



ESPAÑA

10	ES	11	449196	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			25-6-1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.301

AHR Case 3230

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
591.216	27-6-75	E.U.A.
678.575	20-4-76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 10-~~6~~-(BENZOILPIPERIDINIL)-ALCOHIL7 FENOTIAZINAS"

71 SOLICITANTE (S)

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Unidos de America

72 INVENTOR (ES)

William John Welstead, Jr. y Robert Frederick Boswell, Jr.

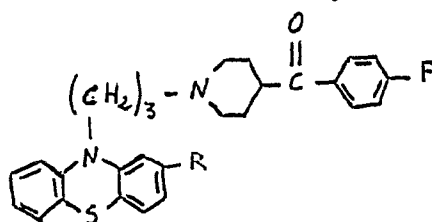
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 La invención se refiere a 10-{3-/4-(p-fluoroben
zoil)piperidinil/propil}fenotiazinas y métodos para prepara-
rarlas.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención co
rresponden a la Fórmula I general:



Fórmula I

10

donde:

R representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo o acetilo; y a las sales de adición de ácido de las mismas.

15 Los compuestos de la invención que tienen la ante
rior Fórmula I presentan actividad tranquilizante.

La actividad tranquilizante de los nuevos compues
tos de Fórmula I se demostró por su capacidad para bloquear
los efectos letales de la d-anfetamina en ratones agregados,
cuando se ensayó según un método modificado de Burn y Hobbs,
20 Arch. Intern. Pharmacodyn. 113: 290 (1958). Por ejemplo,
cuando se administró intraperitonealmente 2-cloro-10- {3-
-/4-(p-fluorobenzoil)piperidinil/propil}fenotiazina a ratas,
el compuesto tenía una DE_{50} de 0,72 mg/kg tras 16 horas, in
dicando que el compuesto tenía propiedades tranquilizantes
25 eficaces y de larga duración. Los valores de la DE_{50} del
compuesto anterior y compuestos adicionales se resumen en
la Tabla 1.

30

30 25 20 15 10 5 1

T A B L A I
 =====

Efectos de diferentes intervalos de tiempo de tratamiento previo
 sobre la letalidad por d-anfetamina en ratones

Ejemplo	DE ₅₀ protectora (límites de confianza 95%), mg/kg intraperitoneal	1 hr	4 hrs	8 hrs	15 hrs
1	0,94 (0,4-1,9)	0,35 (0,1-1,2)	1,27 (0,7-2,1)	12,1 (8-18)	
2	1,44 (0,6-3,3)	3,5 (1,1-10,8)	1,4 (0,8-2,2)	1,89 (1,2-2,8)	
3	0,14 (0,06-0,3)	0,10 (0,05-0,22)	0,06 (0,03-0,13)	0,76 (0,6-1,1)	
4	0,17 (0,1-1,4)	0,53 (0,2-1,1)	0,19 (0,1-0,5)	0,72 (0,4-1,3)	

1 Las toxicidades agudas (DL_{50}) de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se determinaron en ratones y se resumen en la Tabla II.

5 Tabla II, DL_{50} en 72 horas en ratones

Ejemplo nº	DL_{50} (límites de confianza 95%), mg/kg intraperitoneal
1	330 (268-405)
2	317 (251-399)
3	287 (227-361)
4	248 (211-290)

15 Los compuestos de la invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido que tienen una solubilidad mejorada en agua respecto a la base libre. Son sales de adición de ácido apropiadas las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y de ácidos orgánicos tales como acético, cítrico, láctico, maleico, oxálico, fumárico y tartárico. Las sales de adición preferidas son el clorhidrato, maleato y fumarato. Las sales de adición de ácido se preparan por reacción de los compuestos básicos con el ácido elegido, pudiendo estar cualquiera de ellos o ambos en forma de soluciones en éter, alcohol o acetona.

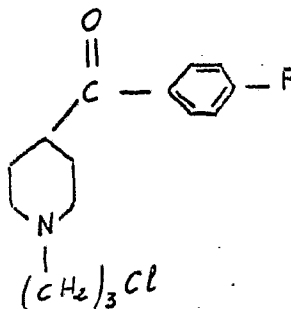
25 Los materiales usados para preparar los nuevos compuestos de la presente invención son la fenotiazina y fenotiazinas sustituidas en 2, de las que se dispone en el comercio o que se pueden preparar por métodos conocidos descritos en la bibliografía química, y 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina. Este último compuesto se pre

30

1 para haciendo reaccionar 4-(p-fluorobenzoil)piperidina con
 3-cloropropanol, en un alcohol inferior como disolvente,
 tal como n-butanol, con un aceptor de ácido, para dar 1-
 -(3-hidroxiopropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina, que por
 5 reacción con un reactivo tal como cloruro de tionilo da la
 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina.

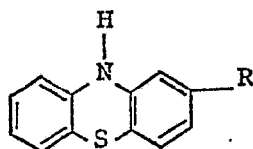
La 4-(p-fluorobenzoil)piperidina se puede prepara-
 rar como se expone en la patente de los EE.UU. 3.576.810.

Los compuestos de la presente invención se prepara-
 10 ran haciendo reaccionar 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluoroben-
 zoil)piperidina de fórmula:



Fórmula II

con una fenotiazina de fórmula:



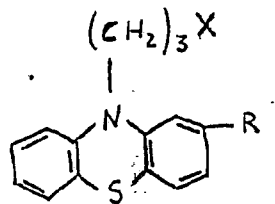
Fórmula III

25 donde R es como se ha descrito antes. La reacción se efec-
 túa preferiblemente en presencia de un disolvente adecuado,
 tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y simila-
 res, y en presencia de un aceptor de ácido tal como una ba-
 se inorgánica fuerte. La reacción se efectúa preferiblemen-
 te a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, la tem-
 30 peratura de reflujo. En una variación del método anterior,

1 la fenotiazina se metaliza en un disolvente adecuado tal co
 mo benceno, tolueno, dimetilformamida y similares, usando
 un agente de metalización usual tal como, por ejemplo, hi-
 druro sódico o n-butil-litio, y a una temperatura elevada,
 5 p.ej. 80-110°C, y la 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)
 piperidina se hace reaccionar con la fenotiazina metaliza-
 da.

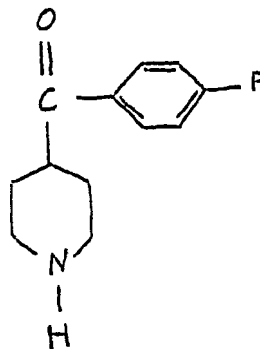
Alternativamente, los compuestos de la invención
 se pueden preparar por el método siguiente.

10 Se hace reaccionar una 10-(ω -cloroalcohol)feno
 tiazina de fórmula:



Fórmula IV

20 donde R es como se ha definido antes, con 4-(p-fluoroben
 zoil)piperidina de fórmula:



Fórmula V

1 en un disolvente aprótico adecuado, p.ej. benceno, xileno,
tolueno y similares, preferiblemente a una temperatura ele-
vada, p.ej. 80-130°C, en presencia de un aceptor de ácido
tal como una base inorgánica fuerte.

5 Los compuestos preparados por los métodos ante-
riores se aíslan de la mezcla de reacción utilizando técni-
cas adecuadas, tales como, por ejemplo, destilación, cromatografía,
cristalización, o por conversión a una sal de adi-
ción de ácido adecuada.

10

Preparación 1

4-(p-fluorobenzoil)-1-(3-hidroxiopropil)piperidina

Una mezcla de 24,3 g (0,1 moles) de clorhidrato
15 de 4-(p-fluorobenzoil)piperidina, 12,5 g (0,125 moles) de
3-cloropropanol y 42,0 g (0,5 moles) de bicarbonato sódico
en 500 ml de n-butanol se agitó a reflujo durante 15 horas.
Se añadieron 3,0 g (0,025 moles) adicionales de 3-cloropro-
panol, tras lo cual la cromatografía en capa delgada mos-
20 tró que la reacción era incompleta, y se continuó la reac-
ción durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se fil-
tró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el acei-
te residual cristalizó por trituración en éter isopropílico.
El sólido color canela pesó 23 g (87%) y fundió a 107-
25 -109°C. La recristalización en benceno-isooctano dió 17,7
g de material que fundía a 111-112°C.

Preparación 2

30 4-(p-fluorobenzoil)-1-(3-cloropropil)piperidina

1 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (38,7 g,
0,376 moles) a una solución agitada de 4-(p-fluorobenzoil)-
-1-(3-hidroxiopropil)piperidina (43,1 g, 0,163 moles) en
400 ml de cloroformo, a temperatura ambiente. Una vez com-
5 pletada la adición, la mezcla de reacción se agitó a tempe-
ratura ambiente durante 16 horas adicionales. Luego se en-
frió la mezcla y se añadieron gota a gota 125 ml de solu-
ción de hidróxido sódico 6N. La solución en cloroformo se
separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magne-
10 sio. La eliminación del disolvente dió 42,7 g de producto
crudo (rendimiento 92%) que cristalizó por enfriamiento. La
recristalización en isooctano dió 25,3 g de producto puro,
p.f. 66,5-68,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{19}NOFCl$: C, 63,49; H, 6,75;

15

N, 4,94

Hallado:

C, 63,49; H, 6,86;

N, 4,81

Ejemplo 1

20

Fumarato de 10- { 3-[4-(p-fluorobenzoil)piperidinil]propil }
fenotiazina hidratado (1:4)

25

Una mezcla de fenotiazina (4,9 g, 0,025 moles),
1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina (7,5 g,
0,0265 moles) y gránulos machacados de hidróxido potásico
(8,4 g, 0,15 moles) se agitó en 200 ml de tolueno seco, a
reflujo, durante 20 horas. La mezcla de reacción enfriada
se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida.
Se mostró que el aceite residual era una mezcla de produc-
30 to y reaccionantes, por análisis cromatográfico en capa del

1 gada. La purificación parcial se consiguió disolviendo el
aceite en éter y tratando con solución etérea de cloruro de
hidrógeno, para formar la sal clorhidrato. La sal no recris-
talizaba, sin embargo, y se convirtió en la base libre. La
5 base libre (4,5 g, rendimiento 40,5%) se trató con un equi-
valente de ácido fumárico, para formar la sal fumarato. La
recristalización en metanol-éter isopropílico produjo 4,7
g de sólido color canela, p.f. 190-192°C.

Análisis: Calculado para $C_{29}H_{39}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4H_2O$:

10 C, 65,65; H, 5,60; N, 4,94
Hallado: C, 65,82; H, 5,60; N, 4,93

Ejemplo 2

15 Fumarato de 2-trifluorometil-10-{ 3- $\overline{4}$ -(p-fluorobenzoil)pi-
peridinil/propil } fenotiazina

Una mezcla de 2-trifluorometilfenotiazina (9,6
g, 0,032 moles), 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)pipe-
ridina (10,0 g, 0,035 moles) y gránulos machacados de hi-
20 dróxido potásico (11,2 g, 0,2 moles) se agitó en 300 ml de
tolueno seco a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reac-
ción enfriada se filtró, el filtrado se lavó con agua, se
secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró, dando 14,2
g de producto crudo (rendimiento 88%). El producto crudo se
25 trató con exceso de ácido fumárico en metanol-éter isopro-
pílico, dando 20,5 g de sal fumarato. La recristalización
en isopropanol-éter isopropílico dió 12,2 g de sal fumara-
to, p.f. 158,5-161°C.

30 Análisis: Calculado para $C_{32}H_{30}N_2O_5SF_4$: C, 60,94; H, 4,80;
N, 4,44

1 Hallado: C, 60,77; H, 4,88;
N, 4,37

5 Ejemplo 3

5 Difumarato de 2-acetil-10- β -(4-p-fluorobenzoilpiperidinil)propilfenotiazina sesquihidratado

Una mezcla de 2-acetilfenotiazina (7,7 g, 0,032 moles), 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina (10,0 g, 0,0353 moles) y gránulos machacados de hidróxido potásico (14,0 g, 0,25 moles) se agitó en 300 ml de tolueno seco, a reflujo, durante 24 horas. La cromatografía en capa delgada mostró que la reacción era incompleta. Se añadieron a la mezcla de reacción 10,0 g (0,0353 moles) adicionales de 1-(3-cloropropil)-4-(p-fluorobenzoil)piperidina en 75 ml de tolueno seco, y se continuó el reflujo durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción enfriada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró, dando 23,2 g de producto crudo. La cromatografía sobre 400 g de silicato de magnesio dió 6 g de producto impuro. Se eliminaron las impurezas por destilación molecular, dejando el producto como residuo. El residuo pesó 4,0 g (rendimiento 24,5%). La base libre se trató con dos equivalentes de ácido fumárico en metanol. Se evaporó el metanol, y el residuo sólido se recristalizó en acetona-éster de petróleo (30-60°C); p.f. 146-149°C.

20 Análisis: Calculado para $C_{74}H_{80}N_4O_{23}S_2F_2$: C, 59,43; H, 5,39;
N, 3,75

25 Hallado: C, 59,57; H, 5,06;
30 N, 3,39

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-cloro-10-{ 3-[4-(p-fluorobenzoil)piperidinil]propil} fenotiazina hidratado (1:4)

5 Una mezcla de 2-clorofenotiazina (9,4 g, 0,04 moles), 4-(p-fluorobenzoil)-1-(3-cloropropil)-piperidina (12,0 g, 0,0425 moles) y gránulos machacados de hidróxido potásico (14,0 g, 0,25 moles) en 300 ml de tolueno seco, se agitó y trató a reflujo durante 36 horas. Tras enfriar, la solución en tolueno se decantó del material inorgánico y se concentró, dando 17,5 g de producto crudo. Este se cromatógrafió en una columna de 250 g de silicato de magnesio, dando 12,0 g de producto bastante puro (rendimiento 63%). La destilación molecular a 250°C dió 6,7 g de vidrio amarillo. Se disolvió el aceite en éter y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, dando una sal clorhidrato higroscópica. La sal se trituró en éter isopropílico hirviendo, y se recrystalizó en éter isopropílico-cloroformo. La sal, de la que se mostró por resonancia magnética nuclear y análisis espectral de masas que estaba solvatada, se secó a 120°C en un horno de vacío. El análisis de la sal, p.f. 204-206°C, dió hidratada en 1/4.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{28}N_2OFC l_2S \cdot 1/4H_2O$:

C, 62,13; H, 5,31; N, 5,37

25

Hallado:

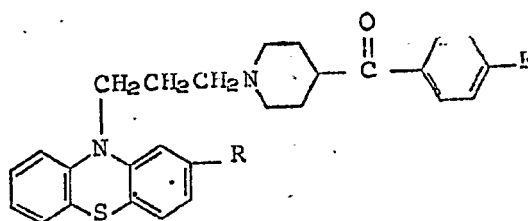
C, 62,04; H, 5,23; N, 5,40

30

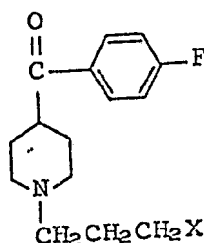
- REIVINDICACIONES -

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:

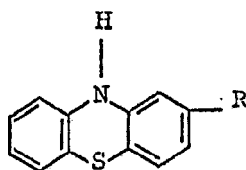
1a.- Procedimiento para preparar 10- ω -(benzoil piperidinil)-alcohol fenotiazinas que tienen la fórmula I:



donde R es hidrógeno, trifluorometilo, acetilo o cloro, o sales de adición de ácido de las mismas, caracterizado por que una 1-(3-halopropil)-4-(p-fluorobenzoyl)piperidina que tiene la fórmula II



donde X es halo, se hace reaccionar con una fenotiazina que tiene la fórmula III:



10 donde R es como se ha definido antes, y luego, si se desea, se convierte el compuesto así formado en una sal de adición de ácido del mismo.

2a.- Procedimiento para preparar 10- ω -(benzoilpirepidinil)-alcoholifenotiazinas.

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

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

Madrid, 07.JUL.1976

P.A.

20 Alberto de la Cruz
Por Fidei

25

30

FMM.