

5. 171A

439073

PATENTE DE INVENCION

Ref. SC. 4370/4467/Div. II.

CO7D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

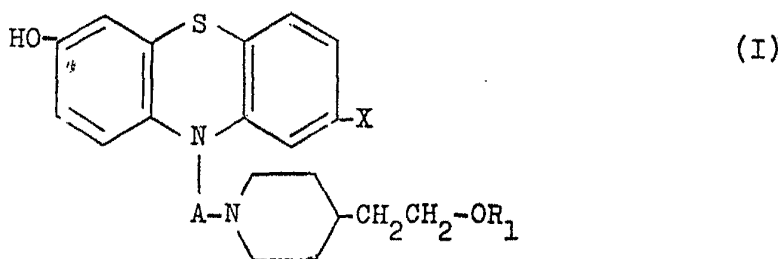
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA
FENOTIAZINA.

=====

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

=====

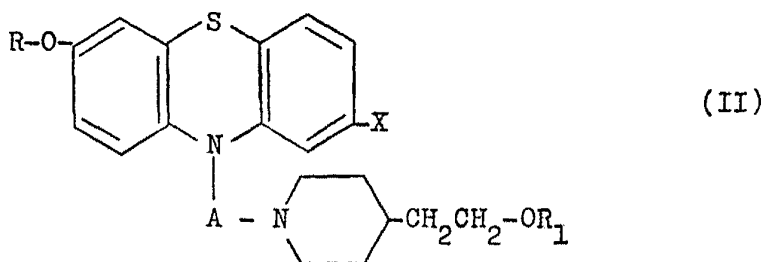
El presente invento se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de la fenotiazina
de fórmula general:



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

En la fórmula general (I); X representa un radical metiltilio, metilsulfonilo, ó dimetilsulfamoilo, A representa un radical $-(CH_2)_3-$ ó $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, R_1 representa un átomo de hidrógeno ó un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 16 átomos de carbono ó alquenoilo cuya parte alquenoilo contiene de 2 a 16 átomos de carbono.

15 Según el invento, los productos de fórmula general (I) pueden obtenerse a partir de un producto de fórmula general:



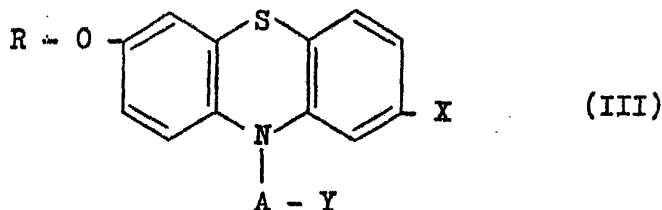
25 en la cual X, A y R_1 se definen como anteriormente y R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono ó fenilalquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono ó tetrahidropiranilo según los métodos habituales que permiten reemplazar un radical alcoxi, fenilal-

30

coxi ó tetrahidropirani^loxi por un radical hidroxⁱ son tocar el resto de la molécula.

5
Generalmente la reacción se efectúa en medio ácido en el seno de un disolvente orgánico. Con preferencia, se utiliza un producto de fórmula general (I) en la cual R representa un radical isopropilo, bencilo ó tetrahidropirani^lo operando en un disolvente orgánico tal como cloroformo en presencia de ácido sulfúrico y a una temperatura comprendida entre los -10 y 10° C.

10
Los productos de fórmula general (II) en la cual 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 tetrahidropirani^lo, R₁ representa un átomos de hidrógeno y los símbolos X y A se definen como anteriormente, pueden prepararse por acción de un derivado de la fenotiazina de fórmula general:

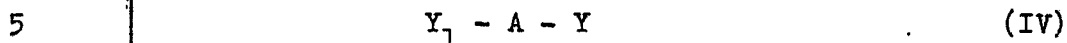


25
en la cual R, X y A se definen como anteriormente, e Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno ó un resto de éster sulfúrico ó sulfónico, sobre la (hidroxi^letil)-4 piperidina.

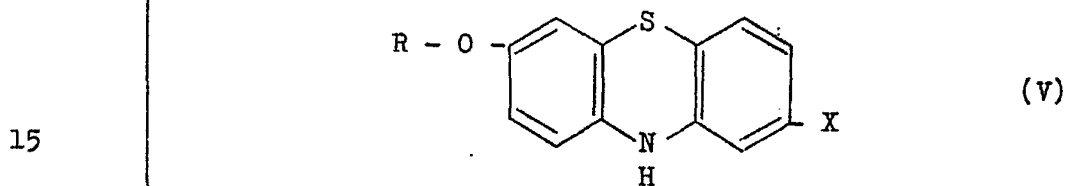
30
Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida en presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato sódico y a una temperatura comprendida entre 50° C. y la tempera

tura de ebullición de la mezcla reaccional.

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



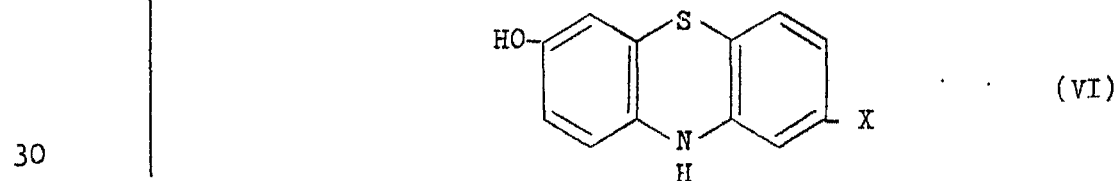
en la cual A se define como anteriormente y los símbolos Y e Y_1 que son con preferencia diferentes, representan cada uno un átomo de halógeno ó un resto de éster sulfúrico ó sulfónico, sobre un producto de fórmula general:



en la cual X y R se definen como anteriormente.

20 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 potasa.

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



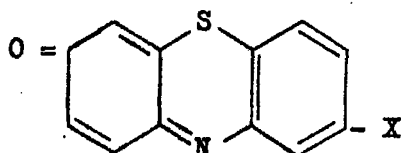
30

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.

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.

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



(VII)

en la cual X se define como anteriormente.

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.

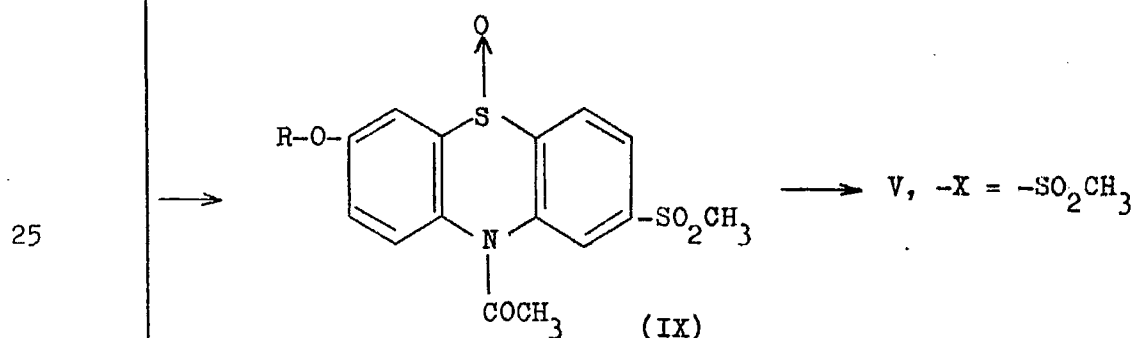
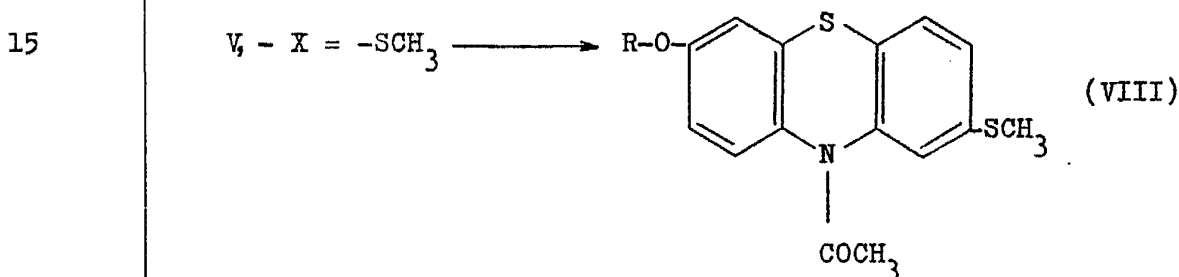
La fenotiazinona de fórmula general (VII) en la cual X representa un radical dimetilsulfamilo puede obtenerse

se 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.

5 La fenotiazinona de fórmula general (VII) en la cual X representa un radical metiltio puede obtenerse por condensación de la sal de zinc del amino-2 metiltio-4 tiorfenol sobre la cloro-2 hidroquinona en presencia de oxígeno.

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



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

30

La oxidación de la fenotiazina de fórmula (VIII), en fenotiazina de fórmula (IX) puede efectuarse según los métodos habituales de oxidación de un radical metiltio, en radical metilsulfonilo. Con preferencia se utiliza agua oxigenada en medio básico.

5

La reducción de la fenotiazina de fórmula (IX) en fenotiazina de fórmula general (V) en la cual X representa un radical metilsulfonilo puede efectuarse según los métodos que permiten reducir un sulfóxido y eliminar un radical aceto 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 cristalizable).

15

20

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; la 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

30

farmacodinámicas interesantes; son particularmente activos como anti-eméticos.

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_1 representa un átomo de hidrógeno ó un radical alcanilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenoilo cuya parte aquenoilo contiene 2 a 10 átomos de carbono, X representa el radical dimetilsulfamoilo y A representa el radical $-(CH_2)_3-$.

El ejemplo siguiente facilitado a título no limitativo, y en el cual la nomenclatura utilizada es la de Beilstein, muestra la forma en la cual puede ponerse en práctica el invento.

EJEMPLO

A una solución mantenida a 5° C. de 10,9 g. de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina en 150 cm³ de cloroformo anhidro, se agrega en 30 segundos 109 g. de ácido sulfúrico concentrado, a su vez enfriado a 5° C. Después de 30 segundos de agitación

a 5° C. se vierte la mezcla reaccional sobre 150 g. de hielo picado. Se lleva el valor pH de la solución a 7,5 por adición de lejía de sosa ($d = 1,33$) enfriando y se extrae con en total 350 cm³ de cloroformo. Se seca la solución clorofórmica sobre 5 g. de sulfato de sodio anhidro., se evapora el disolvente a presión reducida y se seca el producto obtenido a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) a 20° C. Se obtienen 5,1 g. de producto amorfo que se disuelve a ebullición en 35 cm³ de acetonitrilo. Después del enfriamiento, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados con 5 cm³ de acetonitrilo y secados a 50° C. a presión reducida (0,05 mm. de mercurio) durante 20 horas. Se obtienen así 3,9 g. de hidroxil-2 dimetilsulfamoil-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina que funde a 163 - 165° C.

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

Se caldea a 130° C. durante 7 horas 27,8 g. de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina, 8,2 g. de hidroxietil-4 piperidina, 21,1 g. de bicarbonato sódico en 265 cm³ de dimetilformamida. El medio reaccional es tratado en las condiciones del ejemplo 1. Se obtienen así 15 g. de base purificada que conduce por liofilización de la solución acuosa de su clorhidrato a 11,6 g. de clorhidrato de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (hidroxietil-4 piperidino)-3 propil-10 fenotiazina que funde hacia los 140° C.

Se obtienen 60,8 g. de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 (cloro-3 propil)-10 fenotiazina bruta por acción de 80,8 g. de bromo-1 cloro-3 propano sobre 52,0 g. de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina (P.F. 187 - 189° C.)

Se obtienen 42,8 g. de isopropoxi-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina por acción de 33,8 g. de yodo-2 propano sobre 40,0 g. de hidroxil-2 dimetil-sulfamoil-6 fenotiazina.

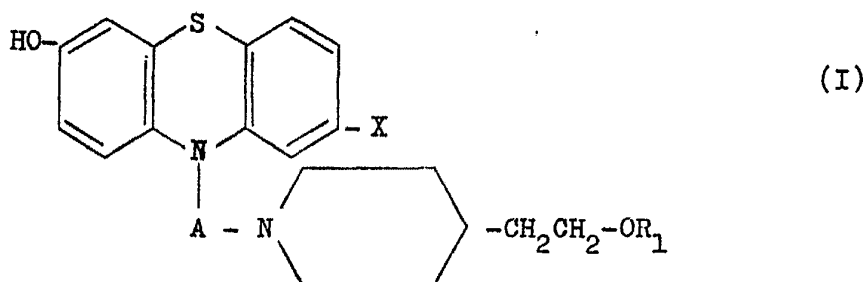
5 Se obtienen 207,6 g. de hidroxil-2 dimetilsulfamoil-6 fenotiazina (P.F. 208 - 210° C.) por reducción de 250 g. de dimetilsulfamoil-6 fenotiazinona-2 por medio de 190 g. de hidrosulfito sódico en una mezcla de 1.350 cm³ de metiletilcetona y 450 cm³ de agua destilada.

10 Se obtienen 320 g. de dimetilsulfamoil-6 fenotiazinona-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.

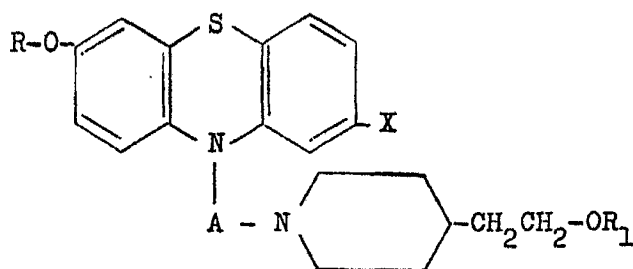
N O T A

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar
20 que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia, con fecha 12 de Noviembre de 1.974, bajo el número 74 37295, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo
25 que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



10 en la cual, X representa un radical metiltio, metilsulfonilo ó dimetilsulfamilo, A representa un radical $-(CH_2)_3-$ ó $-CH-(CH_3)-CH_2-$, R_1 representa un átomo de hidrógeno ó un radical alcenoilo cuya parte alquilo contiene 1 a 16 átomos de carbono, alquenoilo cuya parte alquenoilo contienen 2 a 16 átomos de carbono; así como sus sales de adición con los ácidos; ca
15 racterizado porque se trata en medio ácido un producto de fórmula general:



en la cual X, A y R_1 se definen como anteriormente y R representa un radical alquilo que contiene 1 a 10 átomos de carbono ó fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono ó tetrahidropiranilo, y después se transforma -
eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

