

274014

SC. 1991.

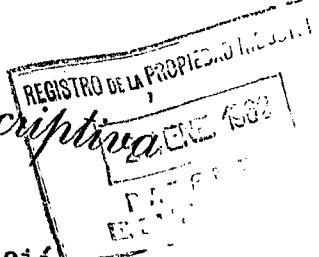
24/1/52



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fenotiacina".



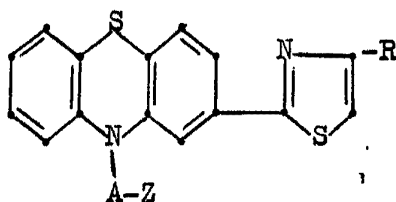
Solicitante:

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, entidad francesa, residente en 21, Rue Jean Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fenotiacina y sus sales.

Estos nuevos derivados responden a la fórmula general :

5.



(I)

- en la que A representa un radical hidrocarbonado saturado divalente, de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y tal que el átomo de nitrógeno de la fenotiacina y el del radical Z estén separados, por lo menos, por 2 átomos de carbono, Z representa un radical amina, monoalcohilamino, dialcohilamino, (teniendo los radicales alcoholos de 1 a 5 átomos de carbono) o un heterociclo nitrogenado, unido por el átomo de nitrógeno al radical A, tal como : acetidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, hidroxipiperidino, hidroxialcohilpiperidino, carbamohilpiperidino o carbamohilalcohilpiperidino cuyos grupos carbamohilo pueden sustituirse o no, piperacino, N-alcohilpiperacino, N-hidroxialcohilpiperacino, N-aciloxialcohilpiperacino, N-carbamohiloxialcohilpiperacino cuyo grupo carbamohilo puede sustituirse o no, pudiendo ser sustituidos los núcleos piperacínicos por uno o varios radicales alcoholos que tengan de 1 a 5 átomos de carbono y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tenga de 1 a 5 átomos de carbono.

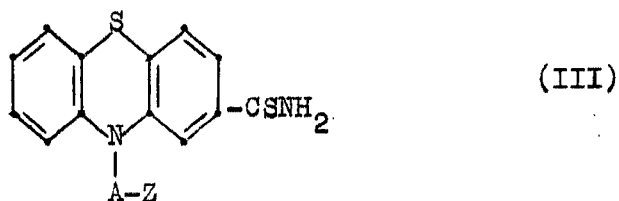


Según la invención, los nuevos derivados de fórmula (I) pueden prepararse por uno de los métodos siguientes :

5. 1. Reacción con un alcohol halogenometil cetona o un aldehído α -halogenado de fórmula general :



10. en la que X representa un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro y R tiene la significación dada anteriormente, de una fenotiacina de la fórmula general :



15. en la que los diferentes símbolos tienen los significados dados anteriormente. Se opera de preferencia a reflujo en un disolvente orgánico como un alcohol.

2. Condensación de un éster reactivo de la fórmula general :

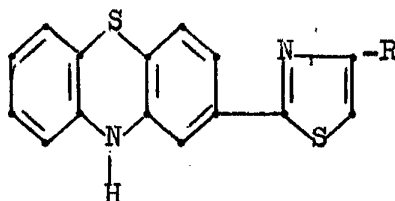
20.



274014



con una (tiazolil-2')-3 fenotiacina de la fórmula general :



(V)

5. en las que Y representa un resto de éster reactivo, tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico (por ejemplo, un resto metanosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo) y R, A y Z se definen como anteriormente.

10. La reacción puede efectuarse con o sin disolvente, en presencia o no de un agente de condensación. Es conveniente operar en un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o xileno), de los éteres, (por ejemplo, el éter etílico, el dioxano) o de las amidas terciarias, (por ejemplo, la dimetilformamida)
15. o en una mezcla de dichos disolventes, 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
20. más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio,



- el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio o el fenilsodio. Se opera de preferencia a reflujo. Es particularmente conveniente utilizar el éster reactivo Y-A-Z en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benceno, el tolueno o el xileno y añadirle a la mezcla de los otros reactivos en los que la fenotiacina utilizada puede ya presentarse, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede también efectuarse con una sal del éster Y-A-Z, 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.
- 5.
- 10.

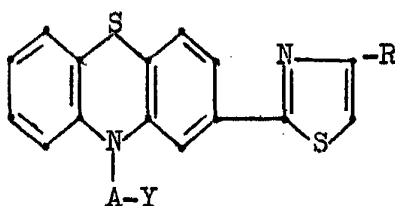
- Los productos de fórmula (V) pueden prepararse a su vez por condensación de un compuesto de la fórmula (II) en la tiocarbamohil-3 fenotiacina, de preferencia a reflujo de un diluyente orgánico, como por ejemplo, un alcohol. En cuanto a la tiocarbamohil-3 fenotiacina, puede a su vez prepararse por adición de hidrógeno sulfurado al grupo ciano de la ciano-3 fenotiacina. Esta adición tiene lugar por regla general, en presencia de un catalizador básico tal como sulfuro ácido de amonio, sulfuro ácido de metal alcalino. Se opera por ejemplo, en solución o suspensión alcohólica amoniaca saturada de hidrógeno sulfurado, ya sea a la temperatura ordinaria con introducción continua de hidrógeno sulfurado, o ya sea a una temperatura comprendida entre 50 y 150° en recipiente cerrado; se puede reemplazar el amoniaco por una amina, como por
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



24614

ejemplo, la trietanolamina. También se puede utilizar una solución o una suspensión de ciano-3 fenotiacina en la piridina en presencia de una amina tal como la trietilamina : la reacción tiene lugar a temperatura ordinaria o bajo ligero calentamiento, con introducción continua de hidrógeno sulfurado o en recipiente cerrado, habiéndose saturado el medio previamente con hidrógeno sulfurado.

5. 3. Condensación de una (tiazolil-2')-3 fenotiacina de la fórmula general :



(VI)

con un derivado H-Z (VII) R, A, Y y Z definiéndose como anteriormente.

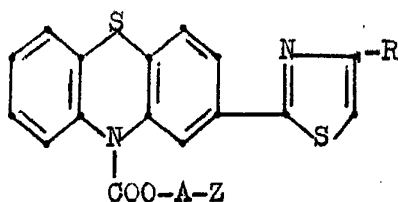
Es conveniente operar en un disolvente tal como un hidrocarburo aromático o un alcohol y utilizar, como agente de condensación, un exceso del compuesto H-Z.

Los ésteres reactivos de fórmula (VI) pueden prepararse a su vez por cualquier procedimiento conocido de formación de una cadena -A-Y en el átomo de nitrógeno en posición -1C de una fenotiacina.

1014



4. Descarboxilación de un derivado de la fórmula general :



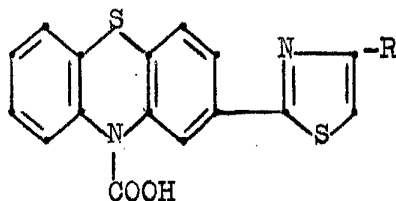
(VIII)

5. en la que R, A y Z tienen los significados dados anteriormente. Esta descarboxilación se efectúa por calentamiento a una temperatura superior a 100° y, de preferencia, comprendida entre 150 y 220°.

10. Se puede operar sin disolvente o en presencia de un diluyente inerte tal como difenilo, óxido de difenilo, hidrocarburo aromático clorado o en un diluyente clásico de descarboxilación como la quinoleína o las bases débiles de punto de ebullición suficientemente elevado.

15. Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden obtenerse por cualquier procedimiento conocido de preparación de un fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol; por ejemplo reacción de un halogenuro (o de un éster) de un ácido (tiazolil-2')-3 fenotiacina-10 carboxílico de la fórmula general :

274



(IX)

5. con el aminoalcohol apropiado, reacción de un (tiazolil-2')-3 fenotiacinil-10 carboxilato de halogenoalcoholo con una amina apropiada; reacción de un clorocarbonato de aminoalcohol con una (tiazolil-2')-3 fenotiacina de la fórmula (V).

10. El paso de un derivado de la fórmula (I) a otro derivado de la misma fórmula general por un método clásico, tal como el paso de un derivado (I) en la que Z representa un radical N-hidrocioalcoholilpiperacino al derivado (I) correspondiente, pero en la que Z representa un radical N-aciloxialcoholilpiperacino, forma parte igualmente de la presente invención.

15. Los nuevos derivados de la fenotiacina puede transformarse en sales de adición con los ácidos. Las sales de adición pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, ésteres, cetonas o disolventes clorados, como disolvente mineral, se utiliza convenientemente, agua.
- 20.

Los nuevos derivados presentan propieda-



274014

des farmacodinámicas y quimioterapéuticas interesantes : son antiheméticos desprovistos de acción cataléptica y antituberculosos.

5. Los ejemplos siguientes, dados a título de ejemplo no limitativo, demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

EJEMPLO 1

10. Se calientan a reflujo durante 7 horas 14,3 g de tiocarbamohil-3 (dimetilamino-3'etil-2' propil)-10 fenotiacina con 5,5 cm³ de monocloroacetona en 30 cm³ de etanol. Se obtienen 14 g de clorhidrato cristalizado que funde a unos 185° alrededor. Se disuelven en 100 cm³ de agua, luego se añaden 100 cm³ de éter y 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33).
15. Se decanta, se extrae con dos veces 25 cm³ de éter. Después de evaporación del éter, se obtienen 11,6 g de (etil-4" tiazolil-2")-3 (dimetilamino-3' etil-2' propil)-10 fenotiacina que, después de recristalización en la esencia C, funde a 115-117°.

20. EJEMPLO 2

25. Operando como se indica en el ejemplo 1, partiendo de 10,3 g de tiocarbamohil-3 (dimetilamino-3' propil)-10 fenotiacina, y después cromatografiando en alumina, se obtienen 5,9 g de (etil-4" tiazolil-2")-3 (dimetilamino-3' propil)-10 fenotiacina cuyo oxalato ácido amarillo obtenido en la acetona funde a 135-137°.

EJEMPLO 3

30. Operando como se indica en el ejemplo 1, a partir de 10,1 g de tiocarbamohil-3 [β -hidro-

274014



- xietil-4" piperacino)-3' propil] -10 fenotiacina, se obtiene una base que, por reacción de ácido maleico en medio etanol, da 7,5 g de dimaleato ácido de (metil-4" tiazolil-2")-3 [(β-hidroxietil-4" piperacino)-3' propil] -10 fenotiacina, cristales amarillos que funden a 212°.
- 5.

EJEMPLO 4

- Se calientan 3 g de (metil-4' tiazolil-2') -3 fenotiacina en 50 cm³ de xileno anhidro, se añade 0,5 g de amiduro de sodio y se calienta a reflujo durante 2 horas en corriente de nitrógeno. Se añaden en 5 minutos 3,5 cm³ de solución toluénica que contenga 1,5 g de cloro-1 metil-2 dimetilamino -3 propano. Se mantiene el reflujo durante 6 horas.
- 10.
15. Después de enfriamiento, se añaden 50 cm³ de agua, se decanta, se lava todavía dos veces con 10 cm³ de agua.

- Se extrae la base de la capa xilénica con 20 cm³ de una solución acuosa a 7 % de ácido clorhídrico.
- 20.

- Se libera la base con 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae la base con 50 cm³ de cloruro de metileno. Se seca en carbonato de potasio, se filtra y se concentra. Se cristaliza en 5 cm³ de esencia C. Se obtienen 3,1 g de cristales amarillos de (metil-4" tiazolil-2")-3 (dimetilamino-3' metil-2' propil)-10 fenotiacina que, después de recristalización en la esencia C, funden a 115-117°, como el producto del ejemplo 1.
- 25.

30. Para preparar la (metil-4' tiazolil-2')-3

274014



- fenotiacina, se calienta lentamente al baño María una mezcla de 51,6 g de tiocarbamohil-3 fenotiacina con 25 cm³ de monocloroacetona y 100 cm³ de etanol. Al principio, la reacción es exotérmica y después se calma: Se mantiene a reflujo durante 8 horas. Se vierte después en 1000 cm³ de agua conteniendo 25 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y 200 cm³ de cloruro de metileno. Se decanta, se trata aun con 200 cm³ de cloruro de metileno. Se lava con agua,
- 5.
10. se seca en carbonato de potasio y se concentra en vacío. Se disuelve en 200 cm³ de etanol a la ebullición y se añaden 2 g de negro animal. Se filtra en caliente. Por enfriamiento, se obtienen 51 g de cristales amarillos de (metil-4' tiazolil-2')-3 fenotiacina que, después de recristalización en etanol,
15. funden a 145°.

En cuanto a la tiocarbamohil-3 fenotiacina, se la puede preparar del modo siguiente :

- En una mezcla agitada que comprenda 67,2 g de ciano-3 fenotiacina, 30,3 g de trietilamina y 225 cm³ de piridina, se hace pasar una corriente de hidrógeno sulfurado durante 5 horas, luego se retira en vacío una parte de la piridina calentando a unos 70° alrededor. Se añaden después 300 cm³ de agua destilada, se filtra, se lava con agua y después con ácido clorhídrico normal y por último con agua. Se seca en vacío a 60° y se obtienen 75,5 g de tiocarbamohil-3 fenotiacina, polvo anaranjado, que, después de recristalización en etanol, funde
- 20.
- 25.
30. a 211°.



171014

EJEMPLO 5

5. Se calientan 14,8 g de (metil-4' tiazolil-2')-3 fenotiacina en 200 cm³ de xileno anhidro, se añaden 2,3 g de amiduro de sodio y se calientan a reflujo durante una hora. Se añaden en 5 minutos, 24 cm³ de una solución toluénica¹ que contenga 6,8 g de dimetilamino-1 cloro-2 propano. Se mantiene el reflujo durante 7 horas.

10. Después de enfriamiento, se añaden 100 cm³ de agua. Se decanta y se lava 2 veces con 50 cm³ de agua.

Se extrae la base de la capa xilénica con 100 cm³ de una solución a 10 % de ácido metano-sulfónico.

15. Se libera después la base con 20 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae la base con 100, 50 y 50 cm³ de cloroformo. Se seca en carbonato de potasio, se filtra y se concentra. Se obtienen 13,2 g de (metil-4" tiazolil-2")-3 (dimetilamino-2' propil)-10 fenotiacina en forma de resina.

20.

El fumarato ácido de (metil-4" tiazolil-2")-3 (dimetilamino-2' propil)-10 fenotiacina, preparado en etanol, se presenta en cristales amarillo pálido, que funden a 191°.

25. EJEMPLO 6

30. Se opera como en el ejemplo 5, a partir de 17,8 g de (metil-4' tiazolil-2')-3 fenotiacina, 2,6 g de amiduro de sodio, 250 cm³ de xileno y 10 g de cloro-1 metil-2 pirrolidino-3 propano, se obtienen 22,6 g de cristales.



1014

Recristalizando en 130 cm³ de propanol normal, se obtienen 18,9 g de (metil-4" tiazolil-2")-3 (pirrolidino-3' metil-2' propil)-10 fenotiacina, cristales amarillos, que funden a 148-149°.

5. EJEMPLO 7

- Se calientan a reflujo durante 8 horas, 8 g de tiocarbamohil-3 [(hidroxi-4" piperidino)-3' propil] -10 fenotiacina con 3,7 g de monocloracetona en 20 cm³ de etanol. Se concentra en vacio al baño María, después se agita con 100 cm³ de agua, 10 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33) y 100 cm³ de cloroformo. Se decanta, se lava con dos veces 25 cm³ de cloroformo, se decanta, se seca en carbonato de potasio y se concentra en vacio. Se disuelve la resina obtenida en 130 cm³ de benceno y 70 cm³ de ciclohexano. Se cromatografía en 100 g de alumina.

- Se obtienen 7,8 g de resina amarilla que se disuelve en 50 cm³ de cloruro de metileno. Por evaporación en vacio, se obtienen 6,8 g de (metil-4" tiazolil-2")-3 [(hidroxi-4" piperidino)-3' propil] -10 fenotiacina, polvo amarillo, que funde a unos 70° alrededor.

N O T A

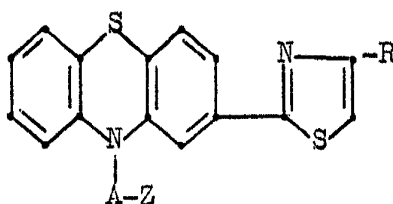
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento se refiere a una solicitud de patente pre-



271014

sentada en Francia con fecha 25 de enero de 1.961, número PV. 850.698, 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; " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FENOTIACINA ", caracterizándose por lo siguiente :

- 5.
10. 1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fenotiacina, de la fórmula general :



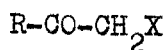
15. en la que A representa un radical hidrocarbonado saturado divalente, de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y tal que el átomo de nitrógeno de la fenotiacina y el del radical Z estén separados por lo menos por 2 átomos de carbono, Z representa un radical amino, monoalcoholamino, dialcoholamino (teniendo los radicales alcoholos de 1 a 5 átomos de carbono) o un heterociclo nitrogenado unido por el átomo de nitrógeno al radical A tal
20. como acetidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, hidroxipiperidino, hidroxialcoholpiperi-

274014

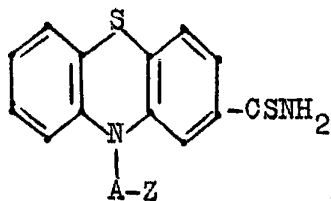


5. dino, carbamohilpiperidino o carbamohilalcoholpiperidino cuyos grupos carbamohilo pueden ser sustituidos o no, piperacino, N-alcoholpiperacino, N-hidroalcoholpiperacino, N-acilohalcoholpiperacino, N-carbamohilohalcoholpiperidino cuyo grupo carbamohilo puede ser sustituido o no, pudiendo los núcleos piperacínicos ser sustituidos por uno o varios radicales alcoholos que tengan de 1 a 5 átomos de carbono y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tenga de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales, caracterizado dicho procedimiento porque se hace reaccionar un alcohol halogenoetil cetona o un aldehído α -halogenado de la fórmula general :
- 10.

15.



- en la que X representa un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro y R tiene el significado dado anteriormente, con una fenotiacina de la fórmula general :
- 20.



en la que los diferentes símbolos tienen los signi-

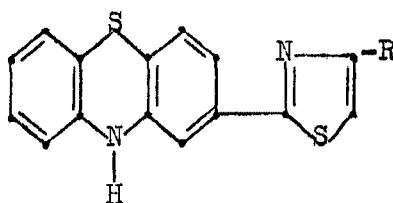


ficados antes expresados; o porque se condensa un éster reactivo de la fórmula general :

Y-A-Z

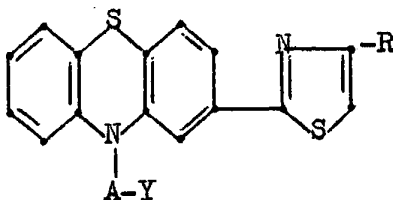
5.

con una (tiazolil-2')-3 fenotiacina de la fórmula general :



10.

en las que Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico y R, A y Z se definen como anteriormente; o porque se condensa una (tiazolil-2')-3 fenotiacina de la fórmula general :



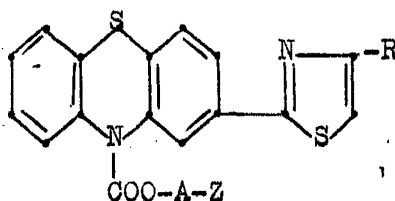
con un derivado H-Z, R, A, Y y Z definiéndose como anteriormente; o porque se descarboxila un derivado

274014



de la fórmula general :

274 14



en la que R, A y Z tienen los significados anteriormente mencionados; y se transforman eventualmente los compuestos básicos en sales.

5.

2ª.- "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fenotiacina"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC.

J. GOMEZ ACEDO Y MODET