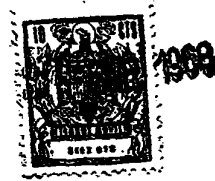


349689

PATENTE DE INVENCION

SC. 3048.

Memoria Descriptiva



sobre:

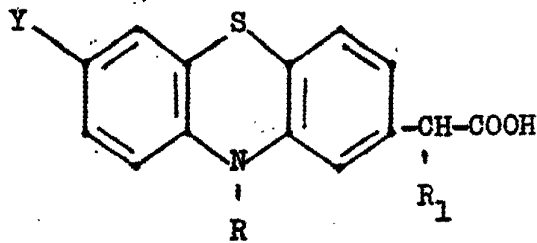
"Procedimiento para la preparación de
derivados de la fenotiazina"

==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de los derivados de la fenotiazina de fórmula general:



349689
(I)

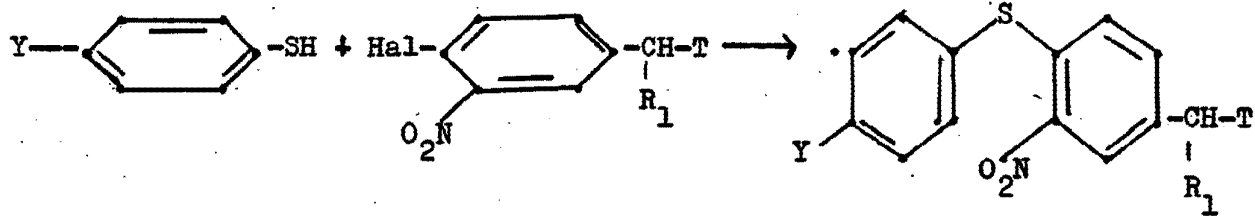
5. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo e Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo o alcoholitio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Los derivados de la fenotiazina de fórmula general (I), que poseen notables propiedades anti-inflamatorias, han sido descritos especialmente en la Patente belga nº 671.573.

En esta Solicitud, se han mencionado en particular la preparación de los productos de fórmula general (I) según una de las dos series de reacciones siguientes:



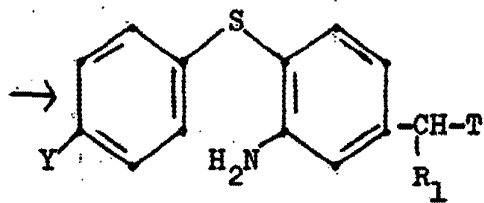
19)



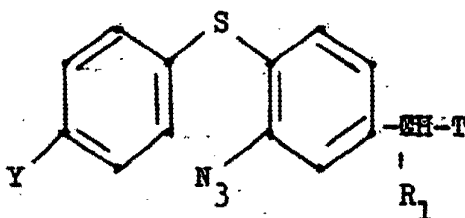
(II)

(III)

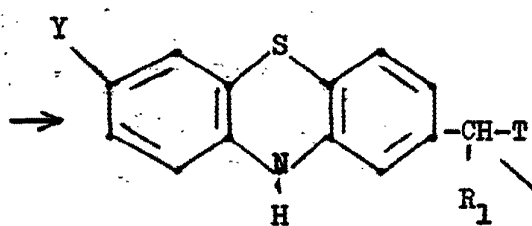
(IV)



(V)

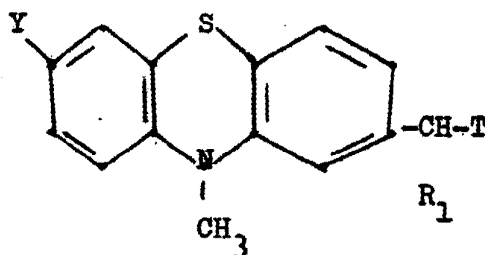


(VI)



(VII)

hidrólisis (I) en la que R es H



(VIII)

hidrólisis (I) en la que R es metilo

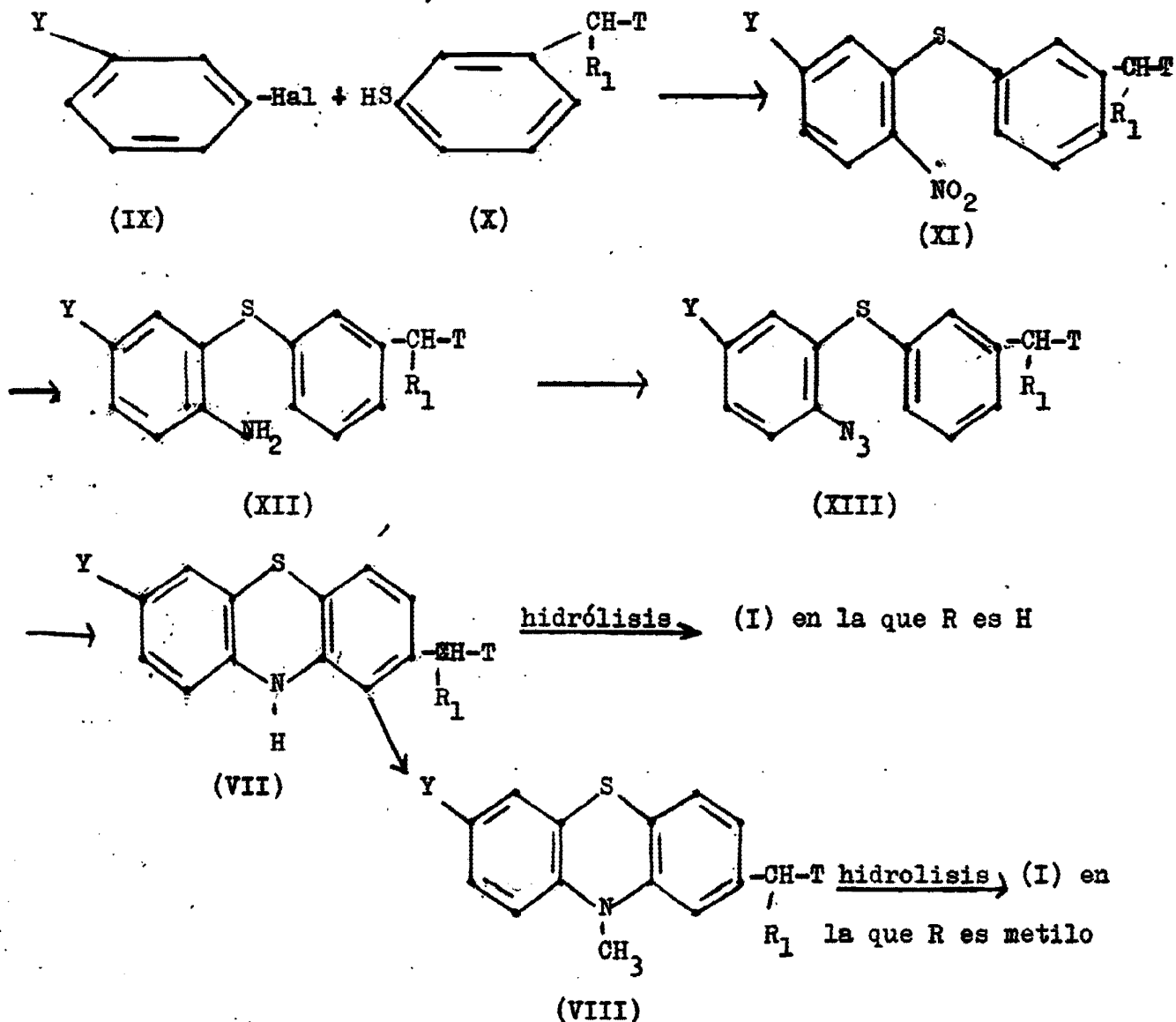


En estas fórmulas Hal representa un átomo de halógeno,

R_1 e Y se definen como en el caso anterior, y T representa un radical susceptible de producir por hidrólisis un radical carboxi, tal como un radical alcohiloxicarbonilo inferior, ciano o carbamoilo.

5.

2ª)





24 ENE. 1968

en la que los diversos símbolos se definen como en casos anteriores.

- Ahora se ha encontrado, y esto constituye el objeto del presente invento, que los derivados de la fenotiazina de fórmula general (VII), en la que R_1 e Y se definen como en casos anteriores y T representa un radical alcoholoxicarbonilo inferior, pueden obtenerse directamente por ciclización de los difenilsulfuros de fórmula general (IV) u (XI) en la que R_1 e Y se definen como en casos anteriores y T representa un radical alcoholoxicarbonilo inferior.

- Esta ciclización, acompañada de transposición, se efectúa calentando los productos de fórmula general (IV) u (XI) en presencia de un fosfito de trialcoholo, de preferencia el fosfito de trietilo. La temperatura y la duración de la reacción, pueden variar según los productos de fórmula general (IV) u (XI) utilizados, pero se opera generalmente por calentamiento entre 140 y 170°C durante 1 a 5 horas, utilizando una proporción molar entre el fosfito de trialcoholo y el producto de fórmula general (IV) u (XI) igual o superior a 2.

- Los derivados de la fenotiazina de fórmula general (I), en donde R representa un átomo de hidrógeno, son a continuación obtenidos, por hidrólisis, según los métodos descritos en la patente belga número 671.573, de los productos de fórmula general (VII) en donde T representa un radical alcoholoxicarbonilo inferior. Esta hidrólisis se efectúa preferentemente en medio alcalino.

- Los derivados de la fenotiazina de fórmula general (I), en donde R representa un radical metilo, son ob



5. tenidos por metilación, según los métodos descritos en la Patente belga nº 671.573, de los derivados de la fenotiazina de fórmula general (VII), en donde T representa un radical alcohiloxicarbonilo inferior, seguido de una hidrólisis tal como la descrita anteriormente. La metilación se efectúa preferentemente por acción del ioduro de metilo en un alcohol.

10. El nuevo procedimiento de preparación descrito en la presente solicitud permite obtener con un excelente rendimiento los derivados de la fenotiazina de fórmula general (I) a partir de los tiofenoles de fórmula general (II) o (X) y de los nitrobenzenos de fórmula general (III) o (IX). Representa una cierta ventaja sobre los procedimientos descritos en la Pa-
15. tente belga nº 671.573 ya que permite obtener los derivados de la fenotiazina de fórmula general (I) bajo una forma más pura y con un mejor rendimiento.

20. Los siguientes ejemplos, dados a título no limitativo, muestran la forma en que la invención puede ponerse en práctica.

EJEMPLO 1

25. Se introducen bajo nitrógeno 50,5 g de metoxi-4 nitro-2'(metoxicarbonil-1 etil)-4'difenilsulfuro en 72 g de fosfito de trietilo, manteniendo la temperatura entre 145 y 140°C. Esta adición necesita 50 minutos; se calienta a continuación la mezcla reaccional durante 4 horas entre 148 y 155°C. Se concentra la solución hasta sequedad bajo 0,3 a 0,5 mm de mercurio y se recupera el residuo pastoso obtenido por
30. 60 cm³ de metanol. Se separan los cristales por fil-



tración y se les lava con 90 cm³ de metanol. Se obtienen 26 g de un producto con un punto de fusión de 129-132°C, que se recrystaliza en 420 cm³ de metanol. Después de la filtración y lavado con 60 cm³ de metanol, se obtienen 18 g de (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo (nomenclatura Beilstein), punto de fusión de 139-140°C.

10. A una suspensión de 9,5 g de (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo en 100 cm³ de etanol hirviente, se añade gota a gota 50 cm³ de una solución normal de sosa. Por enfriamiento de la solución así obtenida, se depositan cristales que se separan por filtración y secado. Se obtienen de este modo 10,5 g de (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de sodio.

15. Esta sal de sodio, se suspende en 100 cm³ de agua, y se trata con 15 cm³ de ácido clorhídrico 4 N. Se agita durante 1 hora y se separan los cristales por filtración, después se les lava en agua y se les seca. Se obtienen 8,5 g de ácido (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propiónico, con un punto de fusión de 220-222°C, que se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtienen finalmente 5,8 g de ácido (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propiónico, punto de fusión de 222-224°C.

25. El metoxi-4 nitro-2' (metoxicarbonil-1 etil)-4 difenilsulfuro de partida se prepara del modo siguiente:

30. Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 50 g de metoxi-4 nitro-2' (carboxi-1 etil)-4' difenilsulfuro, 50 cm³ de dicloro-1,2 etano, 18 cm³ de metanol y 2,5 cm³ de ácido metanosulfónico. Se recu-



- para por 50 cm³ de cloruro de metileno y 50 cm³ de agua; se decanta, se lava la fase orgánica con 50 cm³ de una solución saturada de bicarbonato de sodio y después con 50 cm³ de agua y se la seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra, se concentra hasta sequedad bajo 20 mm de mercurio y se obtienen 51 g, de metoxi-4 nitro-2'(metoxi carbonil-1 etil)-4'difenilsulfuro, punto de fusión de 87-88^oC.
5. El metoxi-4 nitro-2'(carboxi-1 etil)-4' difenilsulfuro se prepara del modo siguiente:
10. Se depositan bajo nitrógeno 1400 cm³ de una solución etanólica de etilato de potasio 2,2 N en una mezcla de 224 g de metoxi-4 biofenol, 344 g de ácido (nitro-3 cloro-4 fenil)-2 propiónico y 1 litro de etanol. La adición necesita 20 minutos y la temperatura pasa de 19 a 33^oC. Se calienta a continuación durante 6 horas a reflujo. Se concentra hasta sequedad bajo 20 mm de mercurio y se recupera el residuo por 3 litros de agua destilada. Se añaden 10 g de negro decolorante a la solución obtenida, se filtra, se enjuaga con 1 litro de agua y se extrae con 2 litros de éter isopropílico. Se lava la solución orgánica con 500 cm³ de sosa 2 N y después con 1 litro de agua; se reúnen estas soluciones con la solución acuosa obtenida anteriormente y se acidifica con 500 cm³ de ácido clorhídrico (d=1,18) Se extrae el producto formado con 6 litros de cloruro de metileno, se lava la solución clorometilénica con 4 litros de agua destilada, se la seca con sulfato de sodio anhidro en presencia de 20 g de negro decolorante, se filtra y se concentra hasta sequedad bajo 20 mm de mer:
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- aurio. De este modo se obtienen 500 g de un producto con un punto de fusión de 153-155°C que se recristaliza en 2,1 litros de acetonitrilo. Se separan los cristales por filtración y se les lava con 300 cm³ de acetonitrilo y después con 300 cm³ de éter isopropílico. Se obtienen 330 g de metoxi-4 nitro-2'-(carboxi-1 etil)-4'difenilsulfuro, punto de fusión de 162°C.

El ácido (nitro-3 cloro-4 fenil)-2 propiónico se prepara del modo siguiente:

10. Se depositan 2,3 litros de ácido sulfúrico (d = 1,83) en 500 g de ácido (cloro-4 fenil)-2 propiónico, manteniendo la temperatura próxima a 10°C. Se añade a continuación en la solución obtenida, en pequeñas porciones, 270 g de nitrato de sodio, manteniendo la temperatura próxima a 5°C. Se agita aún durante hora a 5°C y se deposita la mezcla reaccional en 8 kg de hielo. Un producto cristalizado. Se lava el sólido por decantación con 9 litros de agua destilada; se separan los cristales por filtración, se les lava con 3,5 litros de agua destilada y se les seca al aire. Se obtienen 620 g de un producto con un punto de fusión próximo a 70-75°C. Se disuelve el producto en 1200 cm³ de una mezcla hirviente de ciclohexano/éter isopropílico (50/50 en volumen) se trata por 10 g de negro decolorante, se filtra y se añaden en el filtrado 600 cm³ de ciclohexano. Se separan los cristales por filtración y se les lava con 300 cm³ de una mezcla ciclohexano/éter isopropílico (50/50 en volumen). Se obtienen 350 g de ácido (nitro-3 cloro-4 fenil)-2 propiónico, punto de fusión de 87-88°C.



El metoxi-4 tiofenol puede prepararse según L. GATTERMANN ,Ber, 32 1147(1899).

El ácido (cloro-4 fenil)-2 propiónico puede prepararse según A.L. WILDS et Coll., H. Orgn, Chem-
13 763 (1948).

5. EJEMPLO 2

- Se calienta a 100-110°C en un autoclave durante 18 horas una mezcla de 225 g de (metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo, 190 cm³ de ioduro de metilo y 700 cm³ de metanol. Se recupera la mezcla reaccional con 900 cm³ de cloruro de metileno. Se filtra en presencia de un adyuvante de filtración y se lava la solución orgánica con 750 cm³ de agua. Se agita la solución clorometilénica con 600 cm³ de una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio. Se separa la fase orgánica, se lava con 600 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se la trata con 20 g de negro decolorante. Después de la filtración, se evapora el disolvente y se obtienen 245 g de (metoxi-7 metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo en estado amorfo, que se utiliza en bruto.

Para purificarle se puede operar del modo siguiente:

- 4 g de producto bruto se disuelven en 15 cm³ de cloruro de metileno. Se filtra la solución en una columna de 100 g de alúmina (diámetro = 23 mm, altura = 250) eluyendo con 300 cm³ de cloruro de metileno. Después de la evaporación del eluente, se obtienen 4 g de (metoxi-7 metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo con un punto de fusión de 82-84°C.

30. Se disuelven 1500 g de (metoxi-7 metil-10



- fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo bruto en 5 litros de etanol. Se calienta a reflujo la solución obtenida y se introduce, en 90 minutos, 1200 cm³ de una solución acuosa de potasa 5 N. Se evapora el etanol bajo 25 mm de mercurio y se recupera el residuo con 3 litros de agua. Se trata la solución acuosa con 20 g de negro decolorante. Después de la filtración, se acidifica con 600 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,18): una goma precipita cuando se la extrae con 2 litros de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con 4,5 litros de agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora: se obtiene un residuo de 1320 g con un punto de fusión de 121-123°C. Se recristaliza en 3,3 litros de acetonitrilo. Se obtienen 1100 g de ácido (metoxi-7 metil-10 fenotiazinil-3)-2 propiónico, punto de fusión 124-125°C.

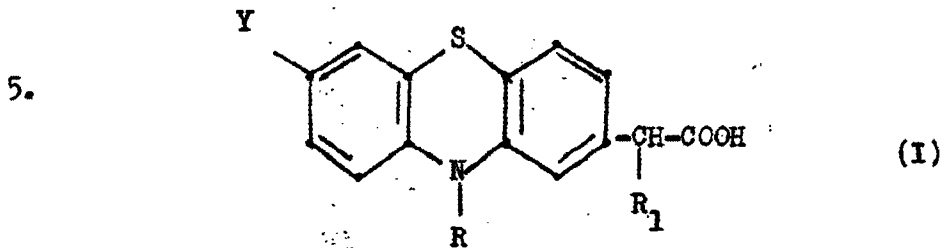
N O T A

- 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 el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia nº PV. 92.352 de 24 de enero de 1967, 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA", caracterizándose

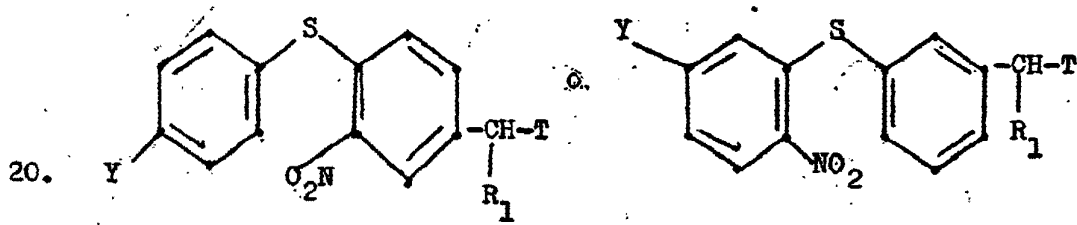


por lo siguiente:

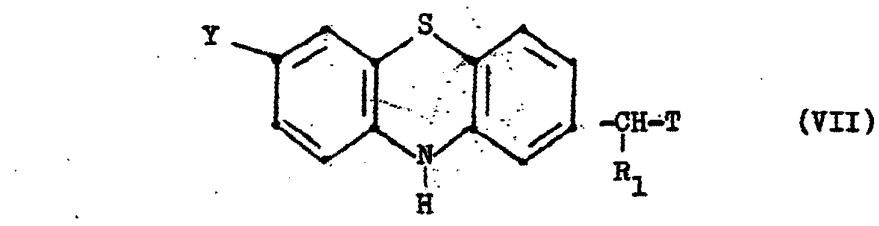
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la fenotiazina, de fórmula general



10. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo e Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcohilo, alcohiloxilo o alcohiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se calienta, en presencia de un fosfito de trialcohilo, un difenilsulfuro de fórmulas generales:



25. en las que R₁ e Y se definen como anteriormente y T representa un radical alcohiloxicarbonilo inferior, para obtener los derivados de fenotiazina de fórmula general:





- en la que R_1 , T e Y se definen como en casos anteriores, después, si se desean obtener los derivados de fenotiazina de fórmula general (I) en la que R representa un átomo de hidrógeno, se someten a hidrólisis, según los métodos conocidos, los derivados de fenotiazina de fórmula general (VII), o, si se desean obtener los derivados de fenotiazina de fórmula general (I) en la que R representa un radical metilo, se metilan y después se hidrolizan, según los métodos conocidos, los derivados de fenotiazina de fórmula general (VII).
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de la fenotiazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

24 ENE. 1968

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
a. p. Firmado: F. Hernández Ruiz