

227433



227433

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, sus colonias y el Protectorado de Marruecos, a favor de:

Don Ramón MATABOSCH CASTELL

Licenciado en Ciencias Químicas, de nacionalidad española y con domicilio en Barcelona, calle Mallorca núm. 288, por:

"NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMINOALKILFENOTIAZINA".

=====



MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Esta Patente de Introducción se refiere, conforme indica su enunciado, a un nuevo procedimiento químico industrial, que siendo conocido en el extranjero, no ha sido aún

5. divulgado en España y que permite obtener el producto denominado aminoalkilfenotiazina, cuyos compuestos poseen un elevado poder antihistaminico, empleándose por ello como fármacos en la elaboración de especialidades farmacéuticas, pero este producto, si bien puede obtenerse mediante la

10. reacción entre fenotiazina y cloruros de aminoalkilos, en presencia de agentes básicos de condensación, tales como amidas alcalinas, el proceso químico desde el punto de vista técnico, resulta bastante difícil debido a la sensibilidad de las amidas alcalinas hacia el agua o el óxido de

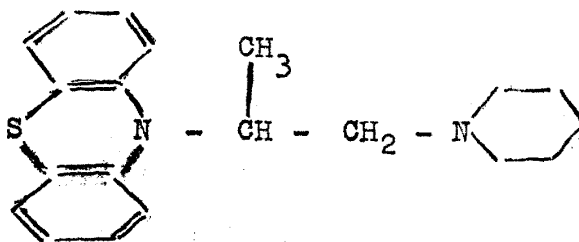
15. carbono, que reaccionan con dichas amidas alcalinas formando productos inestables y explosivos, ocurriendo lo mismo en la obtención de β -aminopropilfenotiazina, con la cual resulta que el rendimiento obtenido es menor. - - - - -

Por otro lado, los cloruros de aminoalkilo pueden

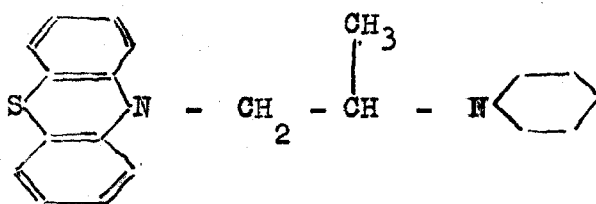
20. dar, entre otras, dos formas isómeras del producto de la reacción debido a un cambio de estructura molecular. Así, p.e. por reacción entre α -piperidino- β -cloropropano y fenotiazina se obtiene una mezcla de dos isómeros:



25.

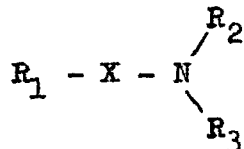


10-[α -(N-piperidino)-propyl- β] -fenotiazina.



10-[β -(N-piperidino)-Propyl- α] -fenotiazina.

30. basándose en ello, el procedimiento que se reivindica en esta Patente, el cual se caracteriza en obtener un producto de la fórmula general:



35.

- en donde R_1 está ligado a X en posición 10 y accidentalmente es una fenotiazina sustituida en una ú otras varias posiciones, X es una cadena carbonada lineal o ramificada, y R_2 y R_3 son el primero un grupo alkilo y el segundo Hidrógeno o son principalmente ambos grupos alquilo, o bien anillos heterocíclicos con átomos de N. -----

40.

- El procedimiento según la invención citada para la obtención de estos compuestos se caracteriza por el hecho de que una 10-(oxialkil)-fenotiazina, sustituida eventualmente en otra posición distinta de la 10, pasa a una halogeno-alkil-
- 45.



fenotiazina de composición equivalente, la cual del modo conocido se hace reaccionar con una mono o dialkilamina, o por lo menos con un núcleo conteniendo un átomo de nitrógeno o con otra combinación heterocíclica de similar composición. - - - - -

50.

Este modo de proceder es técnicamente sencillo y no hay probabilidad de que se formen isómeros. - - -

Para facilitar la mejor comprensión del proceso se describen seguidamente dos casos de posible realización, los cuales deben ser considerados como ejemplos ilustrativos sin carácter limitativo. - - - - -

55.

Ejemplo primero.

5 gr. de 10-(β -oxipropil)-fenotiazina se disuelve en 10 c.c. de cloroformo y se añaden 10 gr. de tribromuro de fósforo. Cuando la reacción intensa inicial disminuye, se hierve la mezcla durante una hora. Después de enfriar se lava la solución de cloroformo con una disolución de bisulfito sódico y luego con agua. Después de secar, sobre cloruro cálcico, se evapora hasta sequedad con lo cual se obtiene una masa cristalina blanca, constituida por 10-(β -bromopropil)-fenotiazina. Seguidamente se disuelve ésta en 25 c.c. de benceno, se añaden 10 gr. de piperidina y 1 gr. de cobre en polvo, y se calienta en una botella de presión hasta 100° C durante 48 horas. Después de enfriar, se filtra el precipitado de bronhidrato de piperidina y se

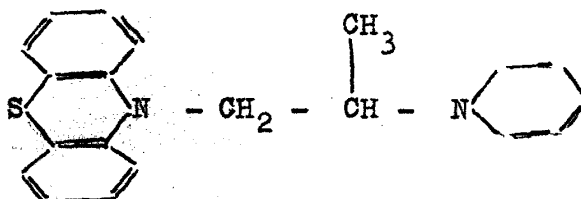
60.

65.

70.



- lava la solución con agua y se seca sobre cloruro de calcio. A la solución bencénica se añade ahora la suficiente solución de ácido oxálico en éter hasta que no se obtenga más precipitado. De este modo se produce un precipitado
75. cristalino que se filtra y lava bien con agua para que se arrastre el restante oxalato de piperidina. Después de su cristalización en acetona, se obtiene el 10-[β -(N-piperidino) propil] -fenotiazina que funde a 181-183° C. Por tratamiento con álcali se obtiene la base libre, la cual
80. posee un punto de fusión de 120-121° C. después de su cristalización en éter de petróleo, y responde a la fórmula:



- Su base da un clorhidrato con punto de fusión de
85. 255-256° C. -----

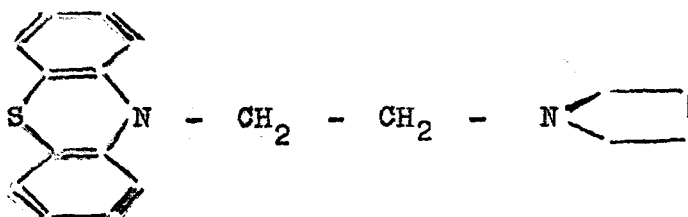
Ejemplo segundo

- 4 gr. de 10-(β -oxietil)-fenotiazina se disuelven en 10 c.c. de tetracloruro de carbono, y se añaden 10 gr. de tribromuro de fósforo, hirviéndose luego en baño maria durante 45 minutos. La solución clorofórmica obtenida se lava,
90. después de enfriar, con solución de bisulfito sódico diluida y agua, y se seca sobre sulfato sódico evaporándose después hasta sequedad. -----



- El 10-(β -bromoetil)-fenotiazina que se ha producido se disuelve en 30 c.c. de tolueno y se añade 8 gr. de pirrolidina, calentándose luego la solución hasta 110° C en un recipiente cerrado en el que se mantiene a dicha temperatura durante 60 horas. Después de enfriar se lava la solución de tolueno con una solución muy diluida de sosa, y luego con agua. Se decanta el tolueno y el residuo se destila al vacío, separándose la fracción que pasa entre los 142 y 145° C. a la presión de 0,1 m/m de columna de mercurio la que está formada por 10-[β -(N-pirrolidina)-etil]-fenotiazina, cuya fórmula desarrollada es:

105.



y su clorhidrato funde a 199-200° C. - - - - -

Siguiendo el procedimiento descrito se pueden obtener los siguientes compuestos:

110. 10-[β -(N-pirrolidil)-propil]-fenotiazina
p.eb. = 155-160° (0,1 mm Hg) - Su clorhidrato,
p.f. = 192-193°.
- 10-[β -dimetilamino-propil]-fenotiazina
p.eb. = 158-160° (0,2 mm Hg). p.f. = 59-60°.
115. 10-[β -(N-piperidino)-etil]-fenotiazina
p.eb. = 24° (0,3-0,4 mm Hg). p.f. 43-44°.
- 10-[β -dimetilaminoetil]-fenotiazina.
p.eb. = 160-165° (0,2 mm Hg).
- 10-[γ -(N-piperidino)-propil]-fenotiazina
p.eb. = 245-248° (0,5 mm Hg).
120. 3-metoxi-10(γ -dimetilaminopropil)-fenotiazina
p.eb. = 236-239° (0,25 mm Hg).



- 10- $[\beta$ -(N-morfolino)-etil] -fenotiazina
p.eb.= 188-190^g (0,1 mm Hg). p.f.= 73-75^g.
125. 10-(β -ciclohexilamino-etil)-fenotiazina
p.eb.= 199-201^g (0,7 mm Hg).
- 10- $[\beta$ -(N-tiomorfolino)-propil] -fenotiazina
p.eb.= 165-170^g (0,05 mm Hg).
- 3-metoxi-10- $[\beta$ -(N-morfolino)-propil] -fenotiazina
p.eb.= 220-230^g (0,5 mm Hg).

130. Describas suficientemente las particularidades del procedimiento a que se contrae esta Patente de Introducción, se hace constar que en el mismo se podrán introducir todas aquellas modificaciones que la experiencia, la práctica y la técnica pudieran aconsejar, siempre que con ellas no se cambie, altere o modifique su idea fundamental,
135. la cual queda concretada y resumida en la siguiente:

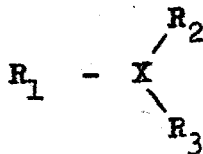
N O T A

- Se declaran de novedad, propiedad y utilidad para todo el territorio nacional, sus colonias y el Protectorado de Marruecos, las siguientes:
- 140.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1^a.- Nuevo procedimiento de obtención de aminoalkilfenotiazina, que se caracteriza formar un compuesto de fórmula general:

145.



en la que R_1 está unido a X en posición 10, siendo eventual-



150. mente un núcleo de fenotiazina sustituido en una u otras varias posiciones de la 10; X es una cadena carbonada lineal o ramificada, y R₂ y R₃ son, el primero un grupo alquilo y el otro H, preferiblemente ambos grupos alquilos, o ambos heterociclos con un átomo de nitrógeno. Caracterizado por partir de 10-(oxialkil)-fenotiazina, sustituida o no en otra posición distinta de la 10, la cual es transformada en el correspondiente compuesto de halógeno-alkilfenotiazina, que es obligado a reaccionar con una mono o dialkilamina o con heterociclo de la misma composición conteniendo al menos un átomo de nitrógeno en el núcleo. - -
155. 2ª.- Nuevo procedimiento de obtención de aminoalkilfenotiazina, según la reivindicación anterior, caracterizado también por que el primer paso del proceso se realiza a partir de la 10-(β-oxietil)-fenotiazina o de un derivado similar de la fenotiazina sustituido en el núcleo. -
160. 3ª.- Nuevo procedimiento de obtención de aminoalkilfenotiazina, según la reivindicación primera, que se caracteriza también por que el primer paso del proceso se realiza empleando una 10(-oxipropil)-fenotiazina, o bien un derivado similar de fenotiazina sustituido en el núcleo. -
165. 4ª.- Nuevo procedimiento de obtención de aminoalkilfenotiazina, según la reivindicación segunda que se caracteriza también por emplear 10-(β-oxipropil)-fenotiazina, o bien un derivado similar de la fenotiazina sustituido en el núcleo. - - - - -
- 170.

227433

- 9 -



175.

5ª.- "NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMI-
NOALKILFENOTIAZINA". - - - - -

Todo ello conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y
mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, - 3 MAR. 1956

P. A.