

224823



PATENTE DE INVENCION

SC.1212/1319 Gén.

BIS(DIALCOYLAMINOMETHYL) -
ALCOYLPHENOTHAZINES.
Type 4754 R.P.

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiacina".

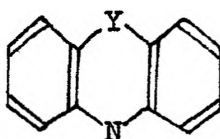
=====

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

=====

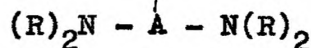
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina, de sus sales y sus derivados amonio cuaternarios.

5. Estos productos, responden a la fórmula general siguiente



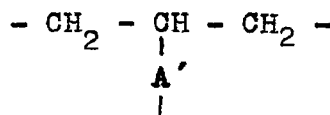
(I)

10.





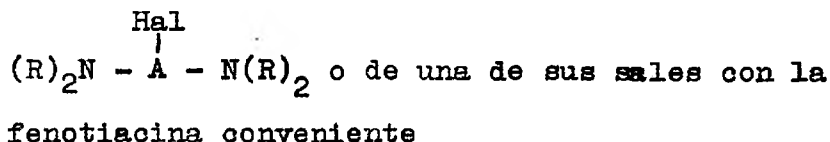
En esta fórmula Y representa un átomo de azufre o un radical SO o SO₂ ; A representa el radical hidrocarbonado trivalente



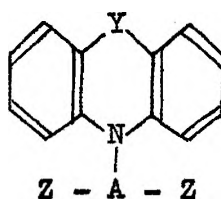
15. representando A' una unión simple o un radical hidrocarbonado divalente que comprende 1 a 3 átomos de carbono y los diferentes radicales nitrogenados pueden ir fijos indiferentemente sobre las 3 valencias libres de este radical. Los radicales R son idénticos o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior; además el radical -N(R)₂ puede representar un resto de amina heterocíclica tal como pirrolidino, piperidino o morfolino. Los núcleos bencénicos de la fenotiacina pueden sustituirse
20. por átomos de halógeno o radicales alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, arilo, ariloxi, aralcoholo, aralcoholoxi o acilo inferior. Por radicales alcoholo, alcoholoxi o acilo inferiores, debe entenderse radicales que comprenden de uno a cuatro átomos de carbono.
25. Los productos para los cuales Y = S, A = -CH₂ - CH - CH₂ y N(R)₂ = N(CH₃)₂ ó N(C₂H₅)₂ que constituyen el objeto de una solicitud de patente independiente, se excluyen de la presente invención.
30. Los productos que constituyen el objeto de la presente invención pueden obtenerse por los siguientes métodos:
- 35.



1^a.- Condensación de una diamina halogenada del tipo



40. 2^a.- Condensación de una amina $HN(R)_2$ con un derivado de la fenotiacina del tipo

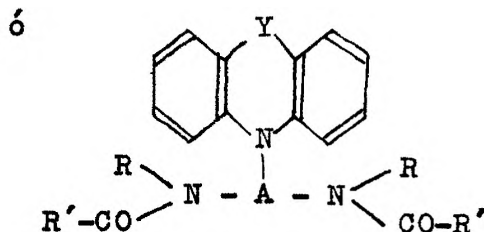
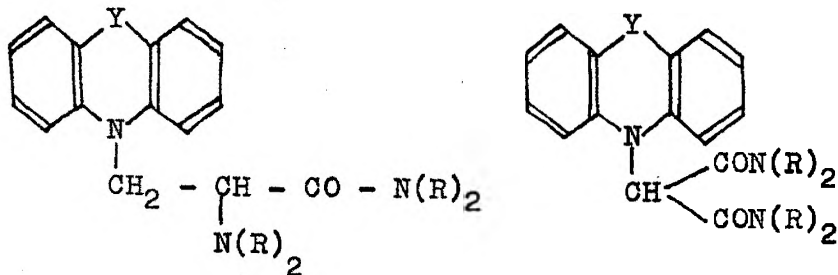


45. en la que Z representa un resto de éster reactivo (tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico), pudiendo uno de los dos Z ser igualmente un resto $-N(R)_2$. En esta fórmula como en las siguientes, se sobrentiende, que los

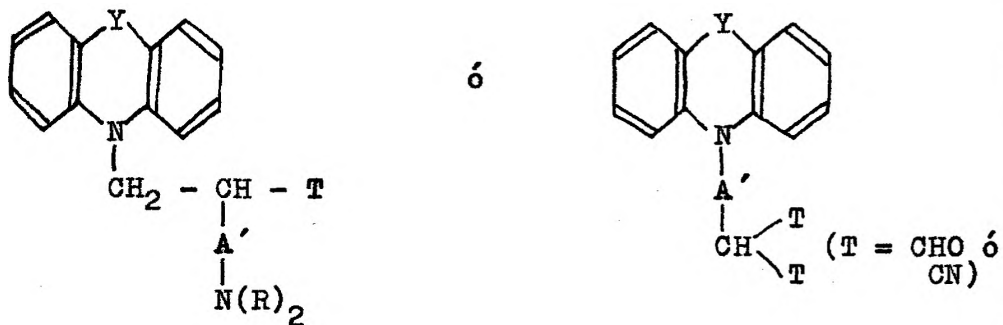
50. núcleos bencénicos de la fenotiacina pueden ser sustituidos como se indica anteriormente. Es conveniente operar en autoclave, en particular cuando la amina $HN(R)_2$ es volátil.

55. 3^a.- Para los productos en los que los símbolos R representan radicales alcohilo, alcoholación por los métodos conocidos de una amina que responden a la fórmula (I) en la que por lo menos uno de los símbolos R representa un átomo de hidrógeno.

4^a.- Reducción de amidas tales como por ejemplo:



60. 5ª.- Reducción de un derivado del tipo



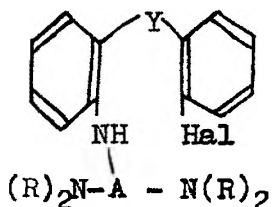
65. en presencia de una amina $NH(R)_2$.

6ª.- Ciclización, de preferencia en un disolvente de la clase de las amidas sustituidas de ácidos alifáticos inferiores, tales como las formamidas o acetamidas en presencia de un agente de condensación (hidróxido o carbonato alcalino) y eventualmente en presencia de un catalizador tal como el polvo de cobre, de un

70.

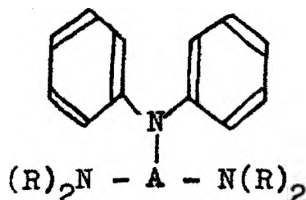


derivado del tipo:



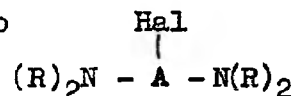
(Y = S)

75. 7^a.- Ciclización por medio de azufre, en presencia de iodo, de una difenilamina sustituida, del tipo



80. 8^a.- Los derivados para los cuales Y representa un radical SO ó SO₂ pueden obtenerse igualmente por oxidación de los derivados correspondientes de la fenotiacina. A la inversa, pueden reducirse en estos mismos derivados.

85. De todos estos métodos es el primero (condensación de un derivado halogenado del tipo



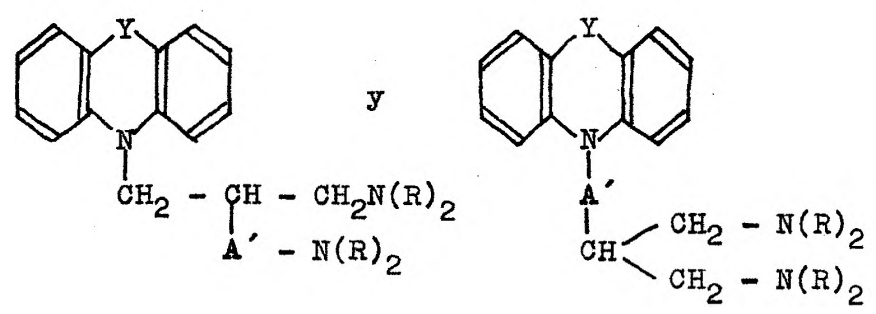
- sobre una fenotiacina conveniente que es el más ventajoso. Esta reacción se efectúa con o sin disolvente en presencia o no de un agente de condensación. 90. Es conveniente operar en un disolvente del grupo de los carburos aromáticos (por ejemplo tolueno o xileno) en presencia de un agente de condensación, de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados



(tales como por ejemplo hidruros, amiduros, hidróxidos, alcoholatos, metales alcoholos o arilos) y mas particularmente el sodio metálico, el amiduro de sodio, la sosa o la potasa en polvo, el hidruro de litio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio. Se opera de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente.

Es conveniente utilizar la diamina halogenada en forma de base libre en solución, por ejemplo en el benceno, el tolueno o el xileno y añadir a la mezcla otros reactivos en la que la fenotiacina pueda ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede realizarse igualmente con una sal de la diamina halogenada, pero en este caso es preciso evidentemente, poner una mayor proporción de agente de condensación de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.

En el curso de la condensación se produce una isomerización y se obtiene una mezcla en cantidades variables de los dos isómeros:



Se pueden separar estos isómeros por ejemplo, por cristalización de una sal tal como el diclorhidrato



en el alcohol; sin embargo, no es indispensable efectuar esta separación puesto que los dos isómeros poseen, en general, propiedades farmacodinámicas muy parecidas.

120. Estos productos son en particular ganglioplégicos, anestésicos locales y sobre todo espasmolíticos particularmente interesantes, lo que les hace utilizables entre otros en terapéutica humana.

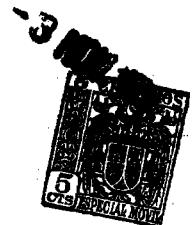
- Los ejemplos siguientes, a título de ejemplo no limitativo, muestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica. (Los puntos de fusión han sido determinados al banco Kofler).
- 125.

EJEMPLO 1.

- Se calientan a reflujo, durante una hora 16,3 g. de fenotiacina en 65 cm³ de xileno con 3,75 g. de amido de sodio. Se vierte en una hora 200 cm³ de una solución xilénica conteniendo 18 g. de base dimetilamino-1 dimetilaminometilo-2 cloro-3 butano preparada según MANNICH y SALZMANN B. 72 506 (1939). Se calientan aun a reflujo durante una hora. Se añaden 40 cm³ de agua, se filtra la fenotiacina que se precipita. Se agita con 100 cm³ de ácido clorhídrico a 10%. Se decanta la capa acuosa ácida, se añaden 140 cm³ de sosa (d = 1,33) y se extrae la base con dos veces 60 cm³ de éter.
- 130.
- 135.

- Se obtienen, por destilación 10 g. de base que destila a 195-200° a una presión de 0,4 mm. de mercurio.
- 140.

- Por reacción de una solución de ácido clorhídrico en éter se obtienen 4 g. de diclorhidrato de (dimetilamino-4'dimetilaminometilo-3'butilo-2')-10 fenotiacina que funde a 238-239°.
- 145.



EJEMPLO 2.

Se calientan a reflujo durante una hora 19,9 g. de fenotiacina con 190 cm³ de xileno y 4,7 g. de amiduro de sodio. Se vierten en una media hora 80 cm³ de una solución xilénica conteniendo 28,7 g. de base dietilamino-1 dietilamino-metilo-2 cloro-3 butano (preparada por analogía con la obra de MANNICH y SALZMANN, B, 72, 506 (1939). Esta base clorada destila a 90 - 91,5^o a 0,4 mm. de mercurio.

Se calienta aún a reflujo durante 3 horas. Se añaden 30 cm³ de agua y se extrae con 100 cm³ de ácido clorhídrico al 15%. Se decanta la capa acuosa ácida, se añaden 60 cm³ de sosa d = 1,33 y se extrae la base con tres veces 40 cm³ de éter.

Se obtienen 14,5 g. de base bruta (dietil-amino-4' dietilaminometilo-3' butilo-2')-10 fenotiacina que destila a 215-217^o a 0,2 mm. de mercurio.

EJEMPLO 3.

Se disuelven 11 g. de \square bis(dimetilamino)-2', 3' propilo-1' \square -10 fenotiacina en 50 cm³ de ácido acético cristalizabile. Se añaden 2 cm³ de ácido sulfúrico puro d = 1,83. Se agita, se refrigera a unos 10-15^o y se vierte durante media hora una solución de 3,1 cm³ de agua oxigenada (a 38 g. H₂O₂ en 100 cm³) en 15 cm³ de ácido acético cristalizabile. Se continúa la agitación durante 3 horas y se deja reposar una noche a 20^o. Se añaden al día siguiente 100 cm³ de agua después, con refrigeración y agitación 50 cm³ de lejía de sosa d = 1,33. Se extrae con 50 cm³ de cloroformo, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se



recristaliza en 90 cm³ de heptano. Se obtienen 7 g. de oxo-9 Δ bis (dimetilamino)-2', 3'propilo-1'7-10 fenotiacina PF.120^o.

180. EJEMPLO 4.

Se calientan a reflujo durante 3 horas 2 g. de oxo-9 Δ bis(dimetiloamino)-2', 3'propilo-1'7-10 fenotiacina con 15 g. de ioduro de etilo. Se destila el exceso de ioduro de etilo y se lava con acetona. El

185. producto bruto recristalizado en 35 cm³ de isopropanol da 1,4 g. de monoiodoetilato de oxo-9 Δ bis (dimetilamino) -2', 3'propilo-1'7-10 fenotiacina que funde a 210^o.

EJEMPLO 5.

190. Se calientan a reflujo durante 2 horas 10 g. de fenotiacina con 100 cm³ de xileno y 2,3 g. de amiduro de sodio. Se vierten durante una hora 96 cm³ de una solución xilénica que contenga 13,7 g. de bis-piperidino-1,3 cloro-2 propano. Se calienta aún a reflujo durante 3 horas. Se trata con 100 cm³ de agua.

195. Se decanta y se extrae con 50 cm³ de ácido clorhídrico a 10%. Se decanta la capa acuosa ácida, se añaden 25 cm³ de sosa d = 1,33 y se extrae la base con 2 veces 25 cm³ de cloroformo. Se decanta, se lava y se seca en sulfato de sodio. Se obtienen 18 g. de base destilando a 200 -
200. 235^o en 0,6 mm. de mercurio compuesto de una mezcla. Por cristalización en 25 cm³ de etanol, se obtienen 10 g. de Δ bis-piperidino-2', 3'propilo-1'7-10 fenotiacina que funde a 108^o.

205. Se obtiene el diclorhidrato de bis-piperidino-1,3 cloro-2 propano tratando 22,5 g. de bis-piperidino-1,3 propanol-2 en 70 cm³ de cloroformo por el gas clorhídrico despues 18 g. de cloruro de tionilo. Despues



de cristalización en el isopropanol, se obtienen 21 g. de diclorhidrato de bis-piperidino-1,3 cloro-2 propano
210. que funde a 220°.

Se puede preparar el bis-piperidino-1,3 propanol-2 calentando a unos 60° una mezcla de 120 g. de piperidina, 250 cm³ de agua y 46 g. de epiclorhidrina añadida poco a poco, tratándola despues con carbonato
215. de potasio y extrayéndola con benceno y con éter.

Se obtienen 93 g. de bis-piperidino-1,3 propanol-2 que destila a 178-180° a 26 mm. de mercurio.

EJEMPLO 6.

30,3 g. de dioxo-9,9 fenotiacina se disuel-
220. ven en 200 cm³ de dimetiloformamida; se añaden 9,3 g. de etilato de sodio y se destila hasta estabilización de la temperatura de destilado = 150°. Se vierte entonces una solución de 27 g. de bis (dimetilamino)-1,3 cloro-2 propano en 100 cm³ de dimetiloformamida y se calienta a
225. reflujo durante 10 horas. Se vierte despues en agua, se extrae con éter y se seca la solución etérea en carbonato potásico anhidro. Por evaporación del disolvente se obtienen 28 g. de un residuo que se purifica por cristalización en etanol, despues en benceno; se
230. obtienen así 12 g. de dioxo-9,9 $\left[\begin{array}{l} \text{bis (dimetilamino)-2'} \\ \text{3'propilo-1'} \end{array} \right]_{10}$ fenotiacina que funde a 127 - 128°.

N O T A

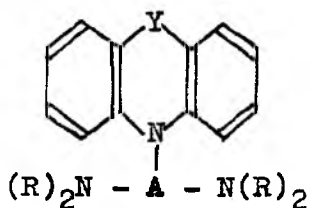
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,
235. debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien



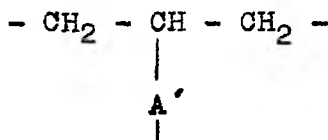
se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia, con fecha 240. 4 de noviembre de 1954, nº 679.040 acogiendo, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituyen la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:

245. "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiacina"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la fenotiacina, de la fórmula general



250. en la que Y representa un átomo de azufre o un radical SO ó SO₂; A representa el radical hidrocarbonado trivalente



representando A' una unión simple o un radical hidrocarbonado divalente que comprende 1 a 3 átomos de carbono y los diferentes radicales nitrogenados que pueden ir fijados indistintamente sobre las 3 valencias libres de este radical, representando cada uno de los radicales R, un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior y el

255.

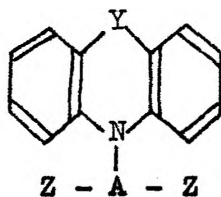


260. radical $-N(R)_2$ pudiendo representar un resto de amina heterocíclica tal como pirrolidino, piperidino o morfolino, pudiendo sustituirse los núcleos bencénicos de la fenotiacina por unos átomos de halógeno o de los radicales alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, arilo, ariloxi, aralcoholo, aralcoholoxi o acilo inferior,
265. los productos para los cuales $Y = S$, $A = -CH_2 - \underset{|}{CH} - CH_2$ y $N(R)_2 = N(CH_3)_2$ ó $N(C_2H_5)_2$ se excluyen.

2ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la fenotiacina, que responden a la fórmula

270. general por uno de los métodos siguientes, siendo los diferentes símbolos, salvo indicación en contrario, los mismos que anteriormente, caracterizándose porque: a) se efectúa la condensación de una diamina halogenada del tipo

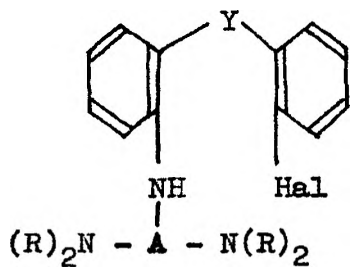
275. $(R)_2N - \overset{Hal}{\underset{|}{A}} - N(R)_2$ o de una de sus sales con la fenotiacina conveniente; b) la condensación de una amina $NH(R)_2$ con un derivado de la fenotiacina del tipo



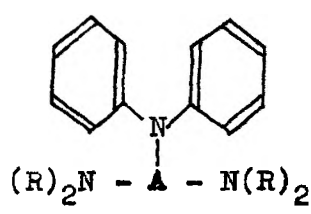
280. representando Z un resto de éster reactivo, pudiendo ser uno de los dos Z también un resto $-N(R)_2$; c) cuando R no es un átomo de hidrógeno, alcoholación de las aminas que responde a la fórmula general en la que uno por lo menos de los radicales R es un átomo de
285. hidrógeno; d) reducción de las amidas que responden a



la fórmula general, en la que un CH₂ contiguo a un nitrógeno no fenotiacínico se reemplaza por un CO; e) reducción en presencia de una amina HN(R)₂ de los nitrilos o de los aldehídos cuya fórmula resulta del reemplazo en la fórmula del cuerpo deseado, de un radical -CH₂-N(R)₂ por un radical -CN ó -CHO; f) ciclización de un derivado del tipo



295. g) ciclización con azufre de una difenilamina del tipo



que permite obtener los compuestos para los cuales Y = S; h) en el caso en que Y = S ó SO₂, oxidación de los derivados correspondientes de la fenotiacina (Y = S).

300. 3ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 3 NOV. 1955
SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE POULENC.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
P.F

