



229834 229834

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, de nacionalidad norteamericana, residente en 460 Park Avenue, NEW YORK 22 (N.Y. - EE.UU.), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-AZAFENOTIAZINA".

Prioridad: Solicitud de patente norteamericana Serial Núm. 524.617, del 26 de Julio de 1955.

Inventor : Harry Louis YALE y Jack BERNSTEIN.



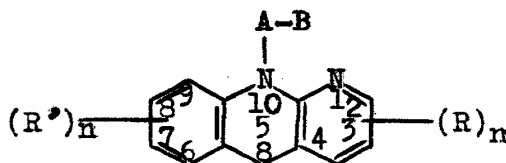
229834

La presente invención se refiere a nuevas 10-substituidos-1-azafenotiazinas (y sus sales) con valiosas propiedades terapéuticas, procedimientos para la preparación de las mismas y nuevos intermediarios utilizables en dichos procedimientos.

5.-

Los compuestos terapéuticamente activos de esta invención incluyen 1-azafenotiazinas (y sus sales) de la fórmula general:

10.-



donde R y R' son idénticos o distintos y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior y trihalo-(alquilo inferior); n es un número entero positivo inferior a cuatro; A es un alquileo inferior, o hidroxio-(alquileo inferior), u oxo-(alquileo inferior), v.g.:

15.-

-C-CH₂-; y B es un radical saturado de nitrógeno de menos de doce átomos de carbono, como amino; (alquilo inferior) amino; di(alquilo inferior)amino; (alquilo hidroxio-inferior) amino; di(alquilo hidroxio-inferior)amino; piperidilo [a.s. piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, o 4-piperidilo];

20.-

(alquilo inferior)piperidilo [v.g., 2,3, ó 4-(alquilo inferior)piperidino; o 2,3, ó 4-(N-alquilo inferior)piperidilo]; di(alquilo inferior)piperidilo [v.g., 2,4-, 2,6-, ó 3,5-di(alquilo inferior)piperidino; ó 2,3, ó 4, -(N-alquilo inferior-2,3, ó alquilo inferior-4)piperidilo];

25.-

(alcoxilo inferior)-piperidilo; pirrolidilo; (alquilo inferior)pirrolidilo; di(alquilo inferior)pirrolidilo; (alcoxilo inferior)pirrolidilo; morfolinilo [a.s. morfolino, 2-morfolinilo ó 3-morfolinilo];

30.-

(alquilo inferior)-morfolinilo; di(alquilo inferior)morfolinilo; (alcoxilo inferior)morfolinilo; tiamorfolinilo; (alquilo inferior)tiamorfolinilo; di(alquilo inferior)tiamorfolinilo; (alcoxilo inferior)tiamorfolinilo; piperazilo;

35.-

(alquilo inferior)piperazilo; di(alquilo inferior)piperazilo; y (alcoxilo inferior)piperazilo. Los términos "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", "alquileo inferior", "hidroxio-(alquileo inferior)" y "oxo-(alquileo inferior)"



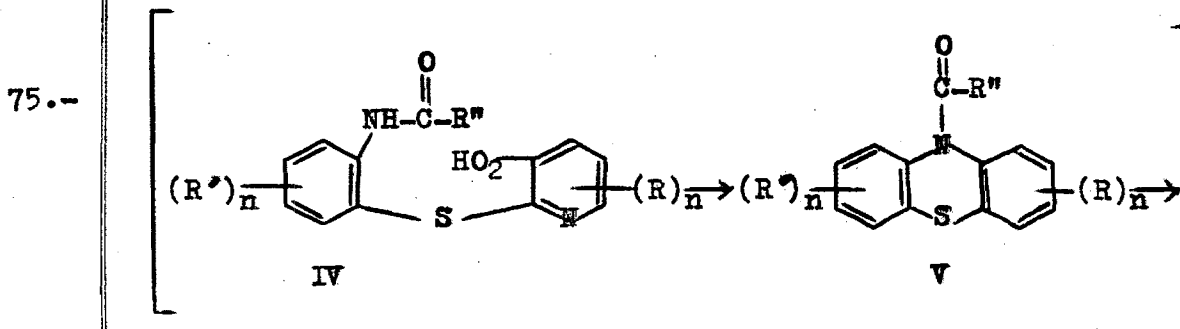
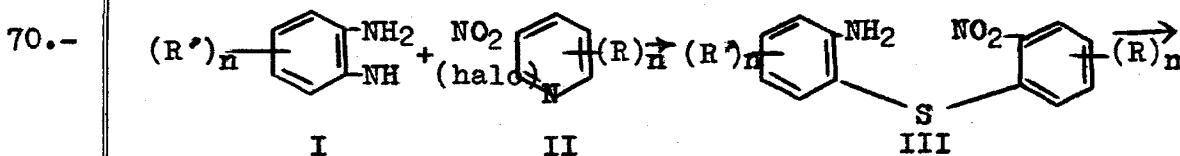
229834

40.- inferior)", según se emplean en la presente, incluyen a la vez radicales de cadena recta y ramificada.

Con referencia a las sales de las 1-azafenotiazinas, las que entran en el alcance de la presente invención incluyen las sales de adición ácidas, en particular las sales de adición ácidas no tóxicas. Acidos útiles en la preparación de las sales de adición ácidas incluyen inter alia, ácidos inorgánicos, como los ácidos hidrohálicos (v.g., ácido clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos como ácido oxálico, tartárico, cítrico, acético, bórico, y succínico.

50.- Las 10-aminoalquilo-1-azafenotiazinas de la presente invención y las sales de adición ácidas de las mismas son compuestos terapéuticamente activos utilizables a la vez como agentes antihistamínico y ataráctico, o tranquilizador. Así pues, 10-(2-dimetilamino-etil)-1-azafenotiazina hidrocloreuro posee muchas veces la actividad de 10-(2-dimetilamino-1-propilo)fenotiazina hidrocloreuro; y puede ser administrado peroralmente de la misma manera que el último en el tratamiento de alergias. La dosis para tal tratamiento, desde luego, debe ajustarse en virtud de la mayor actividad de la 1-azafenotiazina. Asimismo, por ejemplo, cuando 10-(3'-dimetilaminopropilo)-1-azafenotiazina hidrocloreuro se utiliza de la misma manera que 10-dimetilamina-propilo-2-clorofenotiazina, y en dosis adecuadamente ajustada, produce la misma acción tranquilizadora.

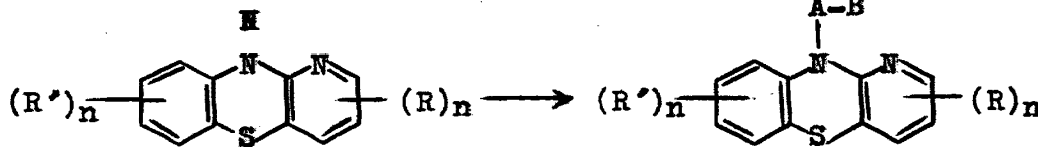
El procedimiento para la preparación de las 10-aminoalquilo-1-azafenotiazinas de la presente invención, se puede ilustrar por las siguientes ecuaciones:





22934

80.-



VI

VII

85.-

90.-

95.-

100.-

105.-

110.-

115.-

De acuerdo con la primera fase del procedimiento, un 2-aminobencenotiol (Compuestos I) se condensa con una 2-halo-3-nitropiridina (Compuestos II) para formar una 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina (Compuestos III), que son compuestos nuevos. Esta fase preferentemente se conduce por intermezclar los reactivos 2-aminobencenotiol y 2-halo-3-nitropiridina en cantidades aproximadamente estequiométricas en presencia de una base, como un hidróxido metal-alcalino (v.g., hidróxido potásico), un carbonato metal-alcalino o un alcoholato metal-alcalino (v.g., alcoholato sódico). La reacción puede efectuarse a cualquier temperatura desde la ambiente a reflujo. La 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina así formada puede ahora ser recuperada, como por filtración.

Convenientes 2-aminobencenotioles utilizables en esta fase del procedimiento incluyen: 2-aminobencenotiol; 2-amino-X-halobencenotioles (en especial los en los cuales el halo es cloro o bromo), como por ejemplo 2-amino-4-clorobencenotiol, 2-amino-4-bromobencenotiol, 2-amino-3-clorobencenotiol, 2-amino-5-clorobencenotiol, y 2-amino-6-clorobencenotiol; 2-amino-X,X'-dihalobencenotioles; 2-amino-X-hidroxi-bencenotioles; 2-amino-X-(alquilo inferior)bencenotioles (en especial los en los cuales el alquilo inferior es metilo o etilo), como por ejemplo 2-amino-4-metilbencenotiol, 2-amino-4-etilbencenotiol, 2-amino-3-metilbencenotiol, 2-amino-5-metilbencenotiol, y 2-amino-6-metilbencenotiol; 2-amino-X,X'-di(alquilo inferior)bencenotioles; 2-amino-X,X',X''-tri(alquilo inferior)bencenotioles; 2-amino-X-halo-X''-(alquilo inferior)bencenotioles; 2-amino-X-(alcoxilo inferior)bencenotioles (en especial aquellos en los que el alcoxilo inferior es metoxi); 2-amino-X,X',X''-di(alcoxilo inferior)bencenotioles, y 2-amino-X-(alquilo inferior)-X''-(alcoxilo inferior)bencenotioles. (X, X' y X'' representan, desde luego, posiciones en los núcleos de benceno distintas a las posiciones 1- y



229834

120.- 2.-)

Las 2-halo-3-nitropiridinas utilizables en la primera fase del procedimiento de esta invención, preferentemente son las 2-iodo-, 2-bromo- y en especial las 2-cloro-3-nitropiridinas. Ejemplos de tales reactivos de piridina son:

125.-

2-cloro-3-nitropiridina; 2-cloro-X-halo-3-nitropiridinas (en especial aquellas en las cuales el halo es cloro), como por ejemplo 2,5-dicloro-3-nitropiridina y 2,6-dicloro-3-nitropiridina; 2-cloro-X-hidroxi-3-nitropiridinas; 2-cloro-

130.-

X-(alquilo inferior)-3-nitropiridinas (en especial aquellas en las que el alquilo inferior es metil o etil), como por ejemplo 2-cloro-3-nitro-4-picolina, 6-cloro-5-nitro-2-picolina, 6-cloro-5-nitro-3-picolina, 2-cloro-3-nitro-4-etilpiridina, 2-cloro-3-nitro-5-etil-piridina y 2-cloro-3-nitro-

135.-

6-etil-piridina; 2-cloro-X,X'-di(alquilo inferior)-3-nitropiridinas (en especial aquellas en las que los alquilos inferiores son metil o etil) como por ejemplo 6-cloro-5-nitro-

140.-

2,4-lutidina y 6-cloro-5-nitro-3,4-lutidina; 2-cloro-X-halo-X''-(alquilo inferior)-3-nitropiridinas (en especial aquellas en las que el halo es cloro y el alquilo inferior es metilo o etilo); 2-cloro-X(alquilo inferior)-3-nitropiridinas; 2-cloro-X-(alquilo inferior)-X''-(alquilo inferior)-3-nitropiridinas; y 2-cloro-X,X',X'''-tri(alquilo inferior)-3-nitropiridinas. (X, X' y X'' representan, desde luego, posiciones en los núcleos de piridina distintas a las posiciones 2- y 3.-)

145.-

Según la próxima fase, en el procedimiento de esta invención, la 2-(2'-aminoretio)-3-nitropiridina (Compuestos III) formada en la primera fase se cicliza y reordena por tratamiento con un álcali a una 1-azafenotiazina (Compuestos VI), lo que es un nuevo compuesto. (1-azafenotiazina asimismo puede ser denominada 10-H-pirido(3,2-b)(1,4) benzotiazina, pero por conveniencia será denominada a continuación por la primera y más concisa denominación.)

150.-

La referida ciclización y reordenación puede hacerse en una, dos o tres fases, lo que depende de las condiciones de la reacción o reacciones. Así pues, si un Compuesto III se trata con dos equivalentes de un álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, se obtiene un Compuesto VI directamente, pero en producción relativamente baja. Si

155.-



229834

- 160.- un Compuesto III se trata con un agente acilante, como un anhídrido ácido $(R^{\#}CO)_2O$ ó haluro acílico $((R^{\#}COhalógeno)$, preferentemente cloruro, donde $R^{\#}$ es un radical orgánico, como un radical hidrocarburo de menos de 10 átomos de carbono (v.g. alquilo, arilo o aralquilo inferiores), se forma el correspondiente nuevo derivado N-acilado (Compuestos IV). Esta reacción se efectúa más ventajosamente por tratamiento de Compuestos III con un anhídrido ácido carboxílico (óptimamente un anhídrido ácido graso inferior, como anhídrido acético), preferentemente en la presencia de un catalizador como una base orgánica (v.g., piridina o colidina), o un cloruro carbonílico (v.g., un cloruro ácido graso inferior, como cloruro acetílico). Los compuestos IV así formados pueden luego ser convertidos en Compuestos VI directamente por tratamiento con dos equivalentes de álcali o, preferentemente, convertidos en las correspondientes nuevas 10-acetilada-1-azafenotiazinas (Compuestos V) por tratamiento con un equivalente de álcali. Ambas reacciones, preferentemente, se conducen en un disolvente orgánico para el álcali (óptimamente en una solución diluida). Disolventes orgánicos convenientes incluyen alcoholes o cetonas. Puesto que la ciclización y reordenación son reacciones rápidas, y con el fin de terminar rápidamente la reacción disminuyendo por tanto la posibilidad de indeseables reacciones secundarias competidoras, el disolvente debería ser de índole volátil y, por consiguiente, fácilmente separado de la mezcla de reacción por destilación o evaporación. Disolventes volátiles convenientes incluyen los alcanoles inferiores (v.g., etanol) y di(alquilo inferior)etonas (v.g., acetona). Los compuestos V a continuación con hidrolizados por tratamiento con un ácido (v.g., ácido clorhídrico) o una base (v.g., hidróxido sódico) para producir la correspondiente 1-azafenotiazina (Compuestos VI).
- 165.-
- 170.-
- 175.-
- 180.-
- 185.-
- 190.-

- 195.- Estas nuevas 1-azafenotiazinas (Compuestos VI), a continuación se convierten en sus 10-substituídos derivados (Compuestos VII) por uno de los varios métodos. Así, el 10-no substituído compuesto inicial puede ser reaccionado con un amino-(alquilo inferior)-haluro, donde el halógeno preferentemente es iodo, bromo o cloro (óptimamente cloro), en presencia de un aceptor ácido, como un metal alcalino,



229834

- 200.- un alcoholato de metal alcalino, un hidruro metal alcalino, y preferentemente una amida metal alcalino (v.g., sodamida), formando así directamente compuestos VII. Asimismo el 10-no sustituido compuesto inicial puede ser reaccionado con una amina (alcanoilo inferior) haluro, formando así el 10-
- 205.- aminoalcanoil derivado, el cual, si se desea, puede ser reducido por tratamiento con hidruro de aluminio lítico a Compuestos VII; y alternativamente, el 10-aminoalcanoil derivado puede ser obtenido reaccionando el 10-no sustituido compuesto con un haluro halo-acílico (v.g., cloruro cloracetílico), y el resultante 10-halo-acilo derivado reaccionado a continuación con una amina apropiada. Asimismo, el 10-no sustituido material inicial puede ser reaccionado con un epoxi-amino (alcana inferior) en presencia de un aceptor ácido, formando así directamente compuestos VII, donde el radical A es un hidroxí-inferior alquilenó. Asimismo el 10-no saturado compuesto inicial puede ser reaccionado con un acrilonitrilo, formando así una 10-ciana inferior alquilo-1-azafenotiazina, que puede ser reducida con hidruro de aluminio lítico para producir una 10-amina primaria(alquilo inferior)-1-azafenotiazina (Compuestos VII), donde B es amino, que puede ser subsiguientemente convertida, si se desea, a una 10-amino secundario o terciario(alquilo inferior)-1-azafenotiazina. Además, el 10-no sustituido material inicial puede ser reaccionado con un compuesto de la fórmula $R''-O-A$ -halógeno, donde R'' es un radical orgánico, como un radical aromático (v.g., fenilo) o un radical heterocíclico (v.g., tetrahidropiraniilo), formando así una 1-azafenotiazina con un 10- $R''-O-A$ -sustituyente; éste último, a continuación, puede ser convertido directamente en una 10-halo (alquilo inferior)-sustituido 1-azafenotiazina por tratamiento por cloruro de aluminio en bisulfuro carbónico, o primeramente en una 10-hidroxí(alquilo inferior)-sustituido 1-azafenotiazina por hidrólisis con ácido clorhídrico en alcohol, y luego al 10-halo(alquilo inferior)-derivado por halogenación con un haluro tionílico (v.g., cloruro tionílico). La 10-halo(alquilo inferior)-1-azafenotiazina se condensa a continuación con una amina de la fórmula BH en presencia de un aceptor ácido para formar compuestos VII.

Las bases libres, Compuestos VII, a continuación, si



136
229834

240.-- se desea, pueden ser convertidos en sales de adición ácidas por tratamiento con el deseado ácido. Esta reacción, preferentemente, se conduce en un disolvente orgánico inerte bajo condiciones substancialmente anhidridas tratando un Compuesto VII con aproximadamente uno o dos equivalentes de ácido, por lo que se forma la sal de adición ácida-mono o di- respectivamente.

245.-- Los siguientes ejemplos ilustran la invención, indicando los tres primeros métodos para la preparación de las 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridinas de esta invención:

250.-- Ejemplo 1

2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina

255.-- A una solución de 250 grs. (2.0 moles) de 2-aminobencenotiol en 1 litro de metanol difundido con nitrógeno durante 15 min. se agrega a gotas (1/2 hora) agitando una solución de 132 grs. (2 moles) de 35% de hidróxido potásico en 1 litro de alcohol al 95%. La temperatura, mantenida a 5-10°C., se permite que suba a 15°C. y se agrega una solución de 315 grs. (2.0 moles) de 2-cloro-3-nitropiridina en 3 litros de metanol caliente gradualmente (2 horas) con vigorosa agitación. Después de agitar durante 1 hora adicional, la mezcla de reacción se enfría a 0°, se agita brevemente (15 min) el producto se filtra y lava por agitación con 1.5 litros de agua fría, p.f. aproximadamente 124-126°. El rendimiento es aproximadamente 477.5 grs. (96%).

260.-- Anal.: Calcul. para $C_{11}H_{10}N_2O_2S$: C, 53.40; H, 3.66; N, 16.99; H. B. 247.3. Encontr.: C, 53.74; H, 3.92; N, 13.63; H. B. 245.

Ejemplo 2

2-(4'-cloro-2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina

270.-- Utilizando 2 moles de 2-amino-4-clorobencenotiol (V. Lankelma y Kanuf, J. Am. Chem. Soc. 53, 309 (1931)) en lugar de 2-aminobencenotiol en el Ejemplo 1 se obtiene un buen rendimiento de 2-(4'-cloro-2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina.

275.-- Ejemplo 3

2-(2'-aminofeniltio)-6-cloro-3-nitropiridina

A una solución de 25 grs. de 2-aminobencenotiol en 100 ml. de metanol, difundido con nitrógeno, se agrega a gotas una solución de 13.2 grs. de hidróxido potásico en 100 ml.

229834



280.- de etanol al 95%. Subsiguientemente se agregan 19.3 grs. de 2,6-dicloro-3-nitropiridina. La mezcla se refluja durante 1 hora, se enfría y se filtra para dar 2-(2'-aminofeniltio)-6-cloro-3-nitropiridina. El reactivo 2,6-dicloro-3-nitropiridina se prepara por la cloración directa de 3-aminopiridina, con subsiguiente oxidación de la 2,6-dicloro-3-aminopiridina con el 30% de peróxido de hidrógeno. El reactivo 2,6-dicloro-3-nitropiridina asimismo puede prepararse por la reacción de 2,6-dihidroxi-3-bromopiridina con amoníaco acuoso y sulfato de cobre para dar 3-amino-2,6-dihidroxipiridina, la cual a continuación se convierte en 2,6-dicloro-3-aminopiridina por tratamiento con PCl_5-POCl_3 , y luego por oxidación de peróxido de hidrógeno a 2,6-dicloro-3-nitropiridina.

295.- Substituyendo varios otros (R^n) -sustituídos-2-aminobencenotioles por el 2-aminobencenotiol del Ejemplo 1 ó 3, o el 2-amino-4-clorobencenotiol del Ejemplo 2 se preparan las correspondientemente substituídas 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridinas. Análogamente, si varias otras (R^n) -sustituídas-2-cloro-3-nitropiridinas se substituyen por la 2-cloro-3-nitropiridina del Ejemplo 1 ó 2, o la 2,6-dicloro-3-nitropiridina del Ejemplo 3, se preparan las correspondientemente substituídas 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridinas. En aquellos casos en que el deseado reactivo (R^n) -sustituídas-2-cloro-3-nitropiridina no es comercialmente asequible, puede ser fácilmente preparado de la deseada (R^n) -sustituída-2-aminopiridina por nitración de ésta con ácido nítrico y convirtiendo la (R^n) -sustituída-2-amino-3-nitropiridina así formada a la correspondiente (R^n) -sustituída-2-cloro-3-nitropiridina por tratamiento de la primera con ácido nitroso y ácido clorhídrico.

300.- Los siguientes tres ejemplos indican métodos para la preparación de las 2-(2'-acilamidafeniltio)-3-nitropiridinas de esta invención:

305.- Ejemplo 4

310.- 2'-(3-nitro-2-piridiltio)acetanilida

315.- A una mezcla de 1750 ml. de anhídrido acético y 200 ml. de piridina se agregan gradualmente (1/2 hora), a 20-30°C., con vigorosa agitación 483 grs. (1.95 mol) de 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina. La reacción, a continuación, se

229834



- 320.- calienta a 85°C. sobre un baño de vapor durante 15 min. y se enfría a 0°. Después de una agitación durante 1/2 hora, el producto se filtra, se agita con 1.5 litros de agua, se filtra y se seca. El rendimiento de producto, p.f. aproximadamente 141-142g, es aproximadamente 388 grs. (69%). Después de la recristalización de isopropanol, la 2'-(3-nitro-2-piridiltio)acetanilida obtenida se funde en aproximadamente 138-139°C. Análisis: Calc.: para $C_{13}H_{11}N_3O_3S$; C, 53.96; H, 3.83. Encontr.: C, 54.23; H, 3.79.
- 325.-

Ejemplo 5

- 330.- 2'-(3-nitro-2-piridiltio)-4'-cloro-acetanilida

Utilizando 2 moles de 2-(4'-cloro-2'-aminifeniltio)-3-nitropiridina en lugar de la 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina en el Ejemplo 4, se obtiene 2'-(3-nitro-2-piridiltio)-4'-cloro-acetanilida.

- 335.- Ejemplo 6

2'-(6-cloro-3-nitro-2-piridiltio)acetanilida

Utilizando 2 moles de 2-(2'-aminofeniltio)-6-cloro-3-nitropiridina en lugar de la 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina en el Ejemplo 4, se obtiene 2'-(6-cloro-3-nitro-2-piridiltio)acetanilida.

- 340.-

Se pueden utilizar otros anhídridos ácidos y/o haluros acílicos en lugar del anhídrido acético en los procedimientos de los ejemplos 4, 5 y 6 para producir los correspondientes N-acilados derivados. La naturaleza química exacta del agente acilante es insignificante, ya que su función consiste exclusivamente en proteger el radical de amino durante las próximas dos fases del procedimiento preferido de esta invención, después de lo cual se separa por hidrólisis y así no aparece en los productos terapéuticamente activos finales de esta invención.

- 345.-

- 350.-

Los siguientes tres ejemplos ilustran métodos para la preparación de las 10-aciladas-1-azafenotiazinas de esta invención:

Ejemplo 7

- 355.- 10-acetil-1-azafenotiazina

Una mezcla de 21.7 grs. (0.33 mol) de hidróxido potásico (85%) en 175 ml. de alcohol al 95% y 6 litros de acetona se difunden con agitación durante 20 minutos con nitrógeno y 95.3 grs. (0.33 mol) de 2'-(3-nitro-2-piridiltio)ace



229834

- 360.- tanilida añadida en una porción. La acetona, a continuación, se destila bajo nitrógeno tan rápidamente como sea posible (45 min.) del baño de vapor a un volumen de aproximadamente 500 ml. El residuo se enfría, y un volumen igual de agua fría se agrega, y el producto se filtra, p.f. aproximadamente 163-165 e , rendimiento aproximadamente 62 grs. (78%). Una muestra purificada por recristalización de isopropanol se funde en aproximadamente 171-172 e .
- 365.-

Análisis: Calcul.: por $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{CO}$: C, 64.43; H, 4.16. Encontr.: C, 64.70; H, 4.06.

- 370.- Ejemplo 8

8-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina

Substituyendo 2'-(3-nitro-2-piridiltio)-4'-cloro-acetanilida por 2'-(3-nitro-2-piridiltio)acetanilida en el Ejemplo 7 se prepara 8-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina.

- 375.- Ejemplo 9

2-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina

Substituyendo 2'-(6-cloro-3-nitro-2-piridiltio)acetanilida por 2'-(3-nitro-2-piridiltio)acetanilida en el procedimiento del Ejemplo 7, se prepara 2-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina.

- 380.-

Los siguientes tres ejemplos ilustran métodos para la preparación de las 1-azafenotiazinas de esta invención:

Ejemplo 10

1-azafenotiazina

- 385.- Una mezcla de 200 grs. (1.07 mol) de 10-acetil-1-azafenotiazina, 2.5 litros de alcohol al 95%, y 375 ml. de ácido clorhídrico concentrado se refluja cuidadosamente sobre el baño de vapor durante 1 hora. La mezcla de reacción a continuación se enfría a temperatura ambiente, y se neutraliza mientras se enfría con amoníaco concentrado acuoso.
- 390.- Después de la filtración, es concentrada a una lechada espesa y el residuo se filtra y se agita con dos porciones de 500 ml. de agua. El producto se recoge en tres porciones de 750 ml. de benceno hirviendo, se seca por destilación azeotrópica y se precipita de los estratos concentrados combinados (aproximadamente 350 ml. con hexano, p.f. aproximadamente 106-108 e , rendimiento, aproximadamente 170 grs. Este material se recristaliza de isooctano para rendir aproximadamente 131.5 grs. (61%) de producto, p.f. aproximada-
- 395.-

229834

14 JUN



400.- mente 108-113g. Una segunda recristalización de oxano da un producto, p.f. aproximadamente 112-114g.

Análisis: Calcul. por $C_{11}H_8N_2S$: N, 13.99; Encntr.: N, 14.16.

405.- Este producto también se obtiene por la ciclización y hidrólisis simultáneas de 2°-(3-nitro-2-piridiltio)acetanilida a 1-azafenotiazina por el método descrito por Yale, J. Am. Chem. Soc. 77, 2270 (1955).

Ejemplo 11

8-cloro-1-azafenotiazina

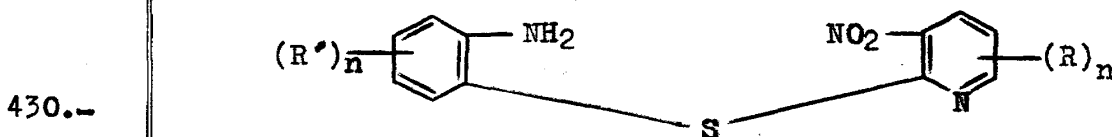
410.- Substituyendo una cantidad equivalente de 8-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina por la 10-acetil-1-azafenotiazina en el procedimiento del Ejemplo 10, se prepara 8-cloro-1-azafenotiazina.

Ejemplo 12

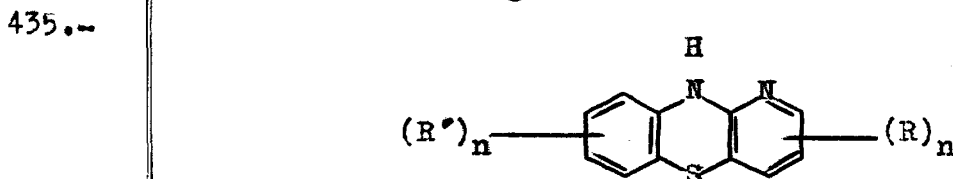
415.- 2-cloro-1-azafenotiazina

Substituyendo una cantidad equivalente de 2-cloro-10-acetil-1-azafenotiazina por la 10-acetil-1-azafenotiazina en el procedimiento del Ejemplo 10, se prepara 2-cloro-1-azafenotiazina.

420.- La 8-cloro-1-azafenotiazina y 2-cloro-1-azafenotiazina se pueden preparar también directamente de 2-(4°-cloro-2°-aminifeniltio)-3-nitropiridina y 2-(2°-aminofeniltio)-6-cloro-3-nitropiridina, respectivamente, por el método descrito por Yale, J. Am. Chem. Soc. 77, 2270, 1955. De manera análoga otras 2-(2°-aminofeniltio)-3-nitropiridinas de la fórmula general:



donde R, R' y n son, según se define anteriormente, y pueden ser convertidas en las correspondientes 1-azafenotiazinas de la fórmula general:



229835



440.- bien directamente por tratamiento de la primera con dos equivalentes de álcali (Véase Yale, supra) o en un procedimiento de tres fases según se ilustra en los ejemplos 4, 7 y 10.

445.- Los siguientes ejemplos ilustran métodos para la preparación de las 10-amina(alquilo inferior)-1-azafenotiazinas de esta invención:

Ejemplo 13

10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina y sales de la misma

(a) 10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina

450.- Una mezcla de 20 grs. (0.1 mol) de 1-azafenotiazina, 4.3 grs. (0.11 mol) de sodamida y 300 ml. de tolueno seco se agitan y reflujan durante 8 horas. Se utiliza una corriente lenta de gas de hidrógeno seco para barrer el amoníaco según se forma. La mezcla se enfría y 110 ml. de 1 N-solución de 3-dimetilaminopropil cloruro en tolueno se agrega a gotas bajo agitación. Subsiguientemente, la mezcla se agita y se refluja durante 15 horas, se enfría y se concentra in vacuo. El residuo viscoso se refluja con 500 ml. de cloroformo y se filtra en caliente. El filtrado de cloroformo se trata con carbón mineral activado y se filtra otra vez. El filtrado se concentra y el residuo se destila para dar aproximadamente 19.8 grs. (69% de rendimiento) de producto, un aceite destilando en aproximadamente 195-196°C. (bajo 0.5 mm. de presión de mercurio).

465.- Análisis: Calcul.: por $C_{16}H_{19}N_3O$: C, 67.33; H, 6.70; N, 14.72. Encontr.: C, 67.40; H, 6.44; N, 14.81.

(b) 10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina. Clorhidrato.

470.- A una solución de 16.4 grs. (0.058 mol) de la base libre (sección a) en 75 ml. de acetonitrilo seco se agregan a gotas mientras se enfría (baño de hielo) y agitación 14.5 ml. (0.053 mol) de 3,6 N-cloruro de hidrógeno etéreo. Un volumen igual de éter anhidrido se agrega, y el producto se altera, se seca y se recristaliza de monoclorobenceno. El producto funde en aproximadamente 177-178° con sinterización en aproximadamente 176°. El rendimiento es aproximadamente 11.0 grs. (60%).

475.- Análisis calcul. por: $C_{16}H_{19}N_3S \cdot HCl$: C, 59.70; H, 6.26; N, 13.05; Cl, 11.01. Encontr.: C, 59.60; H, 5.96;



14 JUN 5 1955
229834

480.- N, 12.66; 12.62; Cl, 10.21.
(c) 10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina diclorhidrato.

485.- A 1 gr. de base (Sección a) en 10 ml. de éter anhidrido se agrega con enfriamiento y agitación 0.8 ml. de 3.6 N-etéreo-HCl. El sólido que se separa se recristaliza de acetonitrilo para dar el producto, p.f. aproximadamente 205-207°.

Análisis: Calcul.: por $C_{16}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$: N, 11.72; Cl, 19.77. Encontr.: N, 11.52; Cl, 19.74.

490.- (d) 10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina. Oxalato

A 1 gr. de base en 10 ml. de acetonitrilo se agrega una solución de 0.32 grs. de ácido oxálico en 5 ml. de acetonitrilo. El sólido que se separa se recristaliza de agua para dar el producto, p.f. aproximadamente 201-202°.

495.- Análisis calc. para $C_{16}H_{19}N_3S \cdot (CO_2H)_2$: C, 57.58; N, 11.19; H, 5.63. Encontr.: C, 58.06, 58.10; N, 11.01; H, 5.38, 5.52.

Ejemplo 14

10-(2'-dimetilaminoetil)-1-azafenotiazina y sales de la misma

500.- (a) 10-(2'-dimetilaminaetil)-1-azafenotiazina

Substituyendo 110 ml. de una 1 N-solución de 2-dimetil aminoetil cloruro en tolueno por el 3-dimetilaminopropil cloruro en el Ejemplo 13, Sección a, y reduciendo el tiempo de reflujo a 10 horas, se obtiene 10-(2'-dimetilaminoetil)-1-azafenotiazina en aproximadamente 71% de rendimiento. El producto se destila en aproximadamente 183-185°C. (bajo 0.5 mm. de mercurio.

505.- Análisis calc. para $C_{15}H_{17}N_3S$: N, 15.18. Encontr.: N, 15.23.

510.- (b) 10-(2'-dimetilaminoetil)-1-azafenotiazina. Clorhidrato

A una solución de 19.2 grs. (0.074 mol) de la base libre (Sección a) en 125 ml. de acetonitrilo seco enfriado en un baño de hielo se agrega a gotas bajo vigorosa agitación 18.2 ml. (0.068 mol) de 3.6 N-cloruro de hidrógeno etéreo. El producto (aproximadamente 18 grs.) se recristaliza de acetonitrilo sin cambio en el punto de fusión de aproximadamente 196-197°, rendimiento aproximado 15.5 grs. (75%).

515.- Análisis calcul. para $C_{15}H_{17}N_3S \cdot HCl$: N, 13.65; Cl, 11.51; C, 58.39; H, 5.90. Encontr.: N, 13.64; Cl, 10.48;



229834

520.- C, 59.03; H, 5.66.

De manera análoga, substituyendo una cantidad equivalente del amino apropiado (alquilo inferior) haluro por el 3-dimetilamino-propil cloruro en el procedimiento del Ejemplo 13, se preparan las siguientes bases y/o sales de clorhidrato:

525.-

Ejemplo 15

10-(3'-pirrolidinopropil)-1-azafenotiazina y la sal de clorhidrato

530.-

La base tiene un punto de ebullición de aproximadamente 203-206°C. (bajo 0.5 ml. de presión de mercurio).

Análisis calc. para $C_{18}H_{21}N_3S$: C, 69.41; H, 5.79. Encontr.: C, 68.75; H, 5.77. La sal de clorhidrato tiene un p.f. de aproximadamente 180-181°C. Análisis calculado para $C_{18}H_{21}N_3S \cdot HCl$: N, 12.07; C, 62.14; H, 6.37. Encontr.: N, 11.90; C, 62.07; H, 6.30.

535.-

Ejemplo 16

10-(3'-piperidinopropil)-1-azafenotiazina y la sal de clorhidrato

540.-

La base tiene un punto de ebullición de aproximadamente 234-238°C. (bajo 0.4 mm. de presión de mercurio).

Análisis calcul. para $C_{19}H_{23}N_3S$: N, 12.91. Encontr.: N, 12.68. La sal de clorhidrato tiene un p.f. de aproximadamente 179.5-180.5°C. Análisis calc. para $C_{19}H_{23}N_3S \cdot HCl$: H, 11.21; C, 63.05; N, 6.68. Encontr.: N, 11.56; C, 63.10; H, 8.41.

545.-

Ejemplo 17

10-(1'-metil-3'-piperidilmetil)-1-azafenotiazina y la sal clorhidrato de la misma

(a) Método I:

550.-

Una solución de 129 grs. de 1-metil-3-piperidinometanol (V. Sandborn & Marvel, J. Am. Chem. Soc. 50.563 (1928)) en 500 ml. de cloroformo seco se enfría y se trata a gotas con 208 grs. de bromuro tionílico purificado. Subsigientemente, la mezcla se permite que se caliente a temperatura ambiente y se guarda durante la noche. El precipitado cristalino de 1-metil-3-piperidinometil bromuro bromhidrato se filtra y se lava con éter. El bromhidrato se disuelve en la mínima cantidad de agua fría, y la solución se satura de carbonato potásico; el 1-metil-3-piperidinometil bromuro li

555.-



229834

560.-

berado se extrae en éter, la solución de éter se seca, se concentra y se destila para dar el 1-metil-3-piperidinometil bromuro como un aceite amarillento algo viscoso.

565.-

Utilizando el procedimiento indicado en el Ejemplo 13, el 1-metil-3-piperidinometil bromuro se condensa con 1-aza fenotiazina para dar 10-(1'-metil-3'-piperidilmetil)-1-aza fenotiazina. El producto se obtiene como aceite amarillento que forma un clorhidrato cristalino.

(b) Método II:

570.-

Una mezcla de 20 grs. de 1-azafenotiazina, 15.7 grs. de metil-nipecóico ácido cloruro y 100 ml. de tolueno seco se refluja durante 8 horas y se concentra hasta quedar seco in vacuo. El aceite residual, aproximadamente 28 grs., que se cristaliza pronto, es 10-(1'-metilnipecotil)-1-azafenotiazina. 27 grs. de este compuesto se agregan en pequeñas porciones a una solución agitada de 3 grs. de hidruro de aluminio lítico en 500 ml. de éter seco. Subsiguientemente, la mezcla se agita y se refluja durante 2 horas, se enfría y se hidroliza por la adición a gotas de 10 ml. de agua. La solución de éter se separa, seca, concentra y el residuo se destila para dar 10-(1'-metil-3'-piperidilmetil)-1-azafenotiazina.

575.-

580.-

Ejemplo 18

10-(2'-hidroxi-3'-dietilaminapropil)-1-azafenotiazina

585.-

Una mezcla de 20 grs. (0.1 mol) de 1-azafenotiazina, 4.3 grs. de sodamida y 500 ml. de tolueno seco se agita y refluja durante 8 horas, se enfría y se trata con 14.2 grs. (0.11 mol) de 1,2-epoxi-3-dietilaminopropano en 50 ml. de tolueno. Subsiguientemente, la mezcla se agita y se refluja durante 10 horas, y el producto se aísla según se describe en el Ejemplo 13. La base se destila en aproximadamente 208-212° (bajo 0.8 mm. de mercurio). El rendimiento es aproximadamente 16 grs.

590.-

La base forma un oxalato cristalino, p.f. aproximadamente 154-155°.

595.-

Análisis calc. para $C_{18}H_{23}N_3SO \cdot (CO_2H)_2$: C, 57.20; H, 6.00; N, 10.01. Encontr.: C, 57.15; H, 8.05; N, 10.13.

Ejemplo 19

10-(3'-aminopropil)-1-azafenotiazina

(a) 10-(2-cianoetil)-1-azafenotiazina

14 JUN 1954
2298



600.- A una mezcla agitada de 20 grs. de 1-azafenotiazina y 21.2 grs. de acrilnitrilo se agregan 0.5 ml. de un 40% de solución de hidroxibenciltrimetilamónico. Una reacción espontánea resulta, y la mezcla se calienta. Subsiguientemente, la mezcla se refluja durante 1 hora y se enfría para dar

605.- 10-(2-cianoetil)-1-azafenotiazina como sólido cristalino.

(b) 10-(3-aminopropil)-1-azafenotiazina

A una solución de 1.9 grs. de hidruro de aluminio lítico en 500 ml. de éter seco se agregan 25.3 grs. de 10-(2-cianoetil)-1-azafenotiazina en pequeñas porciones bajo agitación. Subsiguientemente, la mezcla se agita y refluja durante 2 horas, se enfría, y se hidroliza con agua. La 10-(3-aminopropil)-1-azafenotiazina se aísla de la manera convencional como aceite viscoso que forma un clorhidrato cristalino.

610.-

615.- Ejemplo 20

10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina

Una mezcla de 12.9 grs. de 10-(3-aminopropil)-1-azafenotiazina (obtenida según el procedimiento del Ejemplo 19), 4.0 grs. del 37% de solución formalina y 9.2 grs. de 100% de ácido fórmico se calienta durante 3 horas sobre un baño de vapor, se enfría y se diluye con agua. La solución se hace alcalina con una solución de carbonato potásico, y la base liberada se extrae con otra. Los estratos de éter se secan, concentran y destilan para dar aproximadamente un

620.- 70% de rendimiento de 10-(3-diemtilaminapropil)-1-azafenotiazina, que se destila en aproximadamente 195°C. (bajo 0.5 mm. de mercurio). Esta base forma un clorhidrato idéntico al clorhidrato obtenido por el precitado método.

625.-

Ejemplo 21

630.- 8-cloro-10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina y las sales de la misma

8-cloro-1-azafenotiazina se condensa con dimetilaminopropilcloruro en una solución de tolueno mediante sodamida, según el procedimiento del Ejemplo 13. La reacción resulta en la preparación de 8-cloro-10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina en aproximadamente un 60% de rendimiento. Este compuesto fácilmente forma un monoclorhidrato cristalino.

635.-

Ejemplo 22



229834

640.- 2-cloro-10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina y sus sales de la misma

2-cloro-1-azafenotiazina se condensa con dimetilamino-propilcloruro en una solución de tolueno mediante fenil-litio según el procedimiento del Ejemplo 13. La reacción resulta en la preparación de 2-cloro-10-(3'-dimetilaminopropil)-1-azafenotiazina. Este compuesto forma una sal de clorhidrato cristalina.

645.- En los procedimientos de los ejemplos 13 a 22, otros aceptores ácidos, tales como amida lítica, fenil-litio, metil-litio, amida potásica, e hidróxido potásico y sodio seco pulverizado, pueden ser substituídos por la sodamida sin afectar a los resultados cualitativamente.

650.- En el procedimiento de la sección "(b) Método II" del Ejemplo 17, la substitución del 1-metilnipecótico y cloruro por 15 grs. de dietilamino acetyl cloruro produce 10-(dime-tilaminoacetyl)-1-azafenotiazina.

655.- La invención puede realizarse de otras y distintas maneras dentro del alcance de las reivindicaciones que se acompañan.

660.-

N O T A

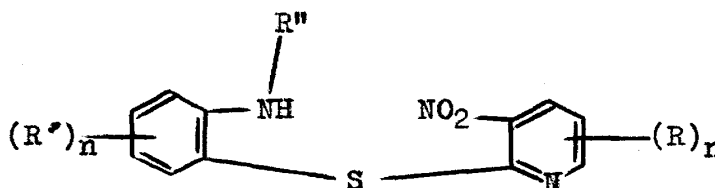
En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

665.- 1) Procedimiento para la preparación de una 1-azafenotiazina, caracterizado porque comprende reaccionar una 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina o sus N-acilado derivado con una base.

670.- 2) Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la base es un álcali.

3) Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el reactivo 2-(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina tiene la fórmula general:

675.-



donde R y R' son hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo in-

229884

- 680.- ferior, alcoxilo inferior o trihalo-(alquilo inferior), Rⁿ es hidrógeno o acilo, y n es un número entero positivo inferior a cuatro.
- 685.- 4) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque la 1-azafenotiazina obtenida se reacciona además con un amino-(alquilo inferior)-haluro, en presencia de un aceptor ácido, y se recupera la resultante 10-amino-(alquilo inferior)-1-azafenotiazina.
- 690.- 5) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque la 1-azafenotiazina obtenida se reacciona además con un sustituido-(alcanoil inferior)haluro; reduciendo el compuesto carbonílico que se forma y recuperando la resultante 10-sustituida-(alquilo inferior)-1-azafenotiazina.
- 695.- 6) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque el reactivo 2-(2'-aminoreniltio)-3-nitropiridina se prepara por el método que comprende esencialmente intermezclar un 2-aminobencenotiol con una 2-halo-3-nitropiridina en presencia de una base.
- 700.- 7) Procedimiento, según la Reivindicación 6), caracterizado porque la base es un hidróxido metal-alcalino, un carbonato metal-alcalino o un alcoholato alcalino.
- 705.- 8) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque el reactivo N-acilado-2-amino(2'-aminofeniltio)-3-nitropiridina se prepara por el método que comprende esencialmente tratar una 2-amino(2'-aminoreniltio)-3-nitropiridina con un agente acilante.
- 710.- 9) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque la 1-azafenotiazina obtenida se reacciona con un halo-(alcanoil inferior)-haluro para formar una 10-halo-(alcanoil inferior)-1-azafenotiazina; reduciendo dicho compuesto a la correspondiente 10-halo-(alquilo inferior)-1-azafenotiazina; reaccionando dicho compuesto con una amina; y recuperando la resultante 10-amino-(alquilo inferior)-1-azafenotiazina.
- 715.- 10) Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA 1-AZAFENOTIAZINA".
- Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de veinte páginas escritas a máquina.



drid, a 14 de Julio de 1956

ALFONSO UNGRIA

229834