

209551

PATENTE DE INVENCION

SC. 1054.

209551



MEMORIA DESCRIPTIVA

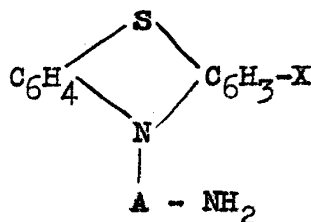
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE FENOTIACINA".

SOLICITANTES: SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE POULENC,  
entidad francesa, domiciliada en: 21, Rue  
Jean Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la fenotiacina. Estas nuevas aminas: amino-alcoilo-10 fenotiacinas, eventualmente sustituidas sobre el núcleo fenotiacina tienen por fórmula general

5.



10.

en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de



9 MAY

halógeno o un resto alcoilo inferior situado más particularmente en posición 1 o 3 del núcleo de la fenotiacina (numeración BEILSTEIN) y A representa un radical hidrocarbonado alifático divalente de cadena recta o ramificada, que comprende 2 o 3 átomos de carbono.

15.

Pueden prepararse, según la presente invención:

a) por reducción, por métodos conocidos, (hidruro de litio-aluminio, hidrógeno en presencia de níquel Raney) de los nitrilos correspondientes: cianoalcoilo-10 fenotiacinas eventualmente sustituidas.

20.

b) por reacción de amoníaco con la halogeno-alcoilo-10 fenotiacina conveniente.

c) por reacción de ftalimida potásica con la halógenoalcoilo-10 fenotiacina conveniente, y abertura del derivado ftalimidado, obtenido por métodos conocidos, tales como la acción del hidrato de hidracina.

25.

Estas aminoalcoilo-10 fenotiacinas constituyen productos intermedios importantes para la preparación de cuerpos dotados de acciones farmacodinámicas interesantes.

30.

Los ejemplos siguientes representan, a título no limitativo, el modo en que la invención puede realizarse en la práctica.

Los puntos de fusión indicados se han determinado por el banco Kofler.

35.

EJEMPLO 1 -

Se hidrogenan 5 gramos de (ciano-2'-etilo)-10 fenotiacina, preparada según SMITH J. Org. Chem. 15, 1129 (1950) añadiendo poco a poco este producto en una media hora, a una solución de 0,8 g. de hidruro de litio-aluminio, en 90 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, operando bajo ázoe. Se deja durante

40.



29 MAY. 1951

una noche, después se trata con 25 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de sosa d = 1.33. Se filtra sobre tierra decolorante y se extrae con éter. Por destilación del éter, se obtienen 5 g. de base: por mezcla de esta base con una solución de 2,7 g. de ácido maleico en 40 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo a 40°, se obtiene el maleato ácido de (amino-3'propilo)-10 fenotiacina que recristalizado en una mezcla de alcohol-acetato de etilo, funde a 183-184°.

45.

EJEMPLO 2 -

50.

Se prepara la cloro-3 (ciano-2'etilo)-10 fenotiacina (P.F. 178-179) a partir de la cloro-3 fenotiacina y del nitrilo acrílico por analogía con el método descrito por SMITH antes citados.

55.

Se hidrogena la cloro-3 (ciano-2'etilo)-10 fenotiacina por el hidruro de litio-aluminio como en el ejemplo 1.

El maleato ácido de la cloro-3 (amino-3'-propilo)-10 fenotiacina funde a 191-192°.

EJEMPLO 3 -

60.

Se prepara la metilo-3 (ciano-2'etilo)-10 fenotiacina (P.F.180-182) a partir de la metilo-3 fenotiacina, como en el ejemplo 2.

65.

Se hidrogenan en autoclave a 25 kgs. de presión a 60-65° durante dos horas, 4 g. de metilo-3 (ciano-2'-etilo)-10 fenotiacina en 60 cm<sup>3</sup> de alcohol metílico, con 25 g. de gas amoníaco en presencia de 4 g. de níquel de Raney.

Después de filtración, lavado con 100 cm<sup>3</sup> de alcohol metílico y concentración, se obtienen 5 g. de base bruta.

70.

Se disuelve la base a 70° en 30 cm<sup>3</sup> de una solu-



ción normal de ácido clorhídrico. Por refrigeración, se obtiene el clorhidrato de metilo-3 (amino-3'-propilo)-10 fenotiacina que, recristalizado en una mezcla de alcohol-éter, funde a 228-230°.

75. El maleato ácido de metilo-3(amino-3'propilo)-10 fenotiacina funde a 183-184°.

EJEMPLO 4 -

Se prepara la cloro-3 (cloro-3'-propilo)-10 fenotiacina por analogía con el método descrito por GILMAN y SHIRLEY, Am. Soc. 66, 890 (1944).

80.

Se calienta en autoclave durante 14 horas a 100° una solución de cloro-3 (cloro-3'-propilo)-10 fenotiacina bruta en 25 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico y 14 g. de gas amoníaco.

85.

Después de concentración, se trata con 120 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico a 10% a 50°, extrayendo el producto insoluble con 50 cm<sup>3</sup> de benzol.

90.

Mediante adición de 20 cm<sup>3</sup> de sosa d = 1,33 a la solución clorhídrico y extracción con 120 cm<sup>3</sup> de éter, se aísla la base bruta de la que se prepara el maleato, descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 5 -

Se calienta durante 15 horas a reflujo 50 cm<sup>3</sup> de dimetilo-formamida con 18,5 g. de ftalimida potásica y 26,1 g. de (cloro-2'etilo)-10 fenotiacina, preparada según GILMAN y SHIRLEY, como se ha citado anteriormente. Se vierte la mezcla refrigerada en 300 cm<sup>3</sup> de agua. Después de filtración, lavado con agua y secado a 110° se obtienen 37 g. de (ftalimido-2'etilo)-10 fenotiacina que, recristalizada en 15 partes de acetona, funde a 173-174°.

100.

Se calientan durante una hora a reflujo 100 cm<sup>3</sup>



de alcohol absoluto con 11,6 g. de (ftalimido-2'-etilo)-10 fenotiacina y 1,65 g. de hidrato de hidracina a 100%, según el método de ING y MANSKE, Soc. 1926, 2348.

105. Se añaden después 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico d = 1,19 y se calienta durante una hora a reflujo. Se refrigera a 20°, se filtra la ftalilohidracida y se concentra la solución alcohólica en vacío. Se adicionan al residuo de evaporación 100 cm<sup>3</sup> de agua en ebullición, se pasa al negro y se filtra.

110. Por refrigeración se obtienen 7,5 g. de clorhidrato de (amino-2'-etilo)-10 fenotiacina, que funde a 270-271°.

El maleato ácido de (amino-2'-etilo)-10 fenotiacina funde a 181°C.

115. EJEMPLO 6 -

Se calientan en autoclave durante 16 horas a 180° 13 g. de (cloro-2'-etilo)-10 fenotiacina (preparada como en el ejemplo 5) en 30 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico con 23 g. de amoníaco. Se trata el producto de la reacción como en el ejemplo 4 y se separa la (amino-2'-etilo)-10 fenotiacina en forma de clorhidrato descrito en el Ejemplo 5.

EJEMPLO 7 -

125. Se calientan a reflujo durante 4 horas 30 cm<sup>3</sup> de dimetiloformamida con 11,3 g. de ftalimida potásica y 19 g. de cloro-3 (cloro-3'-propilo)-10 fenotiacina preparada según el ejemplo 4. Se vierte la mezcla reaccional fría en 400 cm<sup>3</sup> de agua destilada y se agita durante una media hora. El sólido filtrado se pone en solución en 360 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico caliente y se trata al negro. Se obtiene, por refrigeración, 130. la cloro-3-(ftalimido-3'-propilo)-10 fenotiacina que funde a



115°. El desdoblamiento del derivado ftalimidado se efectúa con la hidracina como en el ejemplo 5. Se obtiene la cloro-3 (amino-3'-propilo)-10 fenotiacina de la que se separa el maleato, descrito en el ejemplo 2.

135. EJEMPLO 8 -

Se calientan a reflujo con agitación 11,6 g. de cloro-3 fenotiacina con 50 cm<sup>3</sup> de xileno anhidro y 2,1 g. de amiduro de sodio en polvo. Se vierte durante 15 minutos una solución en 50 cm<sup>3</sup> de xileno anhidro a 100°, de 13,4 g. de bromopropiloftalimida preparada según GABRIEL y WEINER, B. 21, 2671 (1888). Se calienta de nuevo durante 5 horas a reflujo. Se filtra el bromuro sódico y se extrae el xileno en vacío. Se cristaliza el producto en alcohol mediante calor y frío y se trata como en el Ejemplo 7.

145. EJEMPLO 9 -

Se calienta a reflujo durante 4 horas, una solución de 20 g. de (cloro-2'-propilo)-10 fenotiacina y 13,4 g. de ftalimida potásica en 60 cm<sup>3</sup> de dimetiloformamida. Después de refrigeración se vierte en agua, se filtra y se recristaliza en el alcohol étílico. Así se obtienen 6,3 g. de (ftalimido-2'-propilo)-10 fenotiacina (P.F. = 172-174°).

150. Se calienta a reflujo durante 4 horas, una solución de 6 g. de (ftalimido-2'-propilo)-10 fenotiacina y de 0,85 g. de hidrato de hidracina (a 95%) en 250 cm<sup>3</sup> de alcohol étílico. Se refrigera, se añaden 4,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (d = 1,19) y se calienta durante 1,30 hora más a reflujo. Después de refrigeración se filtra y lava con alcohol el precipitado formado. Se reúnen los filtrados alcohólicos y se extrae el alcohol al baño María. Se alcaliniza, por medio de 15 cm<sup>3</sup> de sosa 10 N y se extrae con 500 cm<sup>3</sup> de éter. Se



29 MAY. 1953

165. seca el extracto etéreo con sulfato de sodio y se extrae el éter el baño María. Así se obtienen 4 g. de (amino-2-propilo)-10 fenotiacina que se purifica por paso al clorhidrato que, después de recristalización en una mezcla de alcohol etílico-ciclohexano, funde a 244-245°. La base (amino-2'-propilo)-10 fenotiacina funde a 132-133°.

170. La (cloro 2'-propilo)-10 fenotiacina (P.F. 120-122°) que sirve de producto de partida, se obtiene por reacción del cloruro de tionilo con la (hidroxi-2'-propilo)-10 fenotiacina. (Eb. 0,35 = 190-195°) preparada en sí por hidrólisis de la (tetrahidropirani-oxi-2'-propilo)-10 fenotiacina preparada por reacción del tetrahidropirani-oxi-2-cloro-1 propano sobre la fenotiacina en el xileno en presencia de amido de sodio.

175. EJEMPLO 10 -

Operando como en el ejemplo 9, pero partiendo de cloro-1 (cloro-3'-propilo)-10 fenotiacina, se obtiene la cloro-1 (amino-3' -propilo)-10 fenotiacina cuyo maleato funde a 169°.

180. La cloro-1 (cloro-3' -propilo)-10 fenotiacina se prepara del mismo modo que la (cloro-2'-propilo)-10 fenotiacina precedente partiendo de cloro-1- fenotiacina y del tetrahidropirani-oxi-3 cloro-1 propano por medio de la cloro-1 (hidroxi-3' -propilo)-10 fenotiacina (Eb. 0,35 = 225 - 233°).

185.

- N O T A -

190. 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

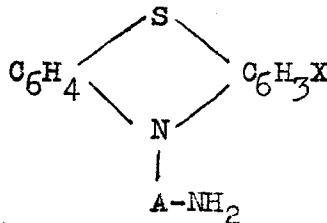


29 MAY. 1956

alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha 30 de Mayo de 1952, número 629.675, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que

195. conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

200. 1º - Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la fenotiacina, caracterizado porque las aminoalcoilo-10 fenotiacinas son de la fórmula general



205. en la que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un resto alcoilo inferior situado más particularmente en posición 1 o 3 del núcleo de la fenotiacina y A representa un radical hidrocarbonado alifático divalente de cadena recta o ramificada que comprende 2 o 3 átomos de carbono.

210. 2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en reducir por cualesquiera de los métodos conocidos las aminoalcoilo-10 fenotiacinas correspondientes.

215. 3º - Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fenotiacina, que consiste en hacer reaccionar el amoníaco con un halogeno-alcoilo-10 fenotiacina conveniente.

220. 4º - Procedimiento, según lo especificado en las



29 MAY.

reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar la ftalimida potásica con una halógeno-alcoilo-10 fenotiacina conveniente transformándose el derivado ftalimidado obtenido en amina primaria, por ejemplo, por medio de hidrato de hidracina.

5º - Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAY. 1953

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES  
RHÔNE POULENC

de J. GOMEZ ACEDO y MODEY