



PATENTE DE INVENCION

SC.1161/1176

220670

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

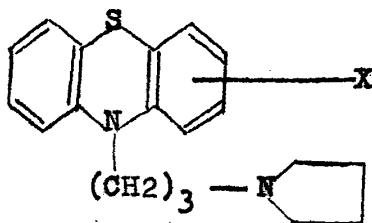
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE (PIRROLIDINO-3'-
"PROPILO)-10 FENOTIACINAS".

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

El presente invento, en cuya realización han participado MM. Paul Gailhot y Jean Robert, se relaciona con un nuevo procedimiento para la preparación de las pirrolidino-3'-propilo-10-fenotiaccinas, que poseen, entre otras, propiedades farmacodinámicas interesantes.

Los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento según la presente invención, responden a la fórmula general

10.



II

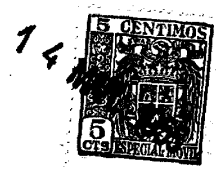


15. en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo de alcoilo o alcoiloxi, conteniendo hasta 4 átomos de carbono, de preferencia metil o metoxi, o un grupo arilo o ariloxi, de preferencia, fenilo o fenoxi; cuando X no representa un átomo de hidrógeno, sino uno de los sustituyentes definidos anteriormente se fija, de preferencia, en posición 3 del núcleo (numeración Beilstein).
- 20.

- En la patente inglesa nº 716.227 depositada el 29 de junio de 1953, la Sociedad solicitante ha descrito y reivindicado unos compuestos que responden a la fórmula general I en la que X representa ya sea un átomo de cloro, ya sea un átomo de bromo en posición 1 o 3, y en la solicitud de patente española depositada el 21 de abril de 1954, nº 214.849, por "Procedimiento de obtención de derivados de fentiacina", la sociedad solicitante ha descrito unos compuestos que responden a la fórmula general I, en la que X representa un átomo de hidrógeno.
- 25.
- 30.

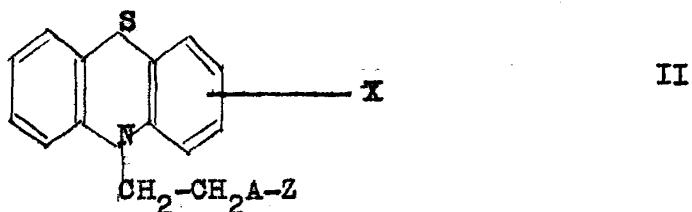
- En la patente y la solicitud antedichas, los procedimientos preferentes descritos para la preparación de estos compuestos comprenden, de un modo general, la reacción de una fenotiacina sustituida en posición 10, por un átomo o un grupo Q con una pirrolidina sustituida en posición 1, por un átomo o un grupo T, pudiendo Q y T reaccionar uno con otro de modo que se forme el grupo
- 35.

- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Un procedimiento adicional, se describe igualmente en la solicitud de patente española anteriormente indicada, para preparar la (pirrolidino-3'-propilo)-10-fenotiacina que comprende la ciclización del bromo-2-(pirrolidino-3" propilo) amino-2' difenilosulfuro por calefacción de este último compuesto en medio disolvente ^{anhidro}
- 40.



en presencia de un agente de condensación básico.

45. Según la presente invención, un nuevo procedimiento para la preparación de (pirrolidino-3' propilo)-10 fenotiacinas de la fórmula general I, comprende la reducción, por métodos conocidos, de la o de las dobles uniones y/o del grupo o grupos carbonilo de los compuestos de la fórmula general
- 50.



55. en la que A representa un grupo $-CH_2-$ o $-CO-$ y Z representa un resto pirrolilo-1, pirrolinilo-1, o pirrolidinilo-1, o el grupo

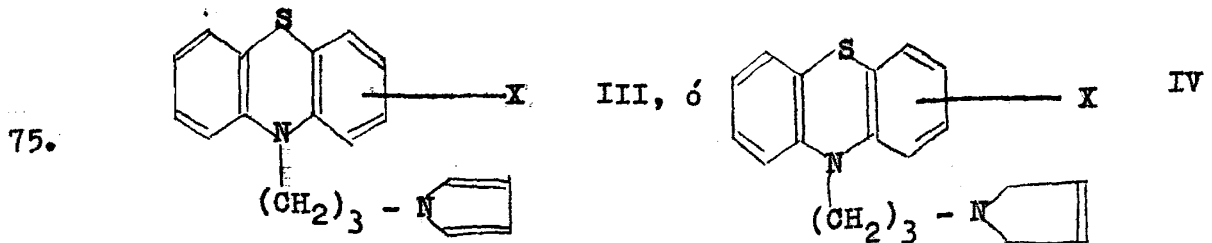


60. en el que por lo menos uno de los grupos Y representa un grupo $-CO-$, siendo el otro grupo Y ya sea un grupo $-CO-$ o ya sea un grupo $-CH_2-$, y B representa un grupo $-CH_2-CH_2-$, ó $-CH-CH-$, tal que cuando Z representa un resto pirrolidinilo, A puede representar solamente
65. el grupo $-CO-$. Por "métodos conocidos" debe entenderse cualesquiera métodos utilizados o descritos hasta ahora en la literatura.

70. En el procedimiento según la presente invención, cuando A representa el grupo $-CH_2-$ y Z representa un resto pirrolilo o pirrolinilo, es decir, cuando



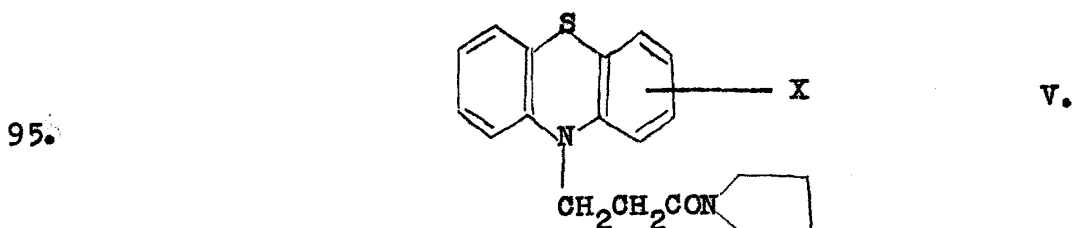
los productos de partida son compuestos que responden a las fórmulas generales siguientes:



en las que X tiene las significaciones indicadas anteriormente, la reducción o la hidrogenación de las dobles uniones para formar el sustituyente pirrolidinilo

80. deseado, se efectúa de preferencia por reducción catalítica en presencia, como catalizador, de cromita de cobre, de níquel Raney o de platino de Adams. Los compuestos de la fórmula general III pueden prepararse según los procedimientos descritos en la solicitud de patente española que presenta la sociedad solicitante con esta misma fecha
85. bajo el nº 220.669 , por "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la fenotiacina", y los de la fórmula general IV, por aplicación de los mismos métodos.

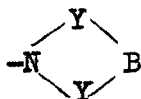
90. Cuando el producto de partida que responde a la fórmula general II es uno de aquellos para los cuales A es el grupo -CO- y Z representa el grupo pirrolidinilo, es decir, es un compuesto que responde a la fórmula general V.





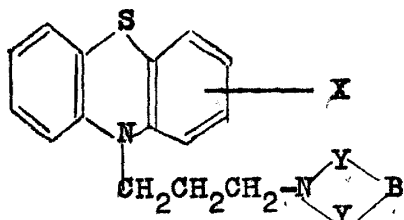
(en la que X tiene la significación expresada anteriormente) o es uno de aquellos para los cuales A representa un grupo $-CH_2-$ ó $-CO-$ y Z representa un grupo

1100.

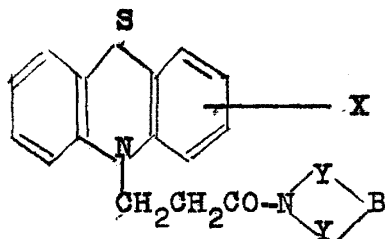


(tal como se define anteriormente), es decir, un compuesto que responde a las fórmulas generales VI ó VII:

105.



VI, ó



VII

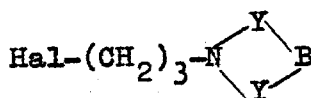
(en las que X tiene la significación antes expresada) se efectúa de preferencia la operación de reducción por medio de hidruro de litio-aluminio, en presencia de un disolvente, tal como el tetrahidrofurano.

110.

Los compuestos de la fórmula general V y los de la fórmula general VII se pueden preparar por procedimientos análogos a los descritos en la patente española nº 210.293 depositada el 10 de Julio, de 1953.

115.

Los compuestos de la fórmula general VI pueden prepararse por reacción de una fenotiacina sobre un derivado halogenado de la fórmula

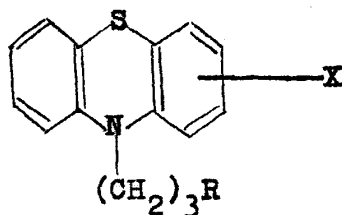


VIII

120.

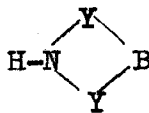
o por reacción de una fenotiacina de la fórmula

220670



IX

125. (en la que R representa un átomo de halógeno , o un resto de éster sulfónico o sulfúrico, sobre un compuesto de la fórmula



130. que puede utilizarse en forma de los compuestos que dá con los metales alcalinos.

La invención se ilustra, pero no se limita, en los ejemplos siguientes:

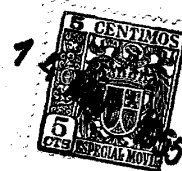
EJEMPLO 1.

135. Una solución de 5 g. de (pirrolilo-3'-propilo)-10 fenotiacina en 50 cm³ de ácido acético puro cristalizabile se hidrogena a 150° a una presión de 180 kg. durante 12 horas en presencia de 1. g. de platino de Adams.

140. Después de refrigeración se abre el autoclave, se filtra el platino, se lava con ácido acético y se destila el ácido acético en vacío (20 mm. de mercurio).

El residuo aceitoso vuelve a tratarse con 125 cm³ de agua. Se lava la solución obtenida con 30 cm³ de éter, después se alcaliniza por medio de 11 cm³ de lejía de sosa 10 N.

145. El aceite insoluble se extrae en tres veces con 50 cm³ de éter. Los extractos etéreos después de secados sobre sulfato de sodio, se evaporan en seco. La



150. base bruta obtenida (5,5 g) se transforma en clorhidrato en acetona; se obtienen así 4 g. de clorhidrato de (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina.

EJEMPLO 2.

155. A la solución obtenida partiendo de 17 cm³ de una solución etérea de hidruro de litio-aluminio, a 2,08% y 20 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade con agitación, una solución de 3 g. de [(ceto-2"-pirrolidino)-3'-propilo] -10 fenotiacina en 20 cm³ de tetrahidrofurano anhidro.
160. Se produce un calentamiento reducido; se calienta después durante 4 horas en reflujo, con agitación.
165. El medio reaccional, se trata con 30 cm³ de agua y 50 cm³ de ácido clorhídrico N; se destila en vacío el tetrahidrofurano y se alcaliniza el residuo con 10 cm³ de lejía de sosa 10 N. La base (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina se extrae con éter (tres veces con 30 cm³) con exclusión del derivado pirrolidónico inicial no transformado, que permanece insoluble.
170. Los extractos etéreos, después de secados sobre sulfato de sodio, se evaporan en seco; la base bruta obtenida (1 g.) se transforma en clorhidrato en acetona; se obtienen así 1,05 g. de clorhidrato de (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina.

175. EJEMPLO 3.

180. En una mezcla que encierra 75 cm³ de solución etérea de hidruro de litio-aluminio, a 2,1% y 75 cm³ de tetrahidrofurano, se añade gota a gota, durante una media hora, con agitación, una solución de 6,76 g. de (succinimido-3'-propilo)-10 fenotiacina en 70 cm³ de tetra-



hidrofurano.

La temperatura de la mezcla se eleva progresivamente y se provoca el reflujo del éter; se calienta aún durante 20 horas a reflujo.

185. Después de refrigeración, se vierten con precaución 50 cm³ de agua; después 10 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,19); se destila el éter y el tetrahidrofurano en 20 mm. de mercurio y se alcaliniza con 15 cm³ de soaa (d = 1,33); se filtra el precipitado de alumina sobre Supercel y se lava con éter.

190. Se separa la capa etérea del filtrado, se agota la capa acuosa con 100 cm³ de éter. Los extractos etéreos reunidos se agotan con 45 cm³ de ácido clorhídrico normal. La solución clorhídrica se alcaliniza con 5 cm³ de sosa (d = 1,33), la base (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina precipita; se extrae con éter, se seca sobre sulfato de sodio y se destila el éter al baño María.

195. El residuo se transforma en clorhidrato en la acetona; se obtienen así: 2,85 g. de clorhidrato de (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina.

200. EJEMPLO 4.

- En una mezcla que encierre 10 cm³ de solución etérea de hidruro de litio-aluminio a 2,1% y 30 cm³ de tetrahidrofurano, se añade, gota a gota, en 20 minutos, una solución de 1,8 g. de fenotiacinilo-10 propiopirrolidica en 30 cm³ de tetrahidrofurano. Se calienta después a reflujo durante 20 horas con agitación. Después de refrigeración se añaden con precaución 20 cm³ de agua después 15 cm³ de ácido clorhídrico normal; se destila en 20 mm de mercurio el tetrahidrofurano y el éter;

205.
210.



215. se alcaliniza con 10 cm³ de sosa (d = 1,33) y se extraen los productos orgánicos con 100 cm³ de éter. El extracto etéreo se agota con 110 cm³ de ácido clorhídrico normal; la capa clorhídrica se alcaliniza con 15 cm³ de sosa (d = 1,33).

La (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina se precipita en estado aceitoso; se la extrae con 100 cm³ de éter, se seca el éter sobre sulfato de sodio y después se destila el éter el baño María.

220. Se transforma la base en clorhidrato en la acetona y se obtiene 0,8 g. de clorhidrato de pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina.

225. La fenotiacinilo-10 propiopirrolidida (p.f. = 97 - 98° Kofler) que sirve de producto de partida, se puede preparar por calentamiento a 180 - 190° del (fenotiacinilo-10)-3 propionato de pirrolidina (p.f. = 129 - 130° (Kofler)) que se obtiene a su vez por reacción del ácido (fenotiacinilo-10')-3 propiónico sobre la pirrolidina en el éter.

EJEMPLO 5.

230. En una mezcla que encierre 7,8 cm³ de una solución etérea a 2,1 % de hidruro de litio-aluminio y 30 cm³ de tetrahidrofurano, se vierten , poco a poco , durante 10 minutos una solución de 1,5 g. de (cloro-3'-fenotiacinilo-10')-3 propiopirrolidido en 30 cm³ de tetrahidrofurano, después se calienta al reflujo durante 20 horas. La mezcla reaccional se trata como en el ejemplo 4 y se obtienen así 0,7 g. de base cloro-3 (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacina que se transforma en clorhidrato en la acetona.

240. La (cloro-3'-fenotiacinilio-10')-3 propiopirro-



lídida (p.f. = 77 -80° (Kofler)) se puede preparar mediante reacción del cloruro de (cloro-3'-fenotiacinilo-10')-3 propionilo con la pirrolidina en solución etérea, en presencia de piridina.

245.

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 alteren su principio fundamental. También

250.

se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 15 de marzo de 1954, nº 7535/54, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Inter-

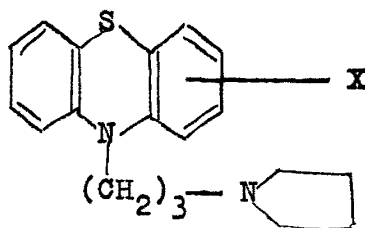
255.

nacionales 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 (PIRROLIDINO-3' PROPILO)-10 FENOTIACINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

260.

1º.- Procedimiento para la preparación de (pirrolidino-3' propilo)-10 fenotiacinas, que responden a la fórmula general

265.

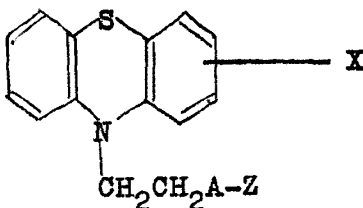


en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alcoilo o alcoiloxi conteniendo hasta 4 átomos de carbono, de preferencia metilo o metoxi o un grupo arilo o ariloxi, de preferencia fenilo

- 11 - 220670

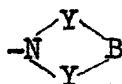


- o fenoxi; y X cuando no representa un átomo de hidrógeno, sino uno de los sustituyentes definidos anteriormente, fijándose de preferencia en posición 3 del núcleo, caracterizándose porque se reduce por métodos conocidos,
275. la unión o las dobles uniones y/o el grupo o los grupos carbonilo de los compuestos de la fórmula general



280.

en la que A representa un grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CO}-$ y Z representa un núcleo pirrolilo, pirrolinilo, ó pirrolidinilo, ó el grupo



285.

en el que por lo menos uno de los grupos Y representa un grupo $-\text{CO}-$, siendo el ^{cuatro} grupo Y, ya sea un grupo $-\text{CO}-$ o ya sea un grupo $-\text{CH}_2-$ y B representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ tal que, cuando Z representa un núcleo

290.

pirrolidinílico, A puede representar solamente el grupo $-\text{CO}-$.

29. - Procedimiento para la preparación de (pirrolidino-3'-propilo)-10 fenotiacinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 295.

Madrid, 14 de marzo de 1955.

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
P.P.