

348412  
PATENTE DE INVENCION.  
=====

Ref: SC. 3026.



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de ácidos  
fenotiazinil-3 acéticos".

=====

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22, Avenue Montaigne, Paris-8e, Francia.

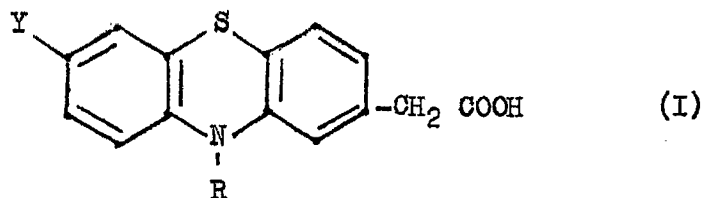
=====

Este invento tiene por objeto un procedimien-  
to de preparación del ácido fenotiazinil-3 acético y  
de diversos compuestos fenotiazinil-3 acéticos, que  
contienen uno o varios sustituyentes en el átomo de  
5. nitrógeno y en los átomos de carbono nucleares.



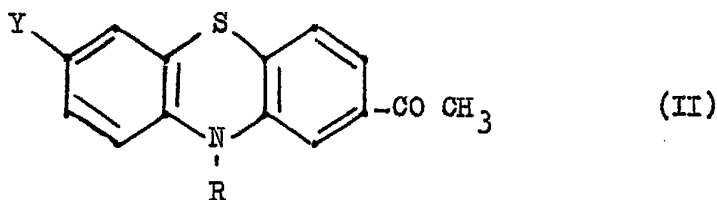
19 DIC. 1967

Tiene en especial por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general



5. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior, en especial metilo, e Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohilo, alcohiloxilo o alcohiltio, teniendo estos radicales de 1 a 4 átomos de carbono.

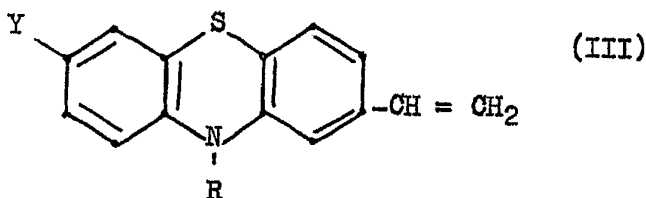
10. Los compuestos de fórmula (I), que presentan propiedades anti-inflamatorias interesantes, se han preparado ya a partir de las acetil-3 fenotiazinas (nomenclatura Beilstein) de fórmula general



15. en la que los símbolos se definen como anteriormente, por calentamiento de una mezcla de estos compuestos con azufre y morfolina, e hidrolizando a continuación, mediante la potasa, la fenotiazinilacetomorfolida así obtenida. [S.G. Massie y colaboradores, J. org. Chem. 21 pag. 1006 (1956) y patente belga 671.573].



5. Este invento tiene por objeto la preparación de los compuestos de fórmula (I) y más generalmente, de todo compuesto análogo, por calentamiento de una mezcla de azufre, de morfolina y de compuestos fenotiazínicos que contengan un grupo vinilo en posición 3, e hidrólisis inmediata por la potasa de la fenotiazinilacetomorfolida así obtenida. Más especialmente, el compuesto fenotiazínico de partida es un compuesto de fórmula general



10. en la que R e Y se definen como anteriormente.

El ejemplo siguiente, facilitado a título no limitativo, aclara este invento e indica de que modo puede aplicarse el procedimiento.

15. EJEMPLO - En un matraz de tres cuellos, con agitador y refrigerante de reflujo, se cargan 17,8 g de vinyl-3 N-metil fenotiazina, 37 cc de morfolina y 7,12 g de azufre pulverizado. Se calienta lentamente hasta 100°C y luego, en 2 horas, hasta 130-150°C. Se produce un desprendimiento de sulfuro de hidrógeno. A las 16 ho

20. ras de calentamiento a reflujo, se enfría y se vierte en 320 cc de alcohol absoluto. Así se forma un precipitado de color crudo, que se separa por filtración y se lava primero con alcohol absoluto y luego con éter de



79 DIC. 1967

- petróleo. Después de recristalización en etanol, se obtienen 19 g de producto blanco que funde a  $190^{\circ}\text{C}$ , que es la (N-metil fenotiazinil-3) aceto tiomorfolida. Esta se mezcla en seguida con una solución etanólica
5. de potasa que contenga 32,2 g de potasa con 85 % de KOH y 275 cc de etanol. Se calienta con reflujo durante 16 horas; luego se concentra a presión reducida. Al producto así obtenido, se le añaden en seguida 500 cc de agua, luego negro decolorante y se filtra. Después
10. del tratamiento del filtrado con éter para eliminar una parte neutra, se acidifica la solución acuosa, con 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y así se obtiene un precipitado granulado de color crudo, que se separa por filtración y se lava con agua. Después del
15. secado y de la recristalización en etanol absoluto, se obtienen 7,9 g de producto blanco que funde a  $147^{\circ}\text{C}$  que es el ácido (N-metil fenotiazinil-3) acético.

La vinil-3 N-metil fenotiazina, empleada como materia prima, puede prepararse del modo siguiente:

20. - Preparación de (hidroxi-1 etil)-3 N-metil fenotiazina, por reducción de la acetil-3 N-metil fenotiazina.

25. - Acción del cloruro de tionilo sobre el alcohol anterior, para formar la (cloro-1 etil)-3 N-metil fenotiazina.

- Deshidrohalogenación del cloruro anterior de acuerdo con el método de trabajo a continuación indicado:

30. En un matraz provisto de un agitador y de un refrigerante a reflujo, se cargan 6,7 g de (cloro-1 etil)-

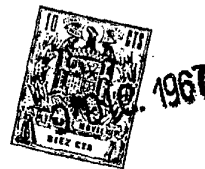


5. -3 N-metil fenotiazina y 20 cc de piridina anhidra. Se calienta a reflujo con agitación, durante 4 horas; luego se destila la mayor parte de la piridina, en vacío. Después del enfriamiento se añaden 100 cc de agua al residuo y se acidifica hasta pH 4, por adición de ácido clorhídrico. Se extrae con benceno y, después de los tratamientos corrientes de purificación de la solución bencénica, se separa el disolvente y así se obtienen 3 g de producto castaño claro constituido por la vinil-
10. 3 N-metil fenotiazina.

- N O T A -

15. 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 19 de diciembre de 1966, bajo el número PV.88.001;
20. acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENOTIAZINIL-3 ACETICOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

30. 1ª.- "Procedimiento para la preparación de ácidos fenotiazinil-3 acéticos", y compuestos análogos fenotiazinil-3 acéticos que contienen uno o varios sustituyentes en el átomo de nitrógeno y en los átomos de carbono



nucleares, caracterizado porque en una primera etapa, se calienta una mezcla de azufre, morfolina y vinil-3 fenotiazina que contiene eventualmente uno o varios sustituyentes en el átomo de nitrógeno o en los átomos de carbono nucleares, y en una segunda y última etapa, la fenotiazinil-3 aceto tiomorfolida resultante se hidroliza mediante la acción de potasa.

5. 2a.- "Procedimiento para la preparación de ácidos fenotiazinil-3 acéticos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid  
RHONE-POULENC S.A.

19 DIC. 1967

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
D. P. Firmado: E. Hernández Ruiz