin que la temperatura sobrepase un valor de 30° a 35°C, 4 g de borohidruro de sodio.

Se agita durante dos horas a la temperatura am- biente, se añade agua, se filtra a la trompa el precipita-  
25 do formado y se lava con agua. Después de secado a vacío,

se obtienen 15,4 g de 1-bencil-4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en forma de cristales anaranjados, que funden a 142° - 143°C.

d) 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piperidina:

5 Se introducen 24 g de 1-bencil-4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y 4 g de paladio sobre carbono al 10% en 300 ml de etanol absoluto. Se calienta a 50°C y se introduce hidrógeno. En doce horas se absorben 2450 cm<sup>3</sup> de hidrógeno. Se filtra el catalizador y se introducen de nuevo 3,0 g de paladio sobre carbono  
10 al 10% en el recipiente en el que se verifica la hidrogenación. Se prosigue dicha hidrogenación durante tres horas y treinta minutos aproximadamente, habiéndose absorbido en dicho período de tiempo 3250 cm<sup>3</sup> de hidrógeno. Se filtra  
15 el catalizador, se evapora el etanol a vacío, y se obtienen 16,6 g de 4-(2'-metil-6'-metoxi-3'-indolil)piperidina en forma de cristales blancos, solubles en etanol absoluto, poco solubles en acetonitrilo, que funden a 166°C.

Ejemplo 5: Clorhidrato de 1-γ-(2"-cloro-10"-fenotiazinil)-propil/4-(3'-indolil)piperidina.

20 Se lleva a reflujo durante veinte horas una mezcla de 4 g de 4-(3'-indolil)piperidina, 8 g de 2-cloro-10-(γ-cloropropil)-fenotiazina, 4,5 g de carbonato de potasio y 0,7 g de yoduro de potasio en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol amílico.  
25 Se trata luego la mezcla de reacción con 200 cm<sup>3</sup> de una so-

lución de carbonato de potasio al 5% en agua. Se decanta, se evapora la fase orgánica, se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se precipita con ciclohexano. Se obtienen 7,5 g de 1- $\chi$ -(2"-cloro-10"-fenotiazinil)propil $\chi$ -4-(3'-indolil)piperidina en forma de una goma.

Se toma de nuevo esta goma en éter, se añade éter clorhídrico y se obtiene el clorhidrato en forma de una goma. Se cristaliza ésta en dioxano, y se trata luego a reflujo con una solución de éter que contiene de 2 a 3% de metanol. Se obtienen 2 g de clorhidrato de 1- $\chi$ -(2"-cloro-10"-fenotiazinil)propil $\chi$ -4-(3'-indolil)piperidina en forma de cristales de color crema. P.f. = 240°C.

Análisis:  $C_{28}H_{29}N_3SCl_2 = 510,54$

Calculado: C% 65,87; H% 5,73; N% 8,28; Cl% 13,89; S% 6,28

Encontrado: 65,5      5,7      8,3      14,3      6,2

Ejemplo 6: Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\chi$ -(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)propil $\chi$ piperidina.

Se lleva a reflujo durante cinco horas una mezcla de 6,7 g de 2-metoxi-10-( $\chi$ -cloropropil)-fenotiazina, 4 g de 4-(3'-indolil)piperidina, 0,5 g de yoduro de potasio y 4 g de carbonato de potasio en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol amílico. Se lava la mezcla de reacción con agua destilada hasta reacción neutra de las aguas de lavado. Se evapora la fase orgánica, y se somete luego a cromatografía sobre gel de síli

ce eluyendo con una mezcla cloruro de metileno-metanol (95-5).

Se obtienen 4 g de 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-metoxi-10"-feno  
tiazinil)propil/piperidina.

5 Se disuelven los 4 g de producto en dioxano, y  
se precipita luego el clorhidrato por adición de éter clor  
hídrico. Se recristaliza el producto en éter con 2% de me  
tanol y luego en éter.

10 Se obtienen 4,3 g de clorhidrato de 4-(3'-indo  
lil)-1- $\gamma$ -(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)propil/piperidina en  
forma de cristales de color crema, P.f. 195°C.

Análisis: C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>OS

Calculado: C% 68,82; H% 6,37; N% 8,3; Cl% 7,0; S% 6,33

Encontrado: 68,70; 6,40; 8,3; 7,2; 6,3

15 Ejemplo 7: Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\beta$ -metil- $\gamma$ -(2"-  
-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina.

Etapas A: 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2''-trifluorometil-10''-  
-fenotiazinil)-2"-metil-3"-propionil/piperidina y su clorhi-  
drato.

20 Se calienta a reflujo, con agitación, durante  
veinticuatro horas, una mezcla de 8 g de 4-(3'-indolil)pi  
peridina, 6 g de 2-trifluorometil-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fe  
notiazina en 30 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Después de ello,  
se interrumpe el calentamiento y se agita durante tres ho-  
25 ras. Se toma de nuevo con cloruro de metileno, se filtra

y se evapora a sequedad el filtrado. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla cloruro de metileno-etanol (85-15). Se obtiene la base libre, que se puede transformar en clorhidrato por adición de éter clorhídrico. Se obtienen así 8,7 g de clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\sqrt{1}$ "-(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)-2"-metil-3"-propionil]piperidina en forma de cristales blancos. P.f. = 176°C.

Etapa B: 4-(3'-indolil)-1- $\sqrt{3}$ -metil- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil]piperidina y su clorhidrato.

A 2,7 g de hidruro de litio y de aluminio se añaden, en atmósfera inerte y con refrigeración enérgica, 50 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano, y a continuación, enfriando siempre, 9 g de cloruro de aluminio en pequeñas cantidades. Posteriormente, a 0°C, se añaden, gota a gota, 8 g de la base obtenida arriba disuelta en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano.

Al cabo de dos horas, se añade acetato de etilo y una solución saturada de sulfato de sodio, se filtra, se lava con etanol y se concentra. Se obtienen 6 g de 4-(3'-indolil)-1- $\sqrt{3}$ -metil- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)-propil]piperidina.

Se toma de nuevo la base obtenida en éter, y luego en éter clorhídrico. Se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla cloruro de metileno-etanol (95-5) y se obtienen 2,9 g de clorhidrato de 4-(3'-indolil)-

-1- $\beta$ -metil- $\gamma$ -(2"-trifluorometil-10"-fenotiazinil)propil/piperidina en forma de cristales de color crema. P.f. = 200°C.

Análisis: C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S

Calculado: C% 64,56; H% 5,6; N% 7,53; Cl% 6,4; F% 10,2; S% 5,7

5 Encontrado: 64,1 5,8 7,5 6,6 10,2 5,7

La 2-trifluorometil-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fenotiazina utilizada como producto de partida se prepara de la manera siguiente:

10 Se calientan a reflujo durante dos horas 27 g de 2-trifluorometil-fenotiazina y 12 g de cloruro de  $\alpha$ -metil-acriloil en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se evapora a sequedad, se somete el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano-benceno (1-1) y se obtienen 18 g de 2-trifluorometil-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fenotiazina en forma de cristales blancos. P.f. = 103°C.

15

Ejemplo 8: Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)- $\beta$ -metil-propil/piperidina.

20 Etapas A: 4-(3'-indolil)-1- $\gamma$ -(2''-metoxi-10''-fenotiazinil)-2"-metil-3"-propionil/piperidina y su clorhidrato.

Se calientan a reflujo durante treinta y seis horas, con agitación, 6,5 g de 2-metoxi-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fenotiazina, 8 g de 4-(3'-indolil)piperidina, 0,15 g de hidroquinona en 30 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se evapora a sequedad, se toma de nuevo el residuo con cloruro de me

25

tileno, se filtra y se concentran las aguas madres. Se so-  
mete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyen-  
do con cloruro de metileno y luego con cloruro de metileno  
que contiene 10% de etanol. Se obtienen 9 g de 4-(3'-indolil)-1-  
5 1"--(2''-metoxi-10''-fenotiazinil)-2"-metil-3"-propionil/piperidina en forma de un aceite que se puede trans-  
formar en clorhidrato por adición de éter clorhídrico.

P.f. = 220°C.

10 Etapa B: 4-(3'-indolil)-1-7-(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)-  
-(3-metil-propil/piperidina y su clorhidrato.

A 1,7 g de hidruro de litio y de aluminio se añaden en atmósfera inerte y con agitación, 50 ml de tetra-  
hidrofurano y se enfría hacia -30°C. Se añaden a esta tem-  
peratura 6 g de cloruro de aluminio en pequeñas porciones  
15 y se agita durante diez minutos a -10°C. Se introducen lue-  
go 6,5 g de la base obtenida arriba en solución en 50 ml  
de tetrahidrofurano. Se agita durante dos horas treinta  
minutos a la temperatura ambiente, se enfría a -20°C, se  
añaden 10 ml de acetato de etilo, seguidamente 30 ml de agua,  
20 y después 200 ml de ácido clorhídrico 2N. Se lava la fase  
acuosa con éter, se alcaliniza dicha fase, y se extrae con  
cloroformo. Se evapora la fase orgánica a vacío y se obtie-  
nen 4,5 g de 4-(3'-indolil)-1-7-(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)-  
-(3-metil-propil/piperidina en forma de un aceite.

25

Se toma de nuevo el aceite obtenido en éter clor

3.1.75

hídrico, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en acetonitrilo. Se obtienen 2 g de clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\Delta$ -(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)- $\beta$ -metil-propil/piperidina en forma de cristales de color lana cruda. P.f. = 188°C.

Análisis: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>ClOS = 520,15.

Calculado: C% 69,27; H% 6,59; N% 8,08; Cl% 6,82; S% 6,16

Encontrado: 69,2      6,5      8,0      6,7      6,1

La 2-metoxi-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fenotiazina utilizada como producto de partida se prepara de la manera siguiente:

Se calientan a reflujo durante tres horas treinta minutos, 23 g de 2-metoxi fenotiazina y 21 g de cloruro de metacrililo en 120 ml de tolueno. Después del enfriamiento de la solución toluénica, se lava la fase orgánica con 250 ml de hidróxido de sodio N, se decanta la fase toluénica y se lava luego la fase acuosa dos veces con 50 ml de tolueno. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se trata con negro de humo. Se recogen después de la evaporación del disolvente 29,6 g de 2-metoxi-10-( $\alpha$ -metil-acriloil)fenotiazina. P.f. = 91-92°C.

Preparación de composiciones farmacéuticas:

1/ Se han fabricado comprimidos que responden a la fórmula:

- Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\Delta$ -(2"-trifluorometil-10"-

-fenotiazinil)propilpiperidina..... 20 mg

- Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido.

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

5 2/ Se han fabricado comprimidos que responden a la fórmula:

- Clorhidrato de 4-(3'-indolilo)-1- $\Delta$ -(2"-metoxi-10"-fenotiazinil)propilpiperidina..... 25 mg

- Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido.

(Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

10

3/ Se ha preparado una suspensión inyectable acuosa de fórmula:

- Clorhidrato de 4-(3'-indolil)-1- $\Delta$ -(2"-trifluorometil-10"-

-fenotiazinil)propilpiperidina..... 10 mg

15

- Alcohol bencílico..... 10 mg

- Cloruro de sodio..... 8 mg

- Agentes emulsificantes ..... 7 mg

- Agua destilada, cantidad suficiente para ..... 1 ml

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 21 de Enero de 1974, bajo el Nº 74-01880 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

3.1.75

REIVINDICACIONES

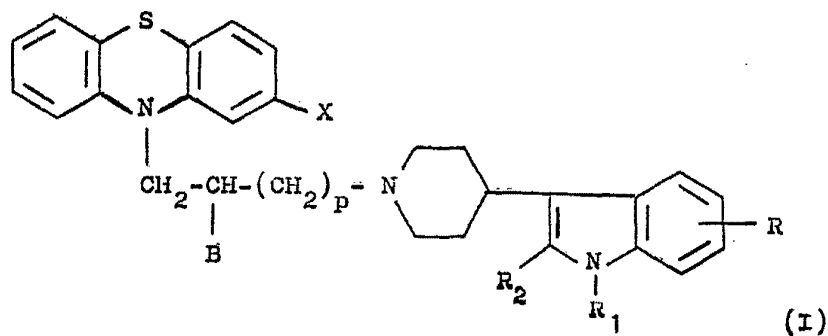
5

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª. Un procedimiento de preparación de nuevas fenotiazinas, así como de sus sales de adición con los ácidos, respondiendo dichas fenotiazinas a la fórmula I:

15



20

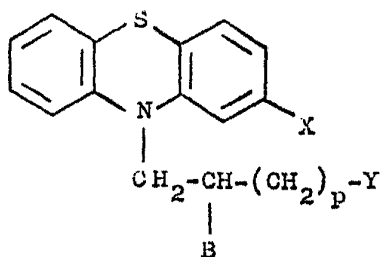
en la que X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono, p puede tomar los va-

25

3.1.75

lores 0 ó 1, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi que contiene como máximo 3 átomos de carbono, y  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que contiene como máximo 3 átomos de carbono, procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una halógeno-alcoholil-10-fenotiazina de la fórmula II:

10

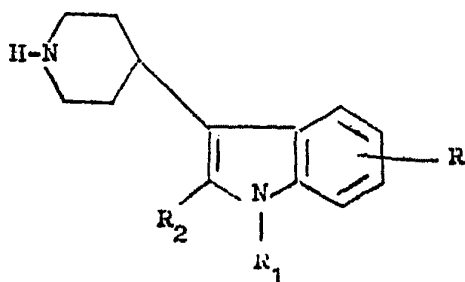


(II)

15

en la que Y representa un átomo de cloro o de bromo y X, B y p tienen los significados ya indicados, con un derivado del indol de la fórmula III:

20



(III)

25

en la que R,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados ya indicados,

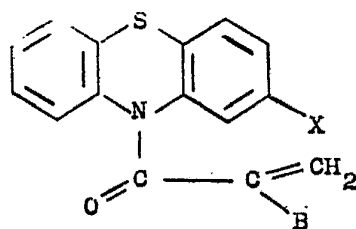
3.1.75

para obtener la fenotiazina de la fórmula I en la que X, B, p, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, y por el hecho de que, si se desea, se hace reaccionar sobre dicha fenotiazina un ácido para formar la sal de la misma.

5

2°. Un procedimiento de preparación de las fenotiazinas definidas por la fórmula I de la reivindicación 1ª, en la que p es igual a 1, X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, así como de sus sales, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto

10

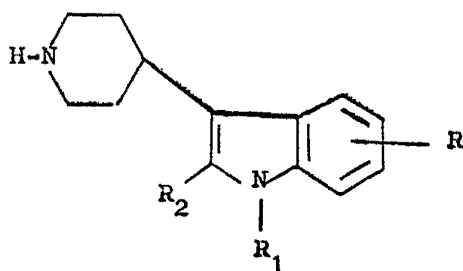


(IV)

15

en la que X y B tienen los significados ya indicados con un derivado del indol de la fórmula III:

20

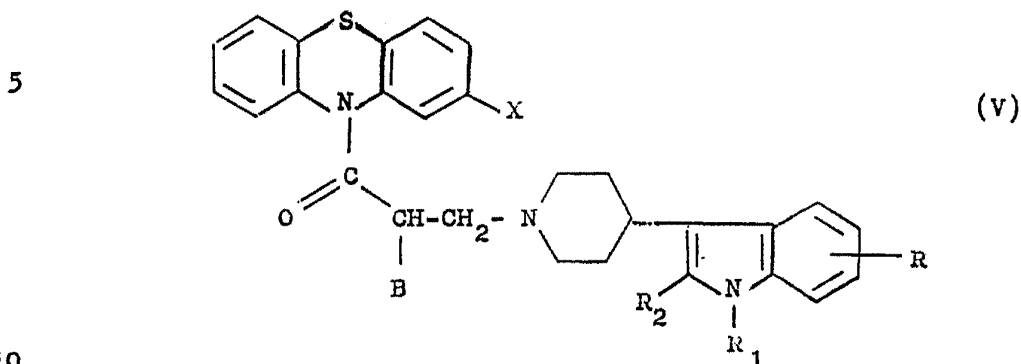


(III)

25

3.1.75

en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, para obtener un compuesto de la fórmula V:



en la que X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, después de lo cual se reduce éste último por acción del hidruro doble de litio y aluminio y por acción de cloruro de aluminio en el seno de un disolvente orgánico anhidro, para obtener una fenotiazina de la fórmula I en la que p es igual a 1, y X, B, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados ya indicados, y por el hecho de que, si se desea, se hace reaccionar sobre dicha fenotiazina un ácido para formar la sal de la misma.

20

**3°. UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS FENOTIAZINAS.**

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

25

3.1.75

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

20 ENE. 1975

Alberio de Elizaburu  
For Poder

5

10

15

20

25

3.1.75

J.E.P.