

#13044 

PATENTE DE INVENCION

SC.4056.

Int. Cl.² C07D

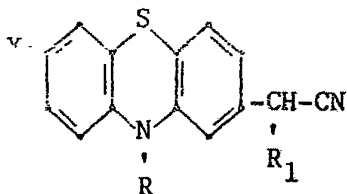
Memoria Descriptiva
sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FENOTIAZINAS.

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, Paris 8^{me}, Francia.

ANULADO
PROCESO DE PATENTE DE INVENCION
Y LA PREPARACION DE FENOTIAZINAS
Y CERTIFICACION DE HECHOS

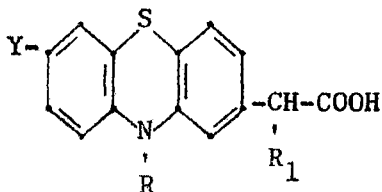
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de fenotiazinas, de fórmula general:



(I)

5. en la que R representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo e Y representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquiloxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Los productos de fórmula general (I) son unos intermediarios en la síntesis de los derivados de fenotiazina de fórmula general:



10.

(II)

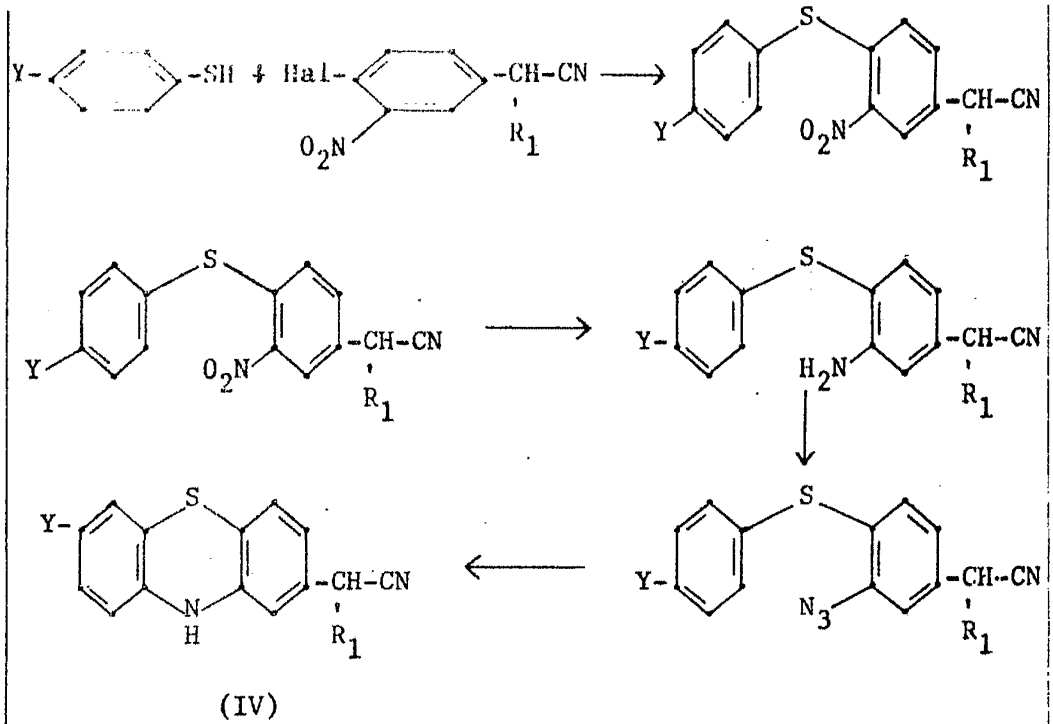
en la que R, R₁ e Y se definen como anteriormente, que poseen unas propiedades anti-inflamatorias notables y que son el objeto de la patente inglesa nº 1.048.680.

15. Los productos de fórmula general (II) pueden ser obtenidos por hidrólisis de los nitrilos de fórmula general (I).

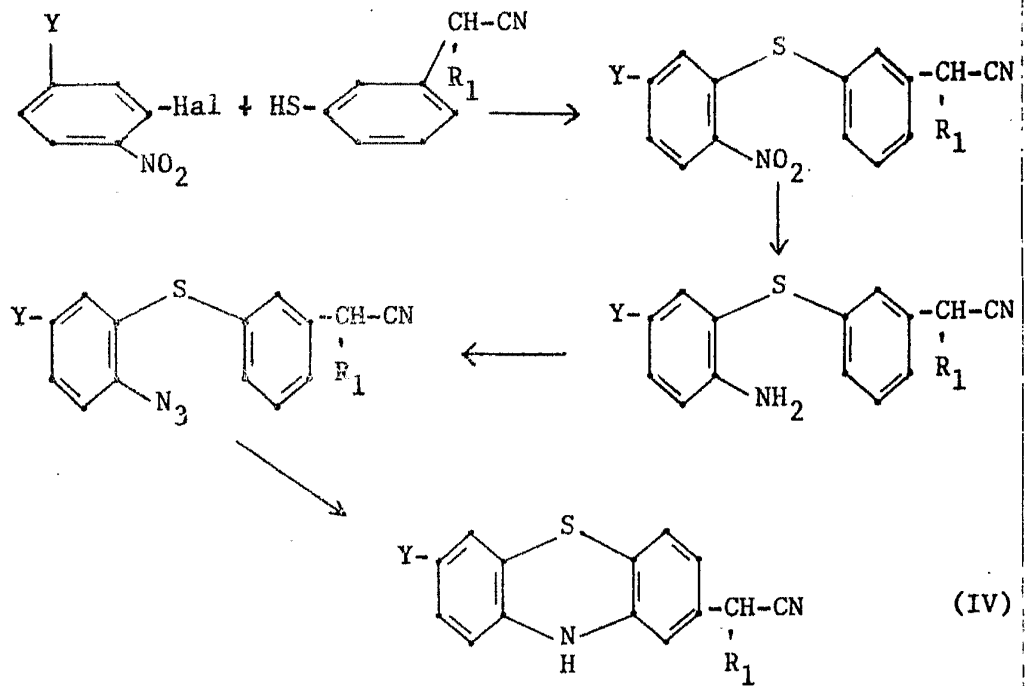
Según la patente inglesa nº 1.048.680, los nitrilos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos según uno de los procedimientos siguientes:

20.

a) cuando R representa un átomo de hidrógeno, efectuando la serie de reacciones representadas esquemáticamente de la forma siguiente:



o bien efectuando la serie de reacciones siguientes:



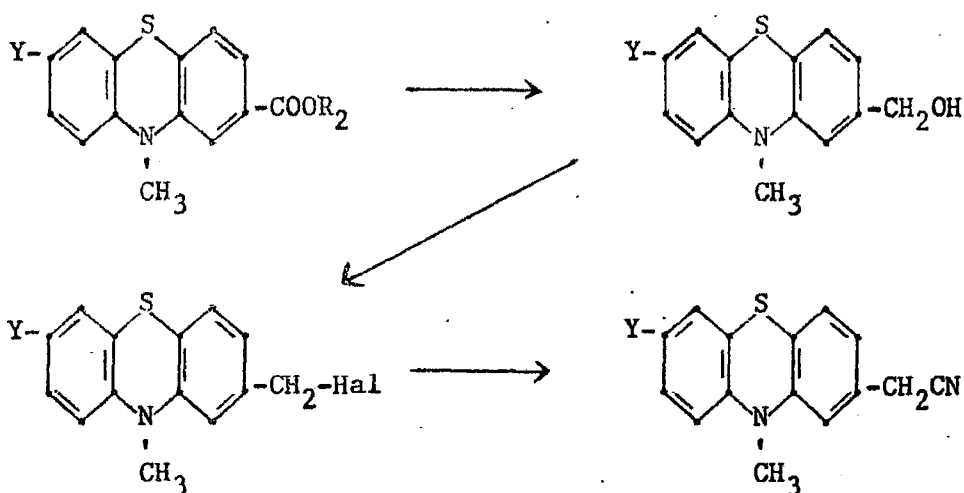


b) cuando R representa un radical metilo, haciendo reaccionar un éster reactivo de fórmula general:



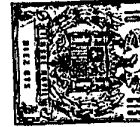
5. en la que Z representa el resto de un éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico tal como metoxisulfoniloxilo o sulfónico tal como metanosulfoniloxilo o p-toluenosulfoniloxilo, sobre un producto de fórmula general (IV),

10. c) cuando R representa un radical metilo y R₁ representa un átomo de hidrógeno, efectuando la serie de reacciones siguientes:

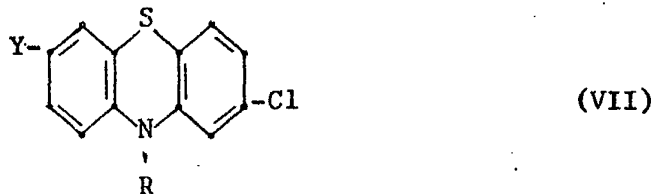


15. en las que Y se define como anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno y R₂ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

20. Ahora se ha encontrado, y ésto es lo que constituye el objeto de la presente invención, que los productos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos por acción de un nitrilo de fórmula general:



en la que R_1 se define como anteriormente sobre un derivado de la cloro-3 fenotiazina (nomenclatura de Beilstein) de fórmula general:



en la que Y y R se definen como anteriormente.

Generalmente, la reacción se efectúa en amoníaco líquido anhidro, en presencia de amiduro de sodio, y a una temperatura próxima a $-30^{\circ} C$.

10. Los productos de fórmula general (VII) en la que R representa un átomo de hidrógeno pueden ser obtenidos según los procedimientos que se describen en la patente inglesa nº 716.205 ó por P.K. Kadaba y S.P. Massie, J. Org. Chem., 24 986 (1959).

15. Los productos de fórmula general (VII) en la que R representa un radical metilo pueden ser obtenidos por alquilación de un producto de fórmula general (VII) en la que R representa un átomo de hidrógeno.

20. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran el procedimiento según la invención.

Ejemplo 1 -

25. A una suspensión de 145 g. de amiduro de sodio en 1250 cm^3 de amoníaco líquido, se añaden, a la temperatura de $-30^{\circ} C$, 127,5 g. de acetonitrilo y después 75 g. de cloro-3-metil-10 fenotiazina.



5. Después de 4 horas a -30° C, la solución negra se evapora y el residuo se recoge después con 600 cm^3 de éter y 200 cm^3 de agua. La capa eterada se decanta, después se lava hasta neutralidad 6 veces con 200 cm^3 de agua, después se extrae 4 veces con 200 cm^3 de ácido metanosulfónico N y después se lava de nuevo hasta neutralidad 2 veces con 200 cm^3 de agua. La capa eterada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y después se concentra hasta sequedad a presión reducida (20 mm de mercurio) a 50° C.
10. El residuo se recoge con 120 cm^3 de tetracloruro de carbono. El producto que cristaliza se filtra. Se obtienen así 27 g. de (metil-10 fenotiazinil-3) acetonitrilo que funde a 86° C.
- Ejemplo 2 -
15. A una suspensión de 3,45 g. de amiduro de sodio en 50 cm^3 de amoníaco líquido, se añaden 5,1 g. de propionitrilo y después 3 g. de cloro-3 metil-10 fenotiazina.
20. Después de 4 horas a -30° C, la solución negra se evapora y después se recoge con 20 cm^3 de agua y 20 cm^3 de éter.
25. La capa eterada se decanta, se lava hasta neutralidad 4 veces con 20 cm^3 de agua, se seca y después se concentra hasta sequedad a presión reducida (20 mm de mercurio) a 50° C.
30. El aceite residual se cromatografía sobre una columna de alúmina de 2 cm de diámetro y 40 cm de altura eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (99-1 en volumen).
- Los eluados se concentran hasta sequedad y el



producto obtenido se recristaliza en 10 cm³ de etanol.

Se obtienen así 0,2 g. de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionitrilo que funde a 99° C.

Ejemplo 3 -

5. A una suspensión de 128,7 g. de amido de sodio en 1300 cm³ de amoníaco líquido, se añaden, en 20 minutos, 165,3 g. de propionitrilo; 10 minutos después del final de esta adición, se añaden 83,3 g. de cloro-3 metoxi-7 metil-10 fenotiazina.
10. Después de 4 horas a -30° C, la solución negra se evapora y el residuo obtenido se recoge con 500 cm³ de éter y 200 cm³ de agua. El producto de color beige en suspensión se separa por filtración; se obtienen así 15 g. de amino-3 metoxi-7 metil-10 fenotiazina.
15. La capa eterada del filtrado se separa por decantación, se lava sucesivamente 4 veces con 500 cm³ de agua, 3 veces con 250 cm³ de ácido metano-sulfónico N, después a neutralidad 4 veces con 100 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad
20. bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 80° C.
El residuo obtenido (57 g.) se recoge con 200 cm³ de etanol. El producto que cristaliza se separa por filtración. Se obtienen 24 g. de (metoxi-7 metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionitrilo que funde a 75° C. Después de
25. la recristalización en metanol, el producto funde a 94° C.
Por concentración de las aguas madre del producto anterior se obtiene un residuo que pesa 29 g. que se cromatografía sobre 926 g. de sílice contenidos en una columna de 5,5 cm de diámetro y 1,45 m de altura, eluyendo con 15 litros de una mezcla de cloruro de metileno-te-
- 30.

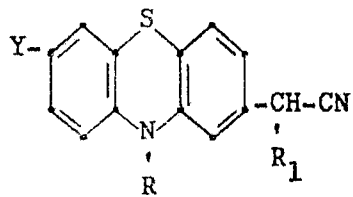


tracoloruro de carbono (1-1 en volumen). Por concentración del eluado, se obtienen 7 g. de (metoxi-7 metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionitrilo.

N O T A

5. 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
10. hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 27 de marzo de 1972, bajo el número 72.10653; 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 In-
15. vención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FENOTIAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

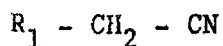
20. 1.- Procedimiento de preparación de fenotiazinas, de fórmula general:



25. en la que R representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo e Y representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquiloxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reac-

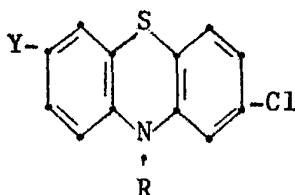


cionar un nitrilo de fórmula general:



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo, con una fenotiazina de fórmula general:

5.



en la que Y y R se definen como anteriormente.

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

10.

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

Madrid, 27 MAR. 1973

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: L. Costa Fernández