

PATENTE DE INVENCION



=====256=====

CAS.5622/5 - JP.

=====

228143

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
"DE LA FENOTIACINA".

=====

SOLICITANTES: ETABLISSEMENTS CLIN-BYLA, entidad francesa, domiciliada
en 20, Rue des Fosées-Saint-Jacques, PARIS, Francia.

=====

- Se conoce la importancia adquirida en terapéutica por la cloropromacina o cloro-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina que se emplea para potencializar la narcosis, la analgesia y la anestesia locales así como, por razón de sus poderes hipotermizante, anti-emético adrenolítico y anti-shock.
- 5.

- Este compuesto forma parte de una serie de N-dimetilaminoalcoholo fenotiacinas, comprendidas en ella aquellas que llevan, en posición 3, un sustituyente insensible a la acción de los agentes alcalinos, tales
- 10.



como el amidiuro de sodio, el sodio, el hidruro de sodio y la sosa cáustica anhidra, utilizadas según los procedimientos clásicos para la fijación de un grupo dimetilamino alcohílico sobre el átomo de nitrógeno de la fenotiacina.

15. Este enlace de cadena en medio alcalino es, por el contrario, incompatible con la presencia de sustituyentes tales como OH, CHO, CO-CH₃, CO-C²H⁵ etc....

20. Ahora bien, sería interesante, a priori, y así es efectivamente, como se verá a continuación, preparar unos derivados de N-amino-alcohilo, particularmente de N-tercio-amino-alcohilo fenotiacinas que llevan tales sustituyentes en particular en la posición 3.

25. La presente invención tiene por objeto, en primer lugar, un procedimiento que permite preparar tales derivados y que, además, se presta igualmente a la preparación de los derivados de fenotiacina mencionados en primer lugar; este procedimiento es pues de una aplicación muy general y por consiguiente, de un interés evidente, particularmente por el hecho de que abre un nuevo campo de investigación y, al mismo tiempo, proporciona una nueva vía de acceso a los compuestos del tipo de la cloropromacina, o del tipo de la prometacina (N-β-dimetilamino-propilo fenotiacina).

35. En términos generales, consiste esencialmente en transformar una fenotiacina en un éster amino-alcohílico de ácido fenotiacina N-carboxílico y después descarboxilar este éster para provocar la unión directa del átomo de nitrógeno de la fenotiacina al radical amino alcohílico.

40. Según el modo de ejecución adoptado de



45. preferencia, se efectúa la descarboxilación mediante un simple tratamiento térmico, si es preciso, en presencia de un catalizador; se puede en particular destilar el éster en vacío; también se puede operar por calefacción en el seno de un disolvente apropiado tal como el decahidro naftaleno.

El procedimiento objeto de la invención está fundado en la comprobación sorprendente que se explica a continuación.

50. Se sabe que el uretano ordinario o carbamato de etilo se descompone bajo el efecto del calor, a unos 200°, con liberación de alcohol etílico y de ácido cianúrico, que se aísla en forma de su trimero, el ácido cianúrico.

55. Por el contrario, destilando en vacío, sobre 200°, el éster γ -dimetilamino-propílico del ácido metoxi-3 fenotiacina N-carboxílico, compuesto poco activo en el ensayo de potencialización de la narcosis y que es también un uretano, la sociedad solicitante ha

60. descubierto, hecho insospechado, que este compuesto perdía una molécula de CO² y se transformaba en metoxi-3 N - γ -dimetilamino-propilo fenotiacina cuya actividad es comparable a la del compuesto análogo clorado en 3(cloropromacina); el compuesto descarboxilado así

65. obtenido ha revelado ser, por lo demás, idéntico a la metoxi-3N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina preparada por reacción del cloruro de γ - dimetilamino-propilo con la metoxi-3 fenotiacina en medio alcalino.

70. Se señalará que se conocen ya ciertos ésteres terciario-amino alcohólicos del ácido fenotiacina N-carboxílico



(Dahlbom, Acta Chemica Scandinavia, tomo VII 1953, pág. 879-884) y que entre ellos, los hay que presentan una actividad espasmolítica y nicotinolítica elevada.

75.

La invención comprende, en particular, la preparación de ciertos ésteres tercio-amino alcohólicos de ácidos fenotiacina N-carboxílicos que llevan un sustituyente en la posición 3, en particular un sustituyente sensible a la acción de los agentes alcalinos.

80.

Se trata más especialmente de los ésteres γ -dimetilamino propílicos de los ácidos metoxi-3, acetilo-3 y propionilo-3 fenotiacina N-carboxílicos y del éster

85.

β -dimetilamino-etílico del ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílico, así como de las sales de adición de ácidos, particularmente de los clorhidratos y oxalatos, de estos ésteres básicos y de los cloruros de ácido de los N-carboxi fenotiacinas correspondientes a sustituyentes en 3. Comprende igualmente el éster γ -dimetilamino propílico del ácido fenotiacina N-carboxílico así como su clorhidrato.

90.

Comprende además, la preparación de los cloruros de ácidos fenotiacina N-carboxílicos considerados por reacción del fosgeno con la fenotiacina que lleva el sustituyente en cuestión y la preparación de los ésteres por reacción del tercio-amino-alcohol apropiado con este cloruro de ácido.

95.

La presente invención comprende también, la preparación de las N-tercio-amino-alcoholo fenotiacinas que llevan, en la posición 3, un sustituyente sensible a la acción de los álcalis, en particular los acetilo-3 y propionilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacinas

100.



- y el acetilo-3 N- β -dimetilamino-etilo fenotiacina, sus sales de adición de ácidos, particularmente sus oxalatos y maleatos, sus derivados cuaternarios, particularmente el iodometilato de acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo
105. fenotiacina y la oxima del acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina; se refiere por último a la preparación del α -hidroxi-etilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina y sus sales, particularmente su oxalato ácido.
110. Entre estas nuevas N-tercio-amino-alcoholo fenotiacinas, el acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina tiene un sitio excepcional en el sentido de que, por sus propiedades de potencialización de la narcosis y de la anestesia local, por su poder
115. anti-emético, por su poder hipo-termizante y por su poder depresivo sobre los centros nerviosos, excede a la cloropromacina y que, además, manifiesta empleándola sola, una acción hipnótica que no posee la cloropromacina. Se comprueba además que los animales de
120. experimento que han recibido esta fenotiacina vuelven a su estado normal más de prisa que en el caso de la administración de la cloropromacina, de modo que todo contribuye a pensar que su eliminación es más rápida que la de la cloropromacina.
125. La sociedad solicitante ha descubierto además que la sal de este derivado de fenotiacina que ofrece el mayor interés para la administración terapéutica era el maleato ácido del acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina.



130. EJEMPLO 1 -

Cloruro del ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílico.

Se utiliza como materia prima el acetilo-3 fenotiacina o etilona-3 fenotiacina (punto de fusión 188-189°).

135.

En un autoclave, se introducen 70 g. de acetilo-3 fenotiacina y 245 cm³ de una solución al 20% de fosgeno en un tolueno en el horno eléctrico a 110-115°, con agitación, durante 1 hora y media.

140.

Se saca el autoclave del horno y se le refrigera rápidamente. Después de expansión de la presión interior se filtra la solución toluénica y se lava el autoclave con tolueno. Se concentra hasta la sequedad las soluciones toluénicas reunidas

145.

y se extrae tres veces el residuo gomoso y negro con 250 cm³ de éter a reflujo. Después de concentración de las soluciones etéreas hasta un volumen muy reducido, se produce una cristalización. Se olean los cristales y se los seca. Se recogen 70 g. (rendimiento 80%) de un polvo beige que se puede utilizar directamente para la transformación en éster.

150.

Recristalizado en el acetato de etilo, el cloruro de ácido funde a 116-117°.

EJEMPLO 2 -

155.

Clorhidrato del éster γ -dimetilamino propílico del ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílico.

En un matraz provisto de una protección de cloruro de calcio, se colocan 30 g. de cloruro de ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílica preparado según



- 7 - 228143

160. el ejemplo precedente y 11 g. (5% de exceso) de γ -dimetilamino-propanol. Se mantiene el conjunto a reflujo durante una noche. Se forma un precipitado beige claro de clorhidrato de éster γ -dimetilamino-propílico del ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílico. Se le orea, se le lava con éter y se le seca. Se recogen 30 g.
165. orea, se le lava con éter y se le seca. Se recogen 30 g.

Recristalizado en el etanol absoluto, este clorhidrato funde a 213-215° con descomposición.

EJEMPLO 3 -

170. (a) Acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina.

Se disuelven en el agua 30 g. de clorhidrato de éster básico preparado según el ejemplo 2 y se le descompone con sosa cáustica 10 N. Se extrae la base (éster γ -dimetilamino-propílico del ácido acetilo-3 fenotiacina N-carboxílico) por el éter, se lava la solución etérea con agua y se la seca en sulfato de sodio.

175.

- Después que se ha eliminado el éter al baño María, se recogen 21 g. de un aceite rojo que se disuelve en 42 cm³ de decahidro naftaleno; se pone la solución al reflujo hasta que cesa el desprendimiento de CO². Después de refrigeración se vuelve a tratar con éter y se extrae con agua clorhídrica. Se descompone la solución de clorhidrato con sosa cáustica 10 N y se extrae la base con éter: Se lava la solución etérea con agua y se la seca con sulfato de sodio. Después de eliminado el disolvente, se obtienen 16 g. de un aceite amarillo naranja. Con relación al cloruro de ácido,
- 180.
- 185.



190. el rendimiento es de 50% y con relación al clorhidrato de éster básico es de 78%.

(b) Oxalato ácido de la fenotiacina especificada en (a).

195. Se disuelven 8 g. de esta fenotiacina en 80 cm³ de alcohol absoluto y se añade a la solución una solución de 3,1 g. de ácido oxálico en 31 cm³ de alcohol absoluto. Se calienta, con agitación, para mezclarla bien y se deja cristalizar una noche. Se orea el producto cristalizado, de color amarillo pálido y se le recristaliza en alcohol metílico. Se obtiene así 9,2 g.

200. (rendimiento 90%) de cristales de oxalato de color amarillo pálido; su punto de fusión es de 187-189° (con descomposición).

Resultados del análisis:

205.	Calculado para	C	H	N	S
	C ¹⁹ H ²² O N ² S, C ² O ⁴ A ²	60,57%	5,76%	6,73%	7,69%
	Hallado	60,4 %	5,9 %	6,82%	8,02%

(c) Maleato ácido de la fenotiacina especificada en (a):

210. Se disuelven 19 g. de esta fenotiacina en 100 cm³ de acetato de etilo y se añade una solución de 3,9 g. (10% de exceso) de ácido maléico en 40 cm³ de acetato de etilo. Se pone a la ebullición y se deja cristalizar lentamente. Se orea el producto cristalizado

215. y se le lava con el mínimo de acetato de etilo. Se obtienen así 12,2 g. (rendimiento 89%) de escamillas amarillas que funden a 136-137°.

Resultados del análisis

220.	Calculado para	C	H	N	S
	C ¹⁹ H ²² ON ² S, C ⁴ H ⁴ O ⁴	62,44%	5,88%	6,33%	7,23%
	Hallado	62,8%	5,4 %	6,12%	6,95%



(d) Oxima de la fenotiacina especificada

en (a):

225. En un frasco de Erlenmeyer, se colocan 6,5 g. (0,02 molécula-gramo) de acetilo-3 N- γ -dimetilamino-propilo fenotiacina y se añaden 2,8 g. (0,04 molécula-gramo) de clorhidrato de hidroxilamina en 56 cm³ de agua. Se calienta la mezcla hasta la ebullición durante un cuarto de hora y, a la solución amarillo naranja así formada, se añaden 4 cm³ de NaOH 10 N. Una agitación
230. amarillo claro se manifiesta con principio de precipitación. Se hace hervir durante 5 minutos y se añaden 2 cm³ de NaOH 10 N. Se forma un precipitado abundante que se orea después de refrigeración; se le lava con agua y se le seca sobre papel. Se recristaliza el producto
235. en acetato de etilo y, de primer chorro, se recogen 5,5 g. de agujas incoloras que funden a 157-158°. Por concentración del líquido madre, se obtienen nuevos cristales de modo que en total el rendimiento es cuantitativo.

Resultados del análisis:

240.	Calculado por	C	H	N	S
	C ¹⁹ H ²³ ON ³ S	66,86%	6,75%	12,31%	9,39%
	Hallado	67,1 %	6,1 %	12,26%	9,02%

(e) Iodometilato de la fenotiacina especificada en (a).

245. En 15 cm³ de alcohol absoluto, se disuelven 5 g. de esta fenotiacina, después se añaden a la solución 2 cm³ de ioduro de metilo disuelto en 8 cm³ de alcohol absoluto y se deja cristalizar. Se orea el precipitado amarillo, se le lava con alcohol y con éter y se le
250. recristaliza en el alcohol absoluto. Se obtienen



así 6,5 g. de pequeños cristales amarillo pálido de iodometilato de acetilo-3 N-γ-dimetilamino-propilo fenotiacina que funde a 99-101°.

Resultados del análisis:

255.	Calculado para	C	H	N	S	I
	C ²⁰ H ²⁵ ON ² S I	51,28%	5,34%	5,87%	6,84%	27,12%
	Hallado	51,4 %	5,4 %	5,8 %	6,75%	26,4 %

(e) α-hidroxi-etilo-3 N-γ-dimetilamino-propilo fenotiacina y su oxalato ácido.

260. En un matraz con tres bocas provisto de un dispositivo de agitación mecánica, con junta de mercurio, de un refrigerador ascendente, de una ampolla para la introducción de líquido y de una llegada de nitrógeno, se coloca 0,5 g. de un aceite rosado de hidruro de

265. litio y de aluminio y 50 cm³ de éter anhidro; se añade poco a poco, una solución de 5 g. de acetilo-3 N-γ-dimetil-amino-propilo fenotiacina y 50 cm³ de éter anhidro.

La solución se decolora y, al final de la introducción, se deja reaccionar un cuarto de hora. Se añade entonces gota a gota, acetato de etilo para descomponer el exceso de hidruro y después la sosa cáustica diluida hasta la disolución del precipitado de alúmina. Se decanta, se extrae con éter y se lava con agua. Después de secada la solución etérea y destilación, se obtiene,

270. con un rendimiento cuantitativo, 5 g. de un aceite rosado.

Mediante tratamiento de este aceite en la acetona con ácido oxálico y recristalización del producto en acetona, se obtiene el oxalato ácido que funde a 139-141°.

280. Resultados del análisis:



Calculado para	C	H	N	S
$C^{19}H^{24}ON^2S, C^2O^4H^2$	60,28%	6,22%	6,70%	7,65%
Hallado	60,6 %	6,7%	6,55%	7,29%

EJEMPLO 4 -

285.

(a) Cloruro del ácido metoxi-3 fenotiacina N-carboxílico.

Operando según el ejemplo 1, a partir de metoxi-3 fenotiacina y de fosgeno en solución toluénica, se obtiene el cloruro del ácido metoxi-3 fenotiacina N-carboxílica que, después de recristalización en el ciclohexano, se presenta en prismas incoloros que funden a 96-97°.

290.

(b) Ester -dimetilamino propílico del ácido metoxi-3 fenotianina N-carboxílica y su oxalato ácido.

Se trata a reflujo, según el ejemplo 2 una mezcla de:

295.

7,5 g. de cloruro del ácido especificado en

(a)

5,2 g. de γ -dimetilamino propanol y

200 cm³ de benceno anhidro.

300.

Después de una noche de reflujo y refrigeración de la mezcla bruta, se vuelve a tratar esta última con 200 cm³ de ácido clorhídrico y se elimina el benceno por decantación. Se alcaliniza la solución ácida y se extrae con éter. Después de lavado, secado y destilación del éter, se recoge un aceite castaño-rosado.

305.

Por tratamiento con ácido oxálico, se obtiene el oxalato del éster antedicho; después de recristalización en alcohol, la sal se presenta en cristales incoloros que funden a 159-160° con descomposición.

310.

(c) Metoxi-3 N- γ - dimetilamino propilo feno-



tiacina y su oxalato ácido.

228143

315.

Se somete a una destilación en vacío el aceite castaño-rosado, obtenido según se especifica en (b); a partir de 200° se comprueba una separación de anhídrido carbónico y se obtiene después que cesa el desprendimiento gaseoso la metoxi-3-N- γ -dimetilamino propilo fenotiacina en forma de un aceite rosado que destila a 225-230° a una presión de 0,4 mm. El oxalato ácido de esta fenotiacina, después de recristalización en alcohol, se

320.

presenta en escamillas incoloras que funde a 180-181° con descomposición. Esta sal es idéntica a la sal que se deriva de la base preparada, según el método clásico, a partir de la metoxi-3 fenotiacina y del cloruro de dimetilamino-propilo.

325.

EJEMPLO 5 -

(a) Ester β -dimetilamino-etílico del ácido acetilo-3 fenotiacina N- carboxílico y su clorhidrato.

330.

Tratando al reflujo el cloruro de ácido descrito en el ejemplo 1 con β -dimetilamino etanol en presencia de benceno anhidro, se obtiene directamente un precipitado beige de clorhidrato del éster básico designado anteriormente; después de oreado, lavado con éter, secado y recristalización en metanol absoluto, se recoge este clorhidrato en cristales blancos que funden a unos 245° descomponiéndose.

335.

Se puede obtener el éster básico en estado libre haciendo reaccionar la sosa cáustica 10 N con una solución acuosa del clorhidrato; extraída con éter se lava con agua y se seca, el éster básico se presenta después de expulsión del disolvente en forma de un aceite

340.



228143

castaño-rojo.

(b) Acetilo-3 N- β -dimetilamino-etilo fenotiacina y su oxalato ácido.

345. Se vuelven a tratar 13,5 g. del éster básico aceitoso en 27 cm³ de decahidro naftaleno y se le calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico, lo que exige unas 8 horas. Después de refrigeración, vuelve a tratarse el producto bruto con acetato de etilo y se le somete a una extracción con agua clorhídrica.

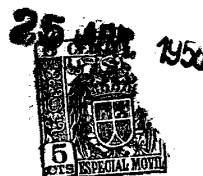
350. Se descompone la solución clorhídrica con sosa cáustica en presencia de ciclohexano, se lava la solución ciclohexánica con agua y se la seca. Para separar y purificar la base, se cromatografía la solución sobre una columna de alumina que se somete después a una elución con benceno. Después de concentración de la solución bencénica, se obtiene, con un rendimiento de 60%, la acetyl-3 N- β -dimetilamino-etilo fenotiacina en forma de un aceite amarillo naranja.

355. Tratando esta base en alcohol absoluto con ácido oxálico, se obtiene el oxalato ácido que, después de recristalización en el metanol, se presenta en prismas amarillo oro que funden a 195-198° con descomposición.

360. La invención no se limita, evidentemente, a los detalles de ejecución de las reacciones que aparecen en los ejemplos, ni tampoco a la preparación de los compuestos típicos que en ella se señalan, teniendo el procedimiento de obtención de N-amino alcoholo fenotiacinas por descarboxilación de ésteres de ácidos

365. fenotiacinas N-carboxílicas, un caracter general.

370.



- 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 se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha 30 de junio de 1955, nº 694.883, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que 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:
375. "Procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiacina"; caracterizándose por lo siguiente:
380. 1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiacina, en particular de acetilo-3 N- γ -dimetil-amino-propilo-fenotiacinas, de propionilo-3 N- γ -dimetil-amino-propilo fenotiacina, de acetilo-3 N- β -dimetil-amino-etilo-fenotiacina y de α -hidroxi-etilo-3 N- γ -dimetil-amino propilo fenotiacina, caracterizándose por el hecho de que se transforma una fenotiacina, en particular una fenotiacina que lleva, en la posición 3, un sustituyente sensible a la acción de los álcalis tal como un grupo acetílico, propionílico o α -hidroxi-etílico
385. en un éster amino-alcohólico, en particular un éster γ -dimetilamino-propílico, ó β -dimetilaminoetílico de ácido fenotiacina N-carboxílico, después se descarboxila este éster para provocar la unión directa del
390. átomo de nitrógeno de la fenotiacina al radical
- 395.
- 400.

228143

25



amino-alcohílico.

405. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose por el hecho de que se hace reaccionar fosgeno con la fenotiacina elegida, con objeto de obtener el cloruro del ácido fenotiacina-N-carboxílico correspondiente, y se hace reaccionar después este cloruro con amino-alcohol apropiado, para obtener el éster amino-alcohílico de ácido fenotiacina N-carboxílico.

410.

3º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, o la reivindicación 2ª, caracterizándose por el hecho de que se efectúa la descarboxilación por simple tratamiento térmico, y si se desea, en el seno de un disolvente y, eventualmente, en presencia de un catalizador.

415.

4º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizándose por el hecho de que se somete el éster amino-alcohílico de ácido fenotiacina N-carboxílico a una destilación para descarboxilarle.

420.

5º.- Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizándose por el hecho de que se transforma la N-amino-alcoholo fenotiacina obtenida en una sal de adición de ácido en particular en oxalato o en maleato.

425.

6º.- Procedimiento para la obtención de derivados de la fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 ABR. 1956

ETABLISSEMENTS GLEN-BYLA.

J. GÓMEZ AGESÓ Y MODET
P. P.