

PATENTE DE INVENCION

Ref. SC. 4370/4467/Div. I

Memoria Descriptiva

sobre:

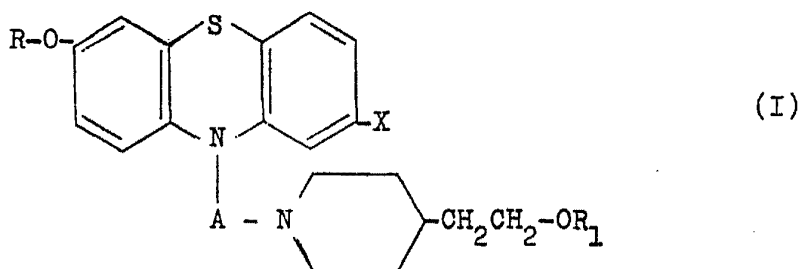
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA FENO
TIAZINA.

=====

Solicitante: RHONE POULENC INDUSTRIES, entidad francesa,
residente en 22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

=====

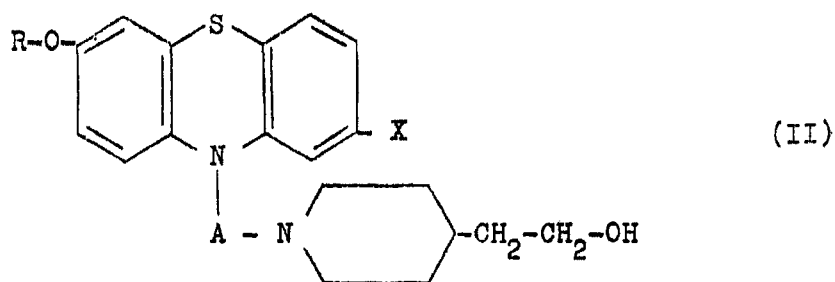
El presente invento se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de la fenotiazina
de fórmula general:



10 sus sales de adición con los ácidos, su preparación y las composiciones medicinales que los contienen.

15 En la fórmula general (I); X representa un radical metiltilio, metilsulfonilo ó dimetilsulfamoilo, R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, fenilalquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono ó tetrahidropiranoilo, A representa un radical $-(CH_2)_3-$ ó $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, R_1 representa un radical alcanoilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 16 átomos de carbono ó alquenoilo cuya parte alquenoilo contiene de 2 a 16 átomos de carbono.

20 Según el invento, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por acción de un producto de fórmula general:



30 en la cual R, X y A se definen como anteriormente, sobre un producto de fórmula general:



en la cual R_3 representa un radical alquilo que contiene 1 a 16 átomos de carbono ó alquenilo que contiene de 2 a 16 átomos de carbono y Z representa un resto reactivo tal como un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical alquilo-

5 xilo inferior que contiene 1 a 4 átomos de carbono, un resto imidazolilo ó un resto alcaniloxilo ó alqueniloxilo que puede en particular ser tal como el compuesto R_3-CO-Z representa el anhídrido de ácido de fórmula $R_3-CO-O-CO-R_3$.

10 Cuando el símbolo Z representa un átomo de halógeno, y en particular un átomo de cloro, es conveniente operar en el seno de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo el benceno, el tolueno ó el cloroformo) a la temperatura de ebullición de este disolvente y en presencia ó no de un aceptador básico mineral ú orgánico.

15 Cuando el símbolo Z representa el radical hidroxilo, se opera generalmente en el seno de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo el tetrahidrofurano, el benceno, el cloroformo ó la dimetilformamida), en presencia bien sea de un ácido fuerte ó de un ácido de Lewis, ó bien de dicitclohexilcarbodiimida.

20

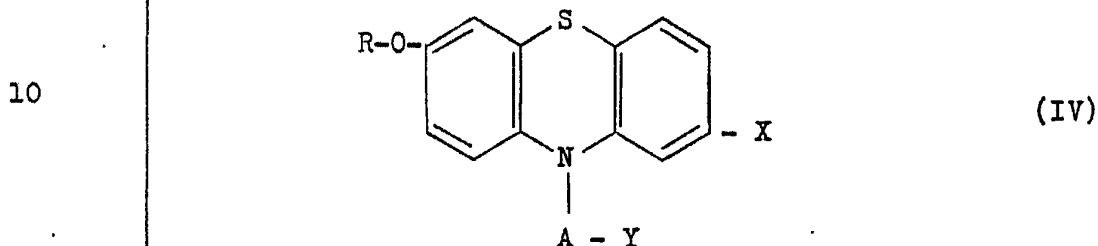
Quando el símbolo Z representa un radical alquiloxilo inferior, se opera generalmente en el seno de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tolueno, y se elimina el alcohol formado por destilación aceotrópica.

25 Cuando el símbolo Z representa un radical imidazolilo se opera generalmente en el seno de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo el benceno, el tetrahidrofurano ó el cloroformo) en presencia de etilato de sodio a una temperatura próxima a los 20° C.

30 Cuando el símbolo Z representa un radical alcanilo

xilo ó alquenoiloxilo, la reacción se efectúa en presencia ó no de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el cloroformo, a una temperatura comprendida entre 50° C. y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

5 Los productos de fórmula general (II) pueden prepararse por acción de un derivado de la fenotiazina de fórmula general:



15 en la cual R, X y A se definen como anteriormente, e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno ó un resto de éster sulfúrico ó sulfónico, sobre la (hidroxi-2 etil)-4 piperidina.

20 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.

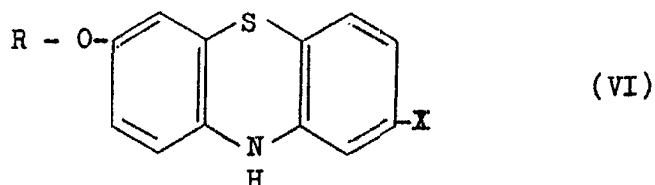
25 Los productos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por acción de un producto de fórmula general:



30 en la cual A se define como anteriormente y los símbolos Y e Y_1 , que son con preferencia diferentes, representan cada uno

un átomo de halógeno ó un resto de éster sulfúrico ó sulfónico, sobre un producto de fórmula general:

5



10

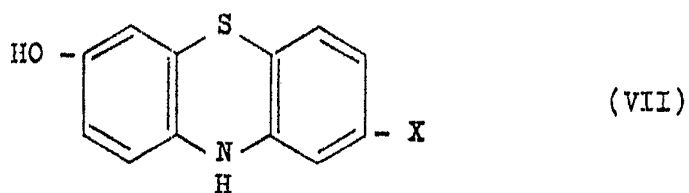
en la cual X y R se definen como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como una cetona (metiletilcetona) y en presencia de un agente alcalino de condensación tal como la potasa.

15

Los productos de fórmula general (VI) en la cual X representa un radical metiltio ó un radical dimetilsulfamilo pueden obtenerse por eterificación de una fenotiazina de fórmula general:

20



25

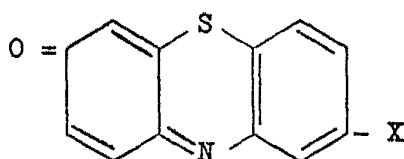
en la cual X se define como anteriormente, por medio de un agente de alquilación tal como sulfato de dialquilo ó un halogenuro de alquilo ó de fenilalquilo cuando R representa un radical alquilo ó fenilalquilo ó por medio de dihidropirano cuando R representa un radical tetrahidropiranilo.

30

5 Generalmente la acción de un sulfato de dialquilo ó de un halogenuro de alquilo ó de fenilalquilo se efectúa en un disolvente orgánico tal como una cetona (metiletilcetona) en presencia de un agente alcalino de condensación tal como un carbonato de metal alcalino como el carbonato sódico.

Generalmente la acción del dihidropirano se efectúa en un medio ácido anhidro tal como el etanol clorhídrico ó el metanol clorhídrico en presencia de un exceso de dihidropirano.

10 Los productos de fórmula general (VII) pueden obtenerse por reducción de una fenotiazinona de fórmula general:



(VIII)

15 en la cual X se define como anteriormente.

20 Generalmente la reacción se efectúa por medio de hidrosulfito de sodio en un disolvente orgánico ó hidroorgánico. Como disolventes orgánicos pueden utilizarse alcoholes, tales como etanol ó cetonas tales como metiletilcetona.

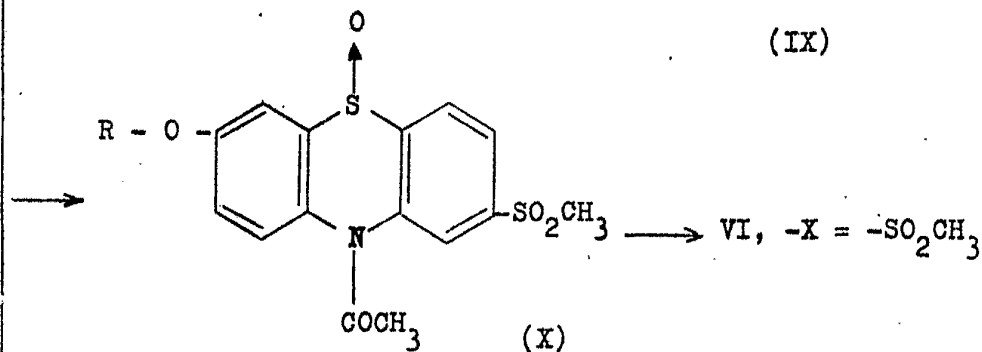
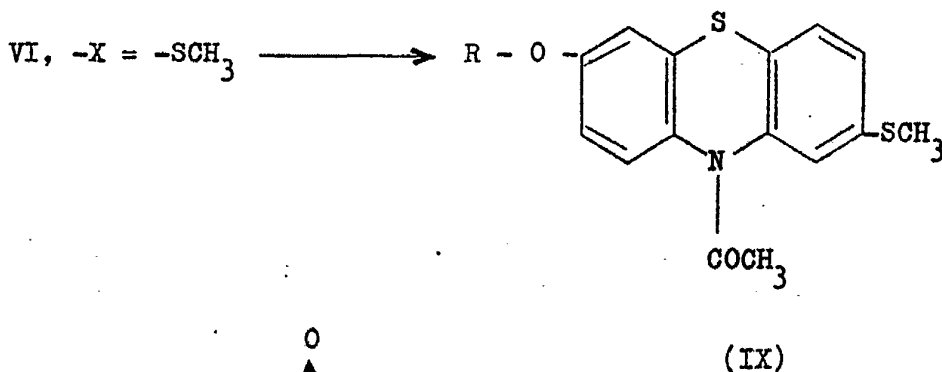
25 La fenotiazinona de fórmula general (VIII) en la cual X representa un radical dimetilsulfamoilo puede obtenerse por oxidación de la dimetilsulfamoilo-3 fenotiazina.

Generalmente se utiliza como agente de oxidación el cloruro férrico en medio acuoso a una temperatura próxima a los 20° C.

30 La fenotiazinona de fórmula general (VIII) en la

cual X representa un radical metiltio puede obtenerse por condensación de la sal de zinc del amino-2 metiltio-4 tiofenol sobre la cloro-2 hidroquinona en presencia de oxígeno.

Los productos de fórmula general (VI) en la cual X representa un radical metilsulfonilo pueden obtenerse a partir de un producto de fórmula general (VI) en la cual X representa un radical metiltio efectuando la serie de reacciones siguientes:



La acetilación de la fenotiazina de fórmula general (VI) en la cual X representa el radical metiltio puede efectuarse por medio de anhídrido acético.

La oxidación de la fenotiazina de fórmula (IX) en fenotiazina de fórmula (X) puede efectuarse según los métodos habituales de oxidación de un radical metiltio en radi-

30

cal metilsulfonilo. Con preferencia se utiliza agua oxigenada en medio básico.

5 La reducción de la fenotiazina de fórmula (X) en fenotiazina de fórmula general (VI) en la cual X representa un radical metilsulfonilo puede efectuarse según los métodos que permiten reducir un sulfóxido y eliminar un radical acetilo sin tocar el resto de la molécula. Con preferencia, se utiliza el zinc en presencia de ácido acético eventualmente en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida.

10 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos (tales como destilación, cristalización ó cromatografía) ó químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizabile).

15 Los nuevos productos según el invento pueden transformarse en sales de adición con los ácidos. 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 ó disolventes clorados; al sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y es separada por filtración ó decantación.

25 Los nuevos productos de fórmula general (I) así como sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son particularmente activos como anti-eméticos.

30 Los productos de fórmula general (I) en la cual R_1

representa un átomo de hidrógeno manifiestan una actividad anti-emética potente y específica, es decir, se hallan desprovistos de actividad central secundaria. En el perro, se han mostrado particularmente interesantes a dosis comprendidas entre 0,005 y 0,5 mg/kg por vía oral ó subcutánea.

Los productos de fórmula general (I) en los cuales R_1 representa un radical alcalino ó alquenoilo presentan una larga duración de acción. Ha dado buenos resultados en las pruebas fisiológicas sobre animales a dosis de 0,010 a 2,0 mg/kg de peso animal por vía subcutánea ó intramuscular.

De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual R representa un radical alquilo que contiene 1 a 7 átomos de carbono, R_1 representa un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenoilo cuya parte alquilo contiene 2 a 10 átomos de carbono, X representa el radical dimetilsulfamoilo y A representa el radical $-(CH_2)_3-$.

Los ejemplos siguientes facilitados a título no limitativo, y en los cuales la nomenclatura utilizada es la de Beilstein, muestra la forma en la cual puede ponerse en práctica el invento.

EJEMPLO 1

Operando al abrigo de la humedad, se caldea a reflujo, y con agitación, la mezcla de 11,4 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina con 3,8 g. de cloruro de heptanilo en 150 cm³ de tolueno durante 6 horas. Después del enfriamiento, se agregan 75 cm³ de acetato de etilo y después se alcaliniza sin sobrepasar la temperatura de 5° C., por adición de una solución

de 2,3 g. de carbonato sódico anhidro en 75 cm³ de agua destilada. Tras la decantación, se extrae la capa acuosa con 100 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos son recogidos y después lavados 3 veces con en total 240 cm³ de agua destilada. Se seca el extracto orgánico sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. Se obtienen así 14,4 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(heptanoiloxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina en estado bruto.

A la solución hirviendo de 14,2 g. de base bruta así obtenida en 25 cm³ de etanol se agrega la solución caliente de 2,0 g. de ácido oxálico en 15 cm³ de etanol. Se agita y después se agregan 20 cm³ de isopropanol. Se produce la cristalización, y se enfría durante 4 horas a 5° C.; los cristales formados son separados por filtración y lavados con en total 20 cm³ de etanol y después con 80 cm³ de isopropanol y secados a 55° C. a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) durante 18 horas. Se obtienen así 9,85 g. de oxalato de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(heptanoiloxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 138 - 140° C.

La metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina de partida puede prepararse de la manera siguiente:

Se caldean aproximadamente a 130° C. durante 7 horas y con agitación 44,4 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, 13,7 g. de hidroxietil-4 piperidina y 35,8 g. de bicarbonato sódico en 450 cm³ de dimetilformamida. Después de enfriada, la solución es evaporada en seco a presión reducida (15 mm. de mercurio) calentándola hasta 65° C. El producto bruto es tomado de nuevo por 600 cm³ de agua destilada, y después extraído con un total de 450 cm³

5 de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos unidos son lavados con agua y después acidificados por adición de una solución de 115,2 g. de ácido metanosulfónico en 600 cm³ de agua. Esta solución ácida es extraída con un total de 600 cm³ de cloruro de metileno.

10 Se alcaliniza la solución acuosa obtenida por adición de una solución de sosa al 5 % (cambio de la fenolftaleína) y después se extrae la base que precipita con un total de 500 cm³ de cloruro de metileno. El extracto orgánico es lavado con un total de 600 cm³ de agua destilada y después secado en sulfato de sodio anhidro. El disolvente es evaporado bajo presión reducida (15 mm. de mercurio) a 40° C. Se obtiene así 39,7 g. de metoxi-2 dimetil-sulfamoyl-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina bruta que se presenta en forma de un polvo amorfo amarillo.

15 Se cromatografía sobre una columna que contiene 400 g. de gel de sílice (altura: 500 mm., diámetro: 45 mm.) la solución de 39,4 g. de la base bruta obtenida anteriormente en 300 cm³ de cloruro de metileno; se diluye con los disolventes siguientes:

20	- cloruro de metileno	4 litros
	- acetato de etilo	2 "
	- acetato de etilo-acetona (80-20 en volumen)	2 "
25	- acetato de etilo-acetona (50-50 en volumen)	1 "
	- acetona	3 "

30 La progresión de la separación es seguida por cromatografía en capa delgada. El eluido acetónico que contiene la base purificada es concentrado en seco a presión reducida.

(15 mm. de mercurio). Se obtienen 27,6 g. de base purificada en forma de un aceite viscoso.

5 Se disuelven 14,9 g. de base obtenida anteriormente en 50 cm³ de etanol hirviendo, después se agrega la solución hirviente de 2,6 g. de ácido oxálico en 15 cm³ de etanol. Por enfriamiento y adición de 25 cm³ de isopropanol se produce la cristalización. Se mantiene durante 4 horas la temperatura hacia los 5° C. y después se filtran los cristales obtenidos que son lavados sucesivamente por 30 cm³ de etanol enfriado a 5° C. y después 75 cm³ de isopropanol enfriado a 5°C. Tras el secado a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) durante 16 horas a 55° C. se obtienen 15,5 g. de oxalato de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (hidroxi-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina que funde a 174 - 176° C.

15 Se obtienen 62,6 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina (P.F. = 124 - 126° C.) por acción de 147 g. de bromo-1 cloro-3 propano sobre 84,4 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina en presencia de 25,8 g. de potasa pulverizada en 300 cm³ de metiletilcetona.

20 Se obtienen 79,6 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina (P.F. = 196 - 198° C.) por metilación con 74,5 g. de sulfato de dimetilo de 168 g. de hidroxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina en presencia de 30,8 g. de sosa pulverizada en suspensión en 1.820 cm³ de metiletilcetona.

25 Se obtienen 207,6 g. de hidroxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina (P.F. = 208 - 210° C.) por reducción de 250 g. de dimetilsulfamoil-6 fenotiazinona-2 por medio de 190 g. de hidrosulfito sódico en una mezcla de 1.350 cm³ de metiletilcetona y 450 cm³ de agua destilada.

30 Se obtienen 320 g. de dimetilsulfamoil-6 fenotiazina

nona-2 (P.F. = 244 - 245° C.) por oxidación de 570 g. de dimetilsulfamoil-3 fenotiazina por medio de una solución de 1.382 g. de cloruro férrico en 2.000 cm³ de agua destilada.

5

EJEMPLO 2

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 13,6 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina, 6,1 g. de cloruro de ácido undeceno-10 óico y 175 cm³ de tolueno, se obtienen 17,1 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 { [(undecen-10 oil) oxietil-4 piperidino]-3 propil } -10 fenotiazina en estado bruto.

10

Se disuelven 17,0 g. de base en 25 cm³ de acetato de etilo a ebullición y después se agrega 2,3 g. de ácido oxálico en solución en 30 cm³ de acetato de etilo hirviendo. Tras el enfriamiento, los cristales son separados por filtración, lavados con 10 cm³ de acetato de etilo, y después secados a 45° C. bajo presión reducida (0,05 mm. de mercurio) durante 18 horas. Se obtienen así 11,45 g. de oxalato de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 { [(undecen-10 oil) etil-4 piperidino]-3 propil } -10 fenotiazina que funde a 122 - 124° C.

15

20

EJEMPLO 3

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 10,0 g. de metoxi-2 metiltio-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina y de 3,8 g. de cloruro de heptanilo en 150 cm³ de tolueno, se obtienen 11,3 g. de oxalato de metoxi-2 metiltio-6 [(heptanoiloxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 122 - 124° C.

25

30

La metoxi-2 metiltio-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina de partida puede prepararse de la

manera siguiente:

Se caldea a 120° C., agitando durante 6 horas, una mezcla de 9,2 g. de metoxi-2 metiltio-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, de 3,2 g. de hidroximetil-4 piperidina y de 8,4 g. de bicarbonato sódico en 90 cm³ de dimetilformamida. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio) a 60° C. El residuo es tomado de nuevo por 80 cm³ de cloroformo y 80 cm³ de agua destilada y se efectúa la purificación por paso en medio ácido, y después reprecipitación de la base como se indica en el ejemplo 1. Se obtienen así 7,9 g. de metoxi-2 metiltio-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina en estado bruto en forma de un polvo amorfo beige. Este polvo es tomado de nuevo por 15 cm³ de acetonitrilo hirviendo. Tras enfriamiento durante 7 horas a una temperatura próxima a 20° C. se separan los cristales por filtración, se lavan con 10 cm³ de acetonitrilo y con 60 cm³ de éter y después se secan a 45° C. a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) durante 17 horas. Se obtienen así 7,37 g. de metoxi-2 metiltio-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 101 - 103° C.

Se obtienen 10,1 g. de metoxi-2 metiltio-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina por acción de 47,5 g. de bromo-1 cloro-3 propano con 22,0 g. de metoxi-2 metiltio-6 fenotiazina.

Se obtienen 20,1 g. de metoxi-2 metiltio-6 fenotiazina (P.F. 152 - 154° C.) por metilación de 37,8 g. de hidroximetil-2 metiltio-6 fenotiazina por 22,2 g. de sulfato de dimetilo en presencia de 30,1 g. de carbonato sódico en acetona.

Se obtienen 37,8 g. de hidroximetil-2 metiltio-6 fenotiazina (P.F. 188 - 190° C.) por acción de 45,0 g. de sal de

zinc de amino-2 metiltio-4 tiofenol sobre 64,0 g. de cloro-2 hidroquinona (P.F. 106 - 108° C.) en presencia de 17,8 g. de sosa en pastillas bajo corriente de oxígeno. La fenotiazina obtenida es reducida después in situ por medio de 81,0 g. de hidrosulfito sódico.

5

El amino-2 metiltio-4 tiofenol puede obtenerse según el método de BOURQUIN et coll. Helv. Chim. Acta, 42, 2546 (1.959).

EJEMPLO 4

10

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 10,7 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina, y de 3,8 g. de cloruro de heptanilo en 150 cm³ de tolueno, se obtienen 11,6 g. de oxalato de metoxi-2 metilsulfonil-6 (heptanoiloxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina que funde a 130 - 132° C.

15

La metoxi-2 metilsulfonil-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina de partida puede prepararse de la manera siguiente:

20

Se caldea agitando durante 7 horas a 125° C. una mezcla de 13,7 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, de 4,7 g. de hidroxietil-4 piperidina y de 12,0 g. de bicarbonato sódico en 125 cm³ de dimetilformamida. Operando a continuación como en el ejemplo 1 se obtienen 13,8 g. de base bruta. Se cromatografía esta base en solución en 150 cm³ de cloruro de metileno sobre una columna que contiene 130 g. de gel de sílice (altura: 450 mm., diámetro: 27 mm.) diluyendo con los disolventes siguientes:

25

- cloruro de metileno 300 cm³
- cloruro de metileno-acetato de etilo (50-50 en volumen) 300 cm³

30

- acetato de etilo	900 cm ³
- acetato de etilo-acetona (50-50 en volumen)	300 cm ³
- acetona	900 cm ³

5 La progresión de la separación es seguida por cromatografía sobre capa delgada. Se reúnen las fracciones que corresponden a la dilución con acetato de etilo puro y con acetato de etilo-acetona y se evaporan los disolventes bajo presión reducida (15 mm. de mercurio). Se obtienen 9,65 g. de base purificada que se presenta en forma de un aceite amarillo-anaranjado.

10 Se disuelve esta base en 185 cm³ de éter anhidro. Después de 24 horas a una temperatura próxima a los 20° C. y después 7 horas a 5° C., los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados con un total de 200 cm³ de éter y secados a 45° C. a presión reducida (0,01 mm. de mercurio) durante 18 horas. Se obtienen así 8,0 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 117 - 118° C.

15 Se obtienen 15,0 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina (P.F= 122 - 124° C.) por acción de 30,4 g. de bromo-1 cloro-3 propano sobre 15,9 g. de metilsulfonil-3 metoxi-7 fenotiazina en presencia de 5,6 g. de potasa al 85 % triturada en solución en 75 cm³ de metil-etilcetona.

20 Se obtienen 16,05 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 fenotiazina (P.F. 204 - 206° C.) por reducción de 47 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 oxo-9 fenotiazina por 28 g. de zinc en polvo en 175 cm³ de dimetilformamida, 73 cm³ de ácido acético y 73 cm³ de agua destilada.

30

Se obtienen 48 g. de metoxi-2 metilsulfonil-6 oxo-9 fenotiazina (P.F. sup. a 280° C.) por oxidación de 55,0 g. de metoxi-2 metiltio-6 acetil-10 fenotiazina (P.F. 106 - 108° C.) en solución en 95 cm³ de etanol al 95 % por 842 cm³ de agua oxigenada a 130 volúmenes. La metoxi-2 metilsulfonil-6 oxo-9 acetil-10 fenotiazina bruta obtenida (P.F. hacia 160° C.) es saponificada por la solución alcohólica de 11,2 g. de potasa en 200 cm³ de etanol.

Se obtiene 29,6 g. de metoxi-2 metiltio-6 acetil-10 fenotiazina (P.F. 106 - 108° C.) por acetilación de 26,2 g. de metoxi-2 metiltio-6 fenotiazina (P.F. 152 - 154° C.) por anhídrido acético.

EJEMPLO 5

Se caldean a 80 - 85° C. durante 30 minutos y con agitación, 11,5 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoyl-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina con 22,6 g. de anhídrido acético y 56,5 g. de piridina anhidra. Se enfría y vierte la solución en 350 cm³ de agua destilada y 100 g. de hielo triturado y después se extrae con en total 400 cm³ de cloroformo. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con en total 400 cm³ de ácido clorhídrico N a 4° C. y después, siempre a esta temperatura, sucesivamente con 400 cm³ de agua destilada, 310 cm³ de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y finalmente con en total 600 cm³ de agua destilada. Se seca en sulfato de sodio seco, se evapora el disolvente a presión reducida (15 mm. de mercurio) sin sobrepasar los 45° C. y después se seca el producto obtenido durante 18 horas a 20° C. a presión reducida (0,01 mm. de mercurio). Se obtienen así 10,0 g. de base bruta que es tomada de nuevo en

100 cm³ de cloroformo y después cromatografiada sobre una columna que contiene 140 g. de gel de sílice (altura: 500 mm.; diámetro: 27 mm.), Se diluye con los disolventes siguientes:

	- cloroformo	600 cm ³
5	- acetato de etilo	900 "
	- acetona	300 "
	- metanol	300 "

siguiendo la progresión de la separación por cromatografía sobre capa delgada. El diluido que corresponde a la dilución por acetato de etilo es evaporado a presión reducida (15 mm. de mercurio) a 20° C. Se obtienen 8,2 g. de producto amorfo al cual se agregan 80 cm³ de óxido de isopropilo. Se produce la cristalización por agitación. Tras la decantación, se toman de nuevo los cristales por 80 cm³ de óxido de isopropilo. Después de 3 horas a una temperatura de 2° C., los cristales son separados por filtración, lavados con en total 150 cm³ de óxido de isopropilo y secados a 45° C. durante 8 horas bajo presión reducida (0,05 mm. de mercurio). Se obtienen así 5,9 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(acetoxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 94 - 96° C.

La benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina de partida puede prepararse de la manera siguiente:

Se caldean a 130° C. durante 8 horas y con agitación 48,9 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, 12,9 g. de hidroxietil-4 piperidina y 33,6 g. de bicarbonato sódico en 400 cm³ de dimetilformamida. Después de enfriada, se evapora la solución en seco a presión reducida (15 mm. de mercurio) calentando hasta 65° C. El producto bruto es tomado de nuevo por 150 cm³ de agua deg

tilada, y después extraído con en total 200 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos son lavados con en total 400 cm³ de agua.

5 Se seca el extracto orgánico sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente es evaporado bajo presión reducida (15 mm. de mercurio) a 40° C. Se obtienen así 58,3 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina bruta.

10 Se cromatografía este producto en una columna que contiene 200 g. de gel de sílice (altura: 620 mm., diámetro: 27 mm.) diluyendo con los disolventes siguientes:

	- benceno	600 cm ³
	- benceno-cloruro de metileno (50-50 en volumen)	700 "
15	- cloruro de metileno	200 "
	- acetato de etilo	600 "
	- acetato de etilo-acetona (50-50 en volumen)	500 "
	- acetona	1200 "

20 Se sigue la progresión de la separación por cromatografía en capa fina. Los diluidos que corresponden a los tres últimos disolventes de dilución son reunidos, secados y concentrados a presión reducida (0,1 mm. de mercurio) a 20° C. El residuo obtenido es mantenido a esta presión y a esta temperatura durante 20 horas. Se obtienen así 28,4 g. de base purificada amorfa.

25 Se disuelven 12,0 g. de esta base en 30 cm³ de cloroformo anhidro y después se agrega 5,7 cm³ de éter clorhídrico 3,5 N. Se evaporan los disolventes bajo presión reducida (15 mm. de mercurio) y se termina por un secado a presión

30

reducida (0,01 mm. de mercurio) a 20° C. durante 18 horas. Se toma de nuevo el clorhidrato amorfo obtenido por 350 cm³ de agua destilada, se decolora la solución por adición de 3 g. de negro decolorante, se filtra, se liofiliza el filtrado y se termina por un secado a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) a 45° C. durante 18 horas. Se obtienen así 10,5 g. de clorhidrato de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6[(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde hacia 140° C.

Se obtienen 89,0 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina (P.F. 124 - 126° C.) por acción de 92 g. de bromo-1 cloro-3 propano sobre 69,0 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina en presencia de 16,4 g. de potasa pulverizada en 230 cm³ de metiletilcetona.

Se obtienen 69,0 g. de benciloxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina (P.F. 192 - 194° C. por acción de 106,0 g. de cloruro de bencilo sobre 200 g. de hidroxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina.

EJEMPLO 6

Se caldean a 80° C. durante 1 hora y con agitación 17,35 g. de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(hidroxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina con 32,3 g. de anhídrido acético y 80 cm³ de piridina anhidra. Después de enfriada, se vierte la mezcla reaccional en 150 cm³ de agua destilada y después se evapora la solución a presión reducida (0,5 mm. de mercurio). El extracto seco obtenido es consumido por un total 400 cm³ de óxido de isopropilo y después secado a presión reducida (0,01 mm. de mercurio a 60° C. durante 18 horas

Se obtienen 21,2 g. de un aceite viscoso que se toma de nuevo por 200 cm³ de agua destilada y 150 cm³ de cloroformo; se agita la mezcla a 5° C. con 120 cm³ de solución saturada de bicarbonato sódico. Se decanta y lava la capa clorofórmica con en total 120 cm³ de agua destilada. Se cromatografía la solución clorofórmica secada en una columna que contiene 160 g. de gel de sílice (altura: 580 mm., diámetro: 28 mm.) diluyéndola con los disolventes siguientes:

5

10

- cloroformo 3 litros
- acetato de etilo 3 "

El diluido que corresponde al acetato de etilo es evaporado bajo presión reducida (15 mm. de mercurio) a 45° C. y el producto obtenido es secado a presión reducida (0,01 mm. de mercurio) a 20° C. durante 18 horas. Se obtienen 16,3 g. de base aceitosa anaranjada.

15

Se disuelven 16 g. de esta base en 50 cm³ de etanol y se agrega la solución de 2,7 g. de ácido oxálico anhidro en 15 cm³ de etanol. Tras enfriamiento a 2° C. aproximadamente durante 6 horas, los cristales aparecidos son separados por filtración y lavados con un total de 80 cm³ de etanol, y después secados a presión reducida (0,01 mm. de mercurio) a 50° C. durante 18 horas. Se obtienen así 15,6 g. de oxalato de metoxi-2 dimetilsulfamoil-6 [(acetoxietil-4 piperidino)-3 propil]-10 fenotiazina que funde a 148 - 150° C.

20

25

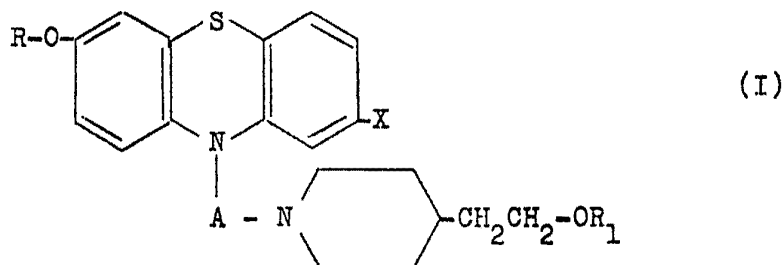
N O T A

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 alte-

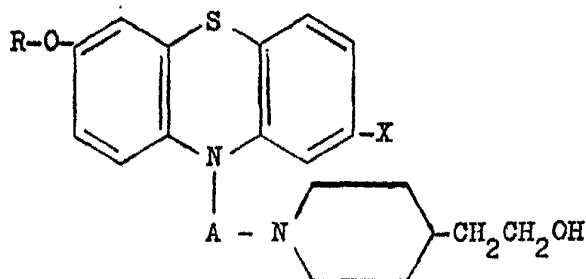
30

ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas
en Francia, con fechas 22 de Enero de 1.974 y 12 de Noviembre
de 1.974, bajo los números 74 02101 y 74 37295 respecti-
vamente, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conce-
den 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 PREPARAR DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA, ca-
racterizándose por lo siguiente:

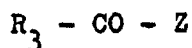
1ª.- Procedimiento para preparar derivados de la
fenotiazina, de fórmula general:



en la cual X representa un radical metiltio, metilsulfonilo
ó dimetilsulfamoilo, R representa un radical alquilo que con-
tiene de 1 a 10 átomos de carbono, fenilalquilo cuya parte
alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ó tetrahidropirani-
lo, A representa un radical $-(CH_2)_3-$ ó $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, R_1
representa un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene
1 a 16 átomos de carbono, alquenoilo cuya parte alquenoilo
contiene 2 a 16 átomos de carbono; así como sus sales de adi-
ción con los ácidos; caracterizado porque se hace reaccionar
un producto de fórmula general:



10 en la cual R, X y A se definen como anteriormente, sobre un producto de fórmula general:



15 en la cual R_3 representa un radical alquilo que contiene 1 a 16 átomos de carbono ó alquenilo que contiene 2 a 16 átomos de carbono y Z representa un resto reactivo, - y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

20 2ª.- Procedimiento para preparar derivados de la fenotiazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 2 JUL 1975

Madrid

RHONE-POULENC-INDUSTRIES.

A. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
Firmado: L. Goeta Fernández