



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta

ES

469493

A1

FECHA DE PRESENTACION

5 de mayo de 1978

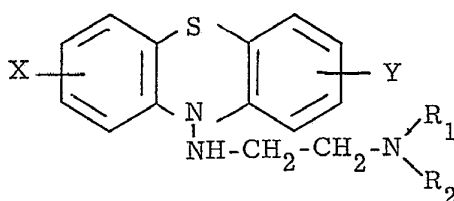
469493

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
Int. Cl. CO7D 279/32, A61K 31/54		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D 279/32 / A61K 31/54	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE -10(β -DIALQUILAMINO) ETILAMINO FENOTIAZINAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
SERRANO, 117 MADRID-6		
(72) INVENTOR (ES)		
Ramón Madroño, Carlos Corral y Jaime Lissavetzky		
(73) TITULAR (ES)		
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una serie de compuestos útiles como agentes neurolépticos, con las implicaciones terapéuticas que ello supone, caracterizados por la fórmula general (I) siguiente

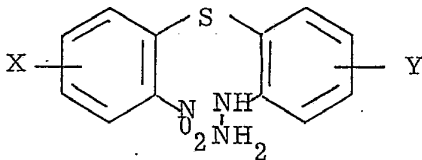


(I).

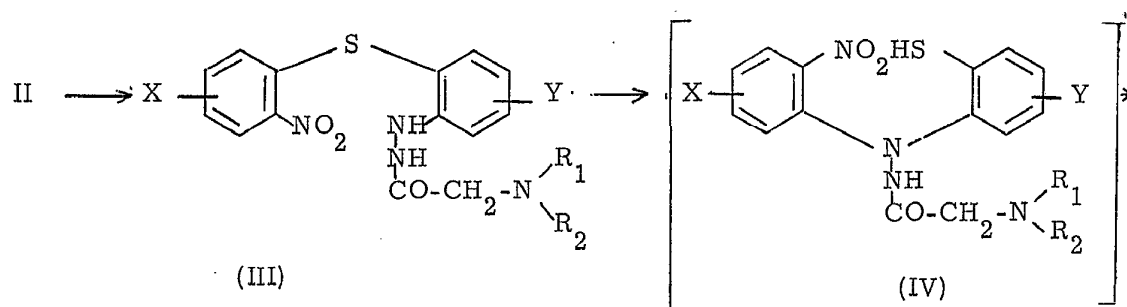
en la que X e Y representan indistintamente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo situado en una cualquiera de las posiciones del anillo; y R₁ y R₂ representan radicales alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, iguales o distintos, lineales o ramificados o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de cuatro o cinco eslabones que pueden contener incluso un heteroátomo, el cual puede estar sustituido por radicales diversos.

Desde el punto de vista de actividad y aunque no deba limitar el alcance de la fórmula, se prefiere que X o Y representen un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo en posición 2.

El procedimiento a que se refiere esta invención se caracteriza porque un compuesto que tiene la fórmula general (II) siguiente

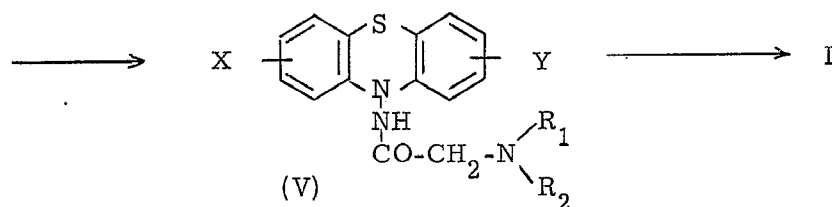


en la que X e Y tienen la significación antes indicada, se somete a la secuencia ordenada de reacciones que se formula a continuación



5

10



y que supone las etapas siguientes:

15

1a) Reacción entre los compuestos de fórmula general II y los hidroclo-
ros de los ácidos dialquilaminoacéticos adecuados, en presencia de dici-
clohexilcarbodiimida y usando una mezcla de volúmenes iguales de tetra-
hidrofurano y acetonitrilo como disolvente.

20

2a) Ciclación de los compuestos de fórmula general III, a los de fórmula
general V, por una breve calefacción a reflujo en presencia de carbonato
potásico y con dimetilformamida como disolvente. Esta ciclación está pre-
cedida por una transposición de Smiles del derivado de difenilsulfuro (III)
al derivado correspondiente de la difenilamina (IV).

25

3a) Reducción del grupo -CO- de los productos de fórmula general V por
tratamiento con H_4LiAl , utilizando metilal como disolvente para obtener
los productos de fórmula general I cuya preparación es el objeto de esta
invención.

30

Se comprenderá fácilmente que cada una de estas tres etapas de reacción,
que ejecutadas del modo secuencial expuesto constituyen la esencialidad de
la invención, pueden llevarse a término utilizando disolventes, reactivos,
condiciones experimentales de temperatura, tiempo, etc... muy diversos,
pero que son obvios para cualquier especialista; y en consecuencia cual-
quier modificación lógica de estos factores ha de considerarse incluida en
la esencialidad de la invención.

Por ello las condiciones que se dan en los ejemplos ilustrativos, -

aunque preferidos por razones prácticas, no han de considerarse como las únicas utilizables ni reivindicadas en la presente invención.

EJEMPLO 1 (REPRESENTATIVO DE LA ETAPA 1a.)

Preparación del 2-nitro-2'-(β -dimetilaminoacetil) hidrazinodifenil sulfuro (X=Y=H, R₁=R₂=CH₃).

A una disolución de 0'02 moles de 2-nitro-2'-hidrazinodifenil sulfuro en una mezcla de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y acetonitrilo anhidros (80 ml.) se añadieron 0'02 moles del hidrocloruro del ácido N,N dimetilamino acético y 0'02 moles de N,N' diciclohexilcarbodiimida. La mezcla se agitó con exclusión de humedad durante 6 horas. Se filtró el sólido precipitado que consistía en una mezcla de diciclohexilurea y el hidrocloruro del compuesto III. La separación de estos dos compuestos se efectuó por tratamiento con agua a ebullición en la que es insoluble la diciclohexilurea. El compuesto III fue liberado de la solución acuosa una vez fría por tratamiento con un ligero exceso de solución acuosa de hidróxido sódico 2N. El sólido amarillo precipitado se filtró, lavó con agua y recrystalizó. P.f. 158-160° C (de etanol).

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₈N₄O₃S: C, 55'48; H, 5'23; N, 16'17

Encontrado C, 55'26; H, 4'98; N, 15'93

EJEMPLO 2 (REPRESENTATIVO DE LA ETAPA 2a.)

Preparación de 10-dimetilaminoacetilamino fenotiazina (V, X=Y=H, R₁=R₂=CH₃).

A una disolución agitada vigorosamente de 0'01 mol de 2-nitro-2'-(β -dimetilaminoacetil) hidrazinodifenil sulfuro en 30 ml. de N,N dimetil formamida, se añadieron 0'01 mol de carbonato potásico, calentándose la mezcla de reacción durante 10-15 minutos a reflujo. Una vez enfriada a temperatura ambiente se vertió sobre agua. El precipitado se filtró, lavó con agua y éter, se secó y recrystalizó, obteniéndose un sólido incoloro. P.f. 180-182° C. (desc.) (de acetonitrilo).

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₇N₃OS: C, 64'21; H, 5'68; N, 14'04

Encontrado C, 64'37; H, 5'88; N, 14'26

EJEMPLO 3 (REPRESENTATIVO DE LA ETAPA 3a.)

Preparación de 10-(β -dimetilamino) etilamino fenotiazina (I, X=Y=H, R₁=
=R₂=CH₃).

5 A una suspensión agitada de 0'04 moles de H₄LiAl en 150 ml. de metital anhidro recientemente destilado, se añadieron de una vez 0'01 mol de 10-dimetilaminoacetilamino fenotiazina. La mezcla de reacción se re-
fluyó durante 72 horas en condiciones anhidras. Una vez enfriada, el exce-
so de H₄LiAl fue destruido con acetato de etilo y la mezcla de reacción hi-
10 drolizada con la mínima cantidad de agua. Los sólidos inorgánicos se fil-
traron y lavaron repetidas veces con éter. Los extractos etéreos, una vez
reunidos, fueron evaporados. El residuo se extrajo con éter de petróleo y
después de purificación por cromatografía preparativa en gel de alúmina,
usando como disolvente una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo
15 (1:2), el sólido obtenido fue recrystalizado. P.f. 74-75° C. (de etanol).
Análisis: Calculado para C₁₆H₁₉N₃S: C, 67'36; H, 6'66; N, 14'73

Encontrado

C, 67'29; H, 6'59; N, 14'52

EJEMPLOS 4 a 9

Preparación de derivados de fórmula general III

20 Utilizando condiciones experimentales similares a las que se des-
criben en el ejemplo 1 se obtienen los productos indicados en la Tabla I,
en forma de sólidos amarillos.

EJEMPLOS 10 a 15

Preparación de derivados de fórmula general V

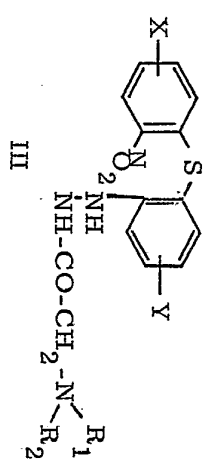
25 Utilizando condiciones experimentales similares a las que se des-
criben en el ejemplo 2, se obtienen los productos indicados en la Tabla II,
en forma de sólidos incoloros.

EJEMPLOS 16 a 19

Preparación de derivados de fórmula general I

30 Utilizando condiciones experimentales similares a las que se descri-
ben en ejemplo 3, se obtienen los productos indicados en la Tabla III en for-
ma de sólidos incoloros.

TABLA I

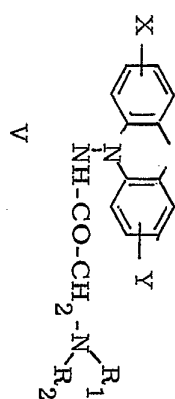


Producto de partida			Producto obtenido							
Ej. nº	Comp. nº	X	Y	X	Y	$\begin{matrix} R_1 \\ -N- \\ R_2 \end{matrix}$	P. f. °C	Análisis		
								%C	%H	%N
4	II	H	H	H	H		158-159	Calculado: 59'06	5'69	14'50
								Encontrado: 59'33	5'48	14'34
5	II	4Cl	H	4Cl	H		130-132	Calculado: 50'47	4'46	14'72
								Encontrado: 50'39	4'45	14'48
6	II	4Cl	H	4Cl	H		162-163	Calculado: 54'23	4'99	13'32
								Encontrado: 53'97	5'15	13'09
7	II	5Cl	H	5Cl	H		159-161	Calculado: 50'47	4'46	14'72
								Encontrado: 50'19	4'41	14'54
8	II	5Cl	H	5Cl	H		141-142	Calculado: 54'23	4'99	13'32
								Encontrado: 53'94	5'00	12'99
9	II	H	4'Cl	H	4'Cl		196-197	Calculado: 50'47	4'46	14'72
								Encontrado: 50'71	4'48	14'73

* Recristalizados de etanol.

5 10 15 20 25 30 35

TABLA II

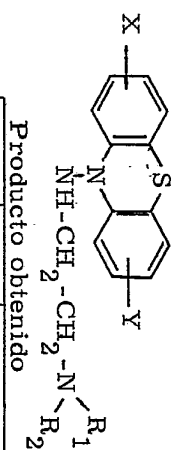


Ej. nº	Producto de partida			Producto obtenido			P. f. °C	Análisis		
	Ej. nº	X	Y	X	Y	$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{N} \\ \text{R}_2 \end{matrix}$		% C	%H	%N
10	4	H	H	H	H	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	187-189	Calculado: 67'23 Encontrado: 67'46	6'23 6'24	12'38 12'46
11	5	4Cl	H	3Cl	H	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	180-182	Calculado: 57'57 Encontrado: 57'42	4'79 4'71	12'59 12'46
12	6	4Cl	H	3Cl	H	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	194-196	Calculado: 61'06 Encontrado: 60'93	5'35 5'24	11'24 10'99
13	7	5Cl	H	2Cl	H	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	202-204	Calculado: 57'57 Encontrado: 57'38	4'79 4'67	12'59 12'45
14	8	5Cl	H	2Cl	H	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	210-212	Calculado: 61'06 Encontrado: 61'12	5'35 5'29	11'24 10'98
15	9	H	4'Cl	H	2Cl	$\begin{matrix} \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	202-204	Calculado: 57'57 Encontrado: 57'48	4'79 4'69	12'59 12'47

* Recristalizados de acetonitrilo; funden con descomposición.

TABLA III

I



Ej. nº	Producto de partida		Producto obtenido		P. f. °C	Análisis		
	Ej. nº	X	Y	$\begin{matrix} R_1 \\ -N- \\ R_2 \end{matrix}$		%C	%H	%N
16	10	H	H	$\begin{matrix} R_1 \\ -N- \\ R_2 \end{matrix}$	120-122 ^a	Calculado: 70'12 Encontrado: 69'87	7'12 6'92	12'91 12'80
17	11	3Cl	H	$\begin{matrix} R_1 \\ -N-CH_3 \end{matrix}$	80-82 ^b	Calculado: 60'11 Encontrado: 59'95	5'63 5'66	13'14 12'86
18	13	2Cl	H	$\begin{matrix} R_1 \\ -N-CH_3 \end{matrix}$	73'5-74 ^b	Calculado: 60'11 Encontrado: 59'91	5'63 5'84	13'14 13'19
19	14	2Cl	H	$\begin{matrix} R_1 \\ -N-CH_3 \end{matrix}$	114-116 ^b	Calculado: 63'43 Encontrado: 63'65	6'12 6'22	11'68 11'85
	15	H	2Cl	$\begin{matrix} R_1 \\ -N-CH_3 \end{matrix}$	73'5-74 ^b	Calculado: 60'11 Encontrado: 59'91	5'63 5'84	13'14 13'19

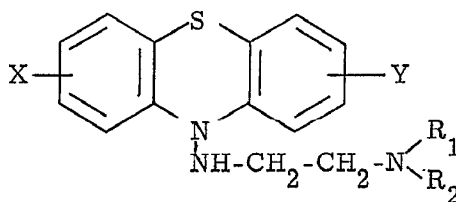
a: Recristalizado de etanol; b: Recristalizados de éter de petróleo.

5 10 15 20 25 30 35

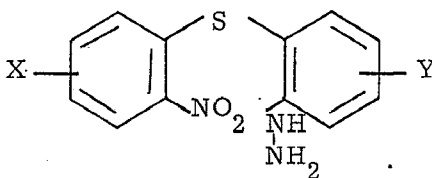
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

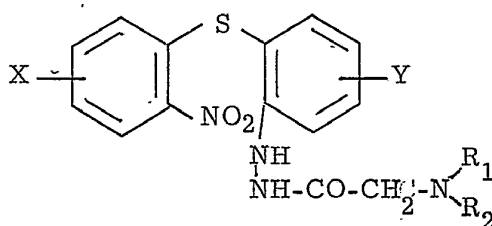
1) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10-(β -DIALQUILAMINO) ETILAMINO FENOTIAZINAS" de fórmula general



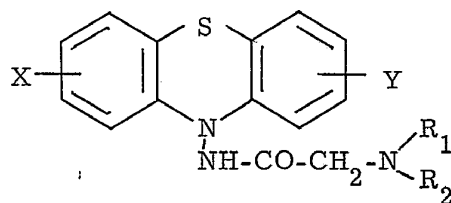
en la que X e Y representan indistintamente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo situados en una cualquiera de las posiciones del anillo; y R_1 y R_2 representan radicales alquilo de uno a cuatro átomos de carbono iguales o distintos, lineales o ramificados o bien, reunidos, una cadena polimetilénica de cuatro o cinco eslabones que puede contener incluso un heteroátomo, el cual puede estar sustituido por radicales diversos, caracterizado porque un compuesto que tiene la fórmula general siguiente



en la que X e Y tienen la significación antes indicada, se trata primero con un hidrocloreto de un ácido dialquilaminoacético adecuado, en presencia de N,N' díciclohexilcarbodiimida y usando una mezcla de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y acetonitrilo como disolvente, para transformarlo en otro de fórmula general



que por una breve calefacción a reflujo en presencia de carbonato potásico y con N,N dimetilformamida como disolvente, se cicla, previa transposición de Smiles del difenil sulfuro al derivado de difenilamina correspondiente, al compuesto de fórmula general



que por último es tratado con H_4LiAl en presencia de metilal como disolvente para dar lugar al compuesto de fórmula general I, manteniéndose la significación antes indicada de X, Y, R_1 y R_2 .

2) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por emplear 2-nitro-2'-hidrazinodifenil sulfuro como material de partida.

3) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por emplear 2-nitro-4-cloro-2'-hidrazinodifenil sulfuro como material de partida.

4) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por emplear 2-nitro-5-cloro-2'-hidrazinodifenil sulfuro como material de partida.

5) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por emplear 2-nitro-2'-hidrazino-4'-clorodifenil sulfuro como material de partida.

6) Un procedimiento según reivindicación 1 en que el hidrocloreto del ácido dialquilaminoacético es el hidrocloreto del ácido N,N dimetilaminoacético.

7) Un procedimiento según reivindicación 1 en que el hidrocioruro del ácido dialquilaminoacético es el hidrocioruro del ácido piperidinoacético.

5 8) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10- (β -DIAL-
QUILAMINO) ETILAMINO FENOTIAZINAS" tal y como se describe en el
cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 10 páginas escritas por una sola cara.

