

358069



PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Cas 582.

Memoria Descriptiva
sobre:

| |
|---------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION P. C. |
| CLAS. A 61 _____ |
| CLAS. L. K _____ |

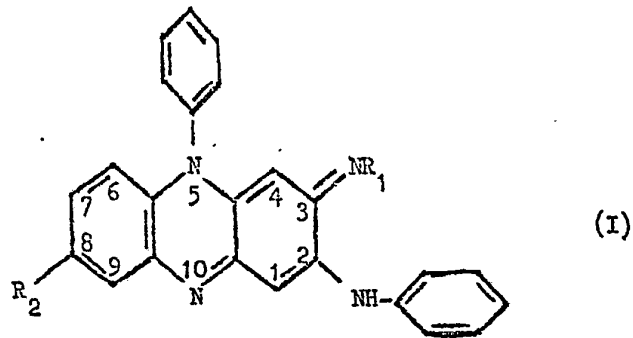
Procedimiento de preparaci3n de derivados de
fenazina.

=====

Solicitante: MAY AND BAKER LIMITED, entidad brit3nica, residente
en: DAGENHAM, Essex, Inglaterra.

=====

La presente invenci3n se refiere a un pro-
cedimiento para la preparaci3n de nuevos derivados
de fenazina de f3rmula general:

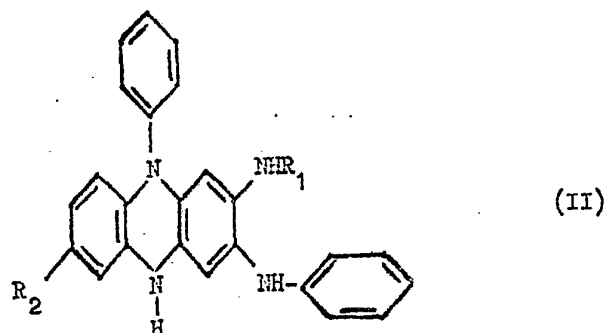


en la que R_1 y R_2 se eligen de uno de los pares siguientes:

- R_1 representa un radical isopropilo y R_2 un radical metoxi,
- 5. - R_1 representa un radical isopropilo y R_2 un átomo de cloro,
- R_1 representa un radical ciclohexilo y R_2 representa un átomo de cloro.

10. Estos compuestos presentan interesantes propiedades farmacológicas. Han mostrado en particular un alto grado de actividad en las afecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis* así como las debidas a la lepra.

15. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula general:

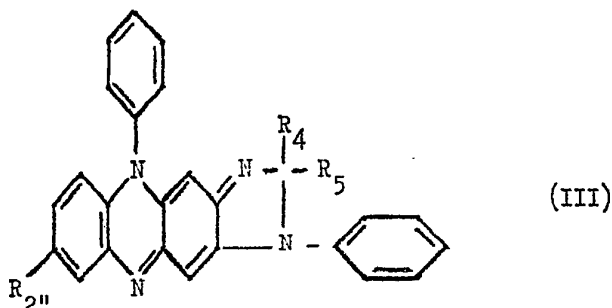




en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado.

5. La oxidación se efectúa preferentemente por la acción del oxígeno sobre una solución del compuesto de fórmula II en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo etanol) por ejemplo exponiendo la solución a la acción de la atmósfera.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por reducción de una imidazofenazina de fórmula general:



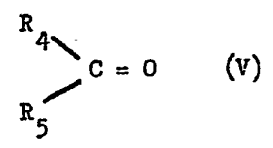
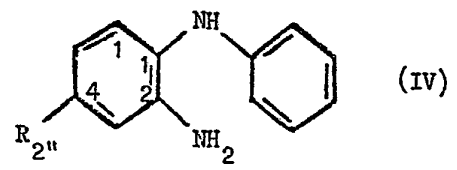
10. en la que R_4 y R_5 representan radicales metilo, o forman con el átomo de carbono al cual estan enlazados un grupo ciclohexilo y R_2'' representa un átomo de cloro, o un radical metoxi cuando R_4 y R_5 representan cada una un radical metilo.

15. La reducción puede efectuarse por aplicación de métodos conocidos, por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de óxido de platino Adams en un disolvente conveniente tal como un alcohol por ejemplo el etanol.

20. Las imidazofenazinas de fórmula general III pueden prepararse por oxidación de la sal de un ácido mineral



fuerte (por ejemplo un clorhidrato) de una o-fenilendiami-
na de fórmula general IV por ejemplo por medio de p.benzo-
quinona en presencia de una cetona de fórmula general:



en las que R₂'', R₄ y R₅ tienen el significado anteriór-
mente indicado.

5.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin
limitarla.

EJEMPLO 1

10. Se suspenden en etanol 4,2 g de dihidro-2,10 meto-
xi-7 dimetil-2,2 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina y
se la reduce por hidrógeno en presencia de óxido de pla-
tino Adams en un hidrogenador de Parr a baja presión (2,8
Kg/cm²) a la temperatura ambiente. Cuando 2 moles de hi-
drógeno se han absorbido, se filtra la solución verde pá-
lido, después se la deja oxidarse al aire. Se obtienen
15. 3,6 g de anilino-2 dihidro-3,5 isopropilamino-3 metoxi-8
fenil-5 fenazina, agujas rojas brillantes que funden a
166-167°.

20. La dihidro-2,10 metoxi-7 dimetil-2,2 difenil-3,10
imidazo [4,5-b] fenazina utilizada como producto de par-
tida se ha preparado como sigue:

25. Se reduce por hidrazina en presencia de níquel Ra-
ney la metoxi-4 nitro-2 difenilamina [preparada por el
método de F.E. KING, T.J. KING y I.H.M. MUIR J. Chem. Soc.
(1946)5] y se la convierte en clorhidrato, por adición



de ácido clorhídrico a una solución del producto en etanol. Se obtiene el clorhidrato de amino-2 metoxi-4 difenilamina.

- 5, Se disuelven 10 g de este producto en 200 ml de agua y se añade a esta solución, una solución de 10 g de p.benzoquinona en 200 ml de acetona en 200 ml de agua. La solución de benzoquinona se añade gota a gota bajo agitación y se continúa agitando durante 3 horas. Se alcaliniza la solución con una solución de sosa al 2 %. Se
10. recoge por filtración el precipitado formado, se le lava con agua y se seca. Se le disuelve en benceno y se cromatografía sobre alumina. El eluato bencénico se concentra y se obtienen agujas rojo anaranjado que se recristalizan en una mezcla de benceno y etanol. Se obtienen 4,2 g de
15. dihidro-2,10 metoxi-7 dimetil-2,2 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina que funde a 248-249°.

EJEMPLO 2

20. Se suspende en etanol 5,8 g de cloro-7 dihidro-2,10 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina-2 espirociclohexano y se le hidrogena catalíticamente en presencia de óxido de platino Adams. Después de absorción de 2 moles de hidrógeno, la solución verde pálido se filtra y se expone a la atmósfera. La oxidación se efectúa completamente en reposo y se obtienen 5,3 g de anilino-2 cloro-8 ciclohexilimino-3 dihidro-3,5 fenil-5 fenazina, agujas rojas que funden a 180°C.

La cloro-7 dihidro-2,10 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina-2 espirociclohexano utilizado como producto de partida se ha preparado como sigue:

30. Se reducen catalíticamente en etanol con hidrazina



- en presencia de níquel Raney 20 g de cloro-4 nitro-2 di-
fenilamina [preparada según E. ULLMAN y D. KOGAN, Lie-
bigs. Ann. (1904) 332, 93]. Cuando la mezcla se vuelve
5. incolora se la filtra y se la diluye con agua. Se recoge
el precipitado por filtración, se le seca, se la disuelve
en éter y se añade la cantidad calculada de ácido clor-
hídrico concentrado. Se obtienen 19 g de clorhidrato de
amino-2 cloro-4 difenilamina. Se disuelven 10 g de este
10. producto en 180 ml de etanol y 90 ml de agua. Se añaden
10 ml de ciclohexanona y se añaden lentamente bajo agita-
ción, 10 g de p.benzoquinona en 100 ml de etanol y 25 ml
de agua. Se continúa la agitación durante 3 horas, se la
alcaliniza con una solución de sosa al 2 % y se filtra el
precipitado formado. Se le lava con agua y se le seca.
15. Se cromatografía en solución bencénica sobre una columna
cargada de alúmina y se obtienen 5,8 g de cloro-7 dihidro-
-2,10 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina-2 espirociclo-
hexano, agujas de un anaranjado brillante que funden a
295°C.
20. EJEMPLO 3
Se suspenden en etanol 2 g de cloro-7 dihidro-2,10
dimetil-2,2 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina y se
la hidrogena en presencia de óxido de platino Adams en un
hidrogenador de Parr de baja presión, a una presión de
25. 2,8 a 3,5 Kg/cm² a temperatura ordinaria. Cuando 2 moles
de hidrógeno se han absorbido, la solución verde obtenida
se filtra y se la deja oxidarse por exposición al aire.
Cuando la oxidación es completa se obtienen 1,8 g de ani-
lino-2 cloro-8 dihidro-3,5 isopropilamino-3 fenil-5 fenazi-
30. na que funde a 205-206°.



La cloro-7 dihidro-2,10 dimetil-2,2 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina utilizada como producto de partida se ha preparado como sigue:

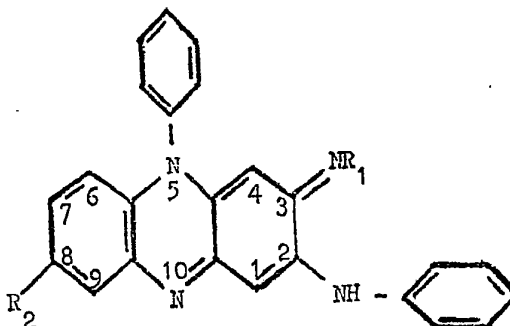
5. Se disuelven 5 g de amino-2 cloro-4 difenilamina (preparada según el ejemplo 2) en 50 ml de acetona y 50 ml de agua. Se agita esta solución y se añade gota a gota una solución de 5 g de p.benzoquinona en 50 ml de acetona y 50 ml de agua. Se agita la mezcla durante 2 horas y se alcaliniza añadiendo gota a gota una solución de sosa al 5 %. El precipitado pardo formado se filtra, se lava con agua y se seca. Se le disuelve en benceno y se cromatografía sobre alúmina. Priméramente pasa una pequeña cantidad de un aluato rojo púrpura que es seguido de un eluato pardo fluorescente que da una concentración de 2,2 g de cloro-7 dihidro-2,10 dimetil-2,2 difenil-3,10 imidazo [4,5-b] fenazina que funde a 269-271°C.
- 10.
- 15.

- N O T A -

20. 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 Inglaterra nº 48.797/67 de 26 de octubre de 1.967 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 DE PREPARACION DE DERIVADOS DE FENAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
- 30.



1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de fenazina, de fórmula general:



en la que R_1 y R_2 se eligen de uno de los pares siguientes:

R_1 representa un radical isopropilo y R_2 representa un radical metoxi;

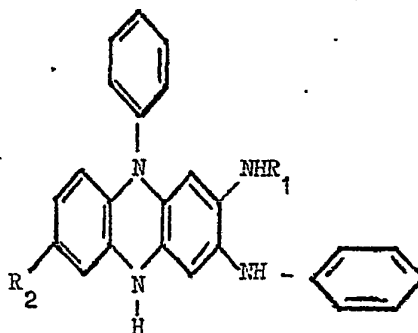
5.

R_1 representa un radical isopropilo y R_2 representa un átomo de cloro;

R_1 representa un radical ciclohexilo y R_2 representa un átomo de cloro,

10.

caracterizado porque se oxida con el oxígeno atmosférico una fenazina sustituida de fórmula



en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado.



2ª.- Procedimiento de preparación de derivados de fenazina, tal y como queda sustanciálmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 2 SEP. 1970

MAY AND BAKER LIMITED

GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz