



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101990900133202
Data Deposito	26/07/1990
Data Pubblicazione	26/01/1992

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCESSO PER LA FUNZIONALIZZAZIONE DIRETTA E REGIOSELETTIVA IN POSIZIONE 2
DELLA FENOTIAZINA

ZAMBON GROUP S.p.A. - Vicenza

"Processo per la funzionalizzazione diretta e regioselettiva in
posizione 2 della fenotiazina"

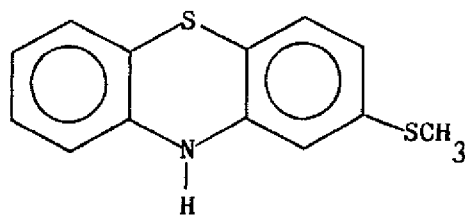
DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione
della 2-metiltio-fenotiazina un intermedio per la preparazione
di farmaci.

26 LUG. 1990

21073A/90

La 2-metiltio-fenotiazina di formula



(I)

è un noto intermedio per la preparazione di composti ad attività
farmaceutica tra i quali si possono citare:

Tioridazina (Merck Index, XIa Edizione, n° 9202, pag. 1474)

Mesoridazina (Merck Index, XIa Edizione, n° 5813, pag. 929)

Metiomeprazina (Merck Index, Xa Edizione, n° 5847, pag. 857).

Il composto I è anche un intermedio per la sintesi di alcuni dei
composti ad attività contraccettiva descritti nel brevetto USA
n° 4.578.379 e per la sintesi di alcuni dei composti utili come
stabilizzanti per idrocarburi descritti nella domanda di brevet-
to giapponese pubblicata con il n° 48-28761.

Sono noti diversi processi di preparazione del composto I i qua-
li tuttavia presentano spesso fattori negativi quali sintesi lun-
ghe con un elevato numero di passaggi e con necessità di separa-

- 2 -

re e purificare gli intermedi, prodotti di partenza non reperibili sul mercato o reperibili solo a costi elevati, reagenti e catalizzatori di difficile impiego industriale, rese non elevate oppure ancora formazione di sottoprodotti di difficile separazione, che li rendono poco convenienti dal punto di vista industriale.

Tra i vari metodi di letteratura si possono citare una sintesi in tre passaggi che parte da una condensazione tra 3-metiltioanilina ed acido 2-cloro-benzoico e che fornisce il composto I impuro per l'isomero 4-metiltio (Helvetica Chimica Acta, 41, 1063, 1958); una sintesi in quattro passaggi che richiede inizialmente una condensazione tra 2-bromo-tiofenato di sodio e 2-cloro-5-metiltio-nitrobenzene o la condensazione tra 2-cloro-tiofenolo e 2-bromo-5-metiltio-nitrobenzene [brevetto svizzero n° 404.669, Sandoz - (C.A., 65:15392h)], oppure la condensazione tra 4-metiltio-tiofenolo e 2-cloro-nitrobenzene per ottenere il 2-nitro-4'-metiltio-difenilsolfuro, la sua riduzione in autoclave a 70 atmosfere, una diazotazione ed una reazione con decalina dell'azide così ottenuta [domanda di brevetto giapponese n° 16283/1962, Yoshitomi - (C.A., 59:11516e)].

Il brevetto inglese n° 863.547 (Sandoz - C.A., 55:19962d) descrive la preparazione del composto I mediante reazione della N-(3-metiltio-fenil)-anilina con zolfo in presenza di iodio. Il derivato dell'anilina deve comunque essere sintetizzato a parte. Altri esempi di preparazione sono raccolti in Heterocycles, vol.

- 3 -

26, n° 1, pag. 239, (1987).

Per quanto di nostra conoscenza non sono stati finora pubblicati processi per la preparazione della 2-metiltio-fenotiazina che impiegano come prodotto di partenza la fenotiazina, un prodotto disponibile sul mercato in quantità industriali ed a basso costo.

Nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana n. 19976 A/90 con il titolo "Processo per la funzionalizzazione diretta e regioselettiva in posizione 2 della fenotiazina", depositata il 9 Aprile 1990 a nome Zambon Group S.p.A., viene descritta la preparazione del composto di formula I, per solfonazione regioselettiva in posizione 2 della fenotiazina N-protetta, con agente solfonanti quali acido solforico al 96-98% o anidride solforica. L'acido fenotiazin-2-solfonico (N-protetto) ottenuto, viene ridotto a mercapto derivato per fornire, dopo metilazione, la 2-metiltio-fenotiazina.

Preferibilmente l'acido fenotiazin-2-solfonico prima di essere ridotto a mercapto derivato, viene salificato con NaOH e quindi il fenotiazin-2-solfonato sodico viene trattato con un agente clorurante per ottenere il fenotiazin-2-solfonilcloruro.

Quest'ultimo per riduzione fornisce, direttamente o previa formazione del 2-fenotiazin disolfuro derivato, la 2-mercapto-fenotiazina.

Abbiamo ora trovato e costituisce oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione del composto di formula I caratterizzato dal fatto che l'agente solfonante impiegato per

- 4 -

la preparazione dell'acido fenotiazin-2-solfonico N-protetto è scelto tra acido clorosolfonico, oleum al 20% e cloruro di solforile.

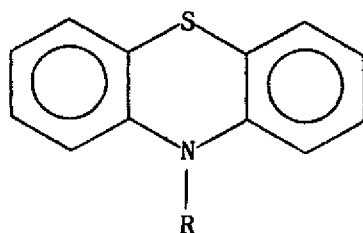
L'impiego dei sopra citati agenti solfonanti permette di ottenere il prodotto desiderato con buone rese e con elevata purezza.

Inoltre costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione del composto di formula I caratterizzato dal fatto che l'agente clorurante, necessario per preparare il fenotiazin-2-solfonilcloruro N-protetto, viene direttamente aggiunto all'ambiente di reazione di formazione dell'acido fenotiazin-2-solfonico N-protetto.

Il cloro derivato dell'acido fenotiazin-2-solfonico così ottenuto viene quindi ridotto a mercapto derivato e successivamente metilato in maniera analoga a quanto descritto nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana sopra citata.

Il prodotto di partenza della reazione di solfonazione secondo la presente invenzione è il derivato N-acilato della fenotiazina.

Tale derivato può essere ricondotto alla seguente formula generale



(II)

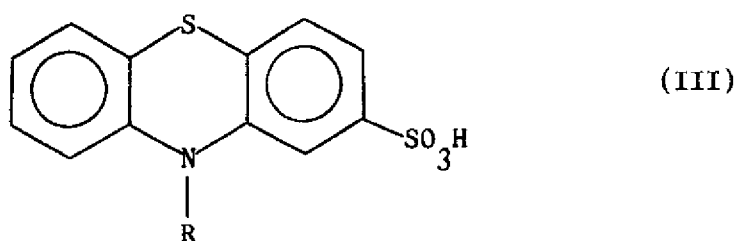
dove R è un acile di un acido carbossilico alifatico C_1-C_6 o

- 5 -

benzoico e di preferenza è un formile, acetile o benzoile.

I composti di formula II vengono preparati per acilazione della fenotiazina come già descritto nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana.

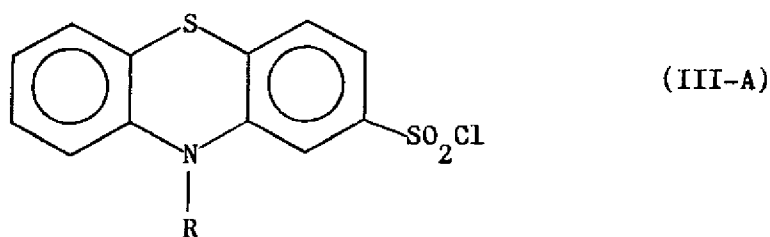
La solfonazione del composto II con gli specifici agenti solfo-
nanti viene eseguita senza solvente o in un solvente inerte scel-
to tra cloruro di metilene, 1,2-dicloroetano, anidride solforo-
sa, nitrobenzene, nitrometano, solfonilfluoruro, acido acetico,
per ottenere l'acido N-acil-fenotiazin-2-solfonico di formula



in cui R ha i significati sopra riportati.

Il composto III è un solido cristallino isolabile come tale o
come sale.

In particolare nel processo oggetto della presente invenzione,
il composto di formula III non viene isolato ma clorurato
direttamente nello stesso ambiente di solfonazione, per ottenere
il fenotiazin-2-solfonilcloruro N-protetto (III-A)



in cui R ha i significati sopra riportati.

- 6 -

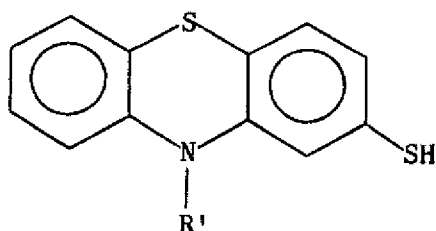
La clorurazione dell'acido fenotiazin-2-solfonico N-protetto di formula III, viene condotta secondo tecniche note.

In particolare, vengono impiegati comuni agenti cloruranti quali ad esempio cloruro di tionile, pentacloruro di fosforo, cloruro di fosforile, in presenza di un solvente inerte scelto tra metilene cloruro, toluene, 1,2-dicloroetano, tetracloroetano, clorobenzene ed eventualmente di una quantità catalitica di formammidi (5-10%).

L'agente clorurante preferito è rappresentato dal cloruro di tionile.

Qualora la reazione di solfonazione sia stata condotta in assenza di solvente, è preferibile diluire la miscela di reazione con un solvente adatto, prima di eseguire la reazione di clorurazione.

Il cloro-derivato III-A ottenuto viene quindi ridotto a 2-mercapto-fenotiazina di formula IV



(IV)

(R'=H, acile)

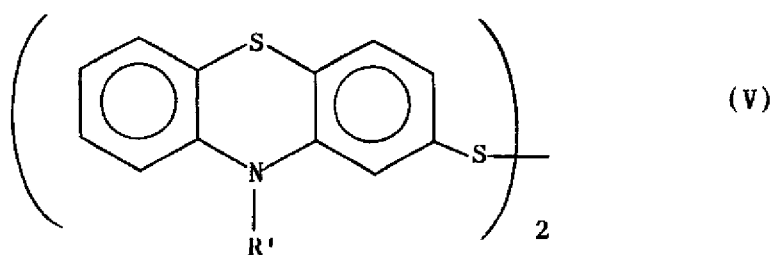
secondo quanto già descritto nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana sopra citata.

In particolare, un metodo che ad esempio fornisce ottimi risultati ed è di basso costo industriale consiste nell'eseguire la

- 7 -

riduzione del composto III-A con zinco metallico in ambiente acido.

Pure interessante, da questo punto di vista, è la riduzione di III-A con quantità catalitiche di ioduro in presenza di sodiometa-bisolfito a dare il disolfuro



in cui R' ha i significati sopra riportati, che viene poi ulteriormente ridotto a mercaptano (composto IV), con vari agenti riducenti quali ad esempio zinco in acido cloridrico, zinco in acido acetico, stagno in acido cloridrico, alluminio in acido acetico, solfuro di sodio o potassio in ambiente idroalcolico o per riduzione elettrochimica.

Il prodotto IV così ottenuto preferibilmente non viene isolato ma metilato direttamente nell'ambiente di reazione per ottenere il composto I, secondo quanto già descritto nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana

L'aspetto più caratterizzante ed innovativo del presente processo è la fase di solfonazione della fenotiazina II che porta al composto III con buona resa chimica ed elevata resa sul convertito, con una regioselettività di attacco in posizione 2 praticamente totale.

Le condizioni di reazione utilizzate, infatti, permettono di

- 8 -

ottenere una monosostituzione in posizione 2 sull'anello fenotiazinico praticamente totale, riducendo al minimo la presenza del sottoprodotto 2,8-disostituito che risulta praticamente assente (inferiore al 5%) e comunque facilmente eliminabile con tecniche note.

In particolare le condizioni di reazione preferite sono quelle in cui la solfonazione viene condotta con acido clorosolfonico, preferibilmente in quantità da 2 a 4 volte superiore rispetto al substrato in presenza di solvente inerte quale ad esempio metilene cloruro, toluene, 1,2-dicloroetano ed operando ad una temperatura compresa tra -20°C e 80°C con preferenza per il range compreso tra i 15°C e i 40°C .

La trasformazione del gruppo solfonico in solfonilcloruro, è preferibilmente ottenuta aggiungendo, direttamente nello stesso ambiente di solfonazione, il cloruro di tionile, generalmente in presenza di un solvente organico inerte quale ad esempio cloruro di metilene, 1,2-dicloroetano e di una quantità catalitica di dimetilformammide. La reazione avviene con rese elevate (maggiori del 95%).

Una forma pratica di realizzazione del processo oggetto della presente invenzione consiste nel condurre la solfonazione della N-formil-fenotiazina con acido clorosolfonico in quantità circa 2-4 volte maggiore di quella del substrato, in presenza di un solvente organico inerte, ad esempio cloruro di metilene e ad una temperatura compresa tra 15 e 40°C .

- 9 -

L'acido N-formil-fenotiazin-2-solfonico così ottenuto viene direttamente clorurato con cloruro di tionile in presenza di quantità catalitiche di dimetilformammide.

Si procede quindi alla riduzione della N-formil-fenotiazina-2-solfonil cloruro con zinco in acidi e successiva metilazione come già descritto nella nostra co-pendente domanda di brevetto italiana.

I processi oggetto dell'invenzione permettono di ottenere il composto di formula I con buona resa, elevata purezza ed elevata selettività.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

L'analisi HPLC è stata eseguita secondo i seguenti parametri.

Apparecchio: Waters 600E

Rivelatore: Waters 484 UV lettura a 254 nm

Colonna: Merck RP-8

Volume iniettato: 5 μ l

Flusso: 1,5 ml/min.

Temperatura: 50°C

Fase eluente: A) Tampone KH_2PO_4 0,02 M pH 3

B) CH_3CN / Isopropanolo = 2,3/2,2

da t 0' a t 4' 70% A / 30% B

da t 4' a t 8' gradiente fino a 55% A / 45% B

da t 8' a t 16' 55% A / 45% B

da t 16' a t 17' gradiente fino a 70% A / 30% B

- 10 -

da t 18' a t 20'

70% A / 30% B

Tempi di ritenzione:

Acido N-formilfenotiazin-2-solfonico 2,37'

N-formilfenotiazin-2-solfonilcloruro 12,20'

Esempio 1

Preparazione dell'acido N-formilfenotiazin-2-solfonicoMetodo A: agente solfonante acido clorosolfonico

a) In un reattore munito di agitatore meccanico e termometro si carica, a 20°C sotto azoto, acido clorosolfonico (17,49 g) e, lentamente sotto agitazione, N-formilfenotiazina (7,5 g).

Si lascia sotto agitazione a 20°C per 3 ore. L'analisi HPLC indica la formazione dell'acido N-formil-fenotiazin-2-solfonico (resa 75%).

b) In un reattore da 50 ml a doppia camicia, munito di agitatore meccanico, refrigerante e termometro, si carica, sotto azoto, cloruro di metilene (18 g) e N-formilfenotiazina (10 g). La sospensione così ottenuta viene raffreddata a 15°C e sotto agitazione addizionata, in 30 minuti, di acido clorosolfonico (15,38 g).

A fine gocciolamento si scalda a 35°C e si mantiene a 35°C per 4 ore. L'analisi HPLC indica la formazione dell'acido N-formilfenotiazin-2-solfonico (resa 80%).

Metodo B: agente solfonante oleum 20%

In un reattore munito di agitatore meccanico e termometro si caricano, a 20°C sotto azoto, acido acetico (26,25 g) e oleum

- 11 -

20% (47,47 g).

Alla miscela si aggiunge la N-formilfenotiazina (5,0 g) e si porta la temperatura della miscela a 50°C. Si lascia sotto agitazione a 50°C per 1,5 ore.

L'analisi HPLC indica la formazione dell'acido N-formilfenotiazin-2-solfonico (resa 54%).

Esempio 2

Preparazione dell'N-formilfenotiazina-2-solfonil cloruro

Metodo A

Alla miscela preparata secondo quanto descritto nel Metodo A b) dell'esempio 1, contenente l'acido N-formilfenotiazin-2-solfonico, si addiziona direttamente nello stesso ambiente di reazione dimetilformammide (0,16 g) e quindi in 20 minuti cloruro di tionile (6,8 g). Si mantiene la miscela a 35°C per 9 ore.

L'analisi HPLC indica la formazione del cloruro dell'acido N-formilfenotiazin-2-solfonico (resa 96%).

Metodo B

La miscela di reazione preparata secondo quanto descritto nel metodo A a) dell'esempio 1 proveniente dalla solfonazione della N-formilfenotiazina con acido clorosolfonico, viene direttamente diluita con cloruro di metilene (20 ml) nello stesso ambiente di reazione e trattata con cloruro di tionile (5,5 g) in presenza di una quantità catalitica di dimetilformammide.

L'analisi HPLC indica la formazione del cloruro dell'acido N-formilfenotiazin-2-solfonico (resa 96%).

- 12 -

Esempio 3

Preparazione del di-(2-fenotiazinil)-disolfuro

In un reattore a doppia camicia, munito di agitatore magnetico e termometro, si carica, sotto azoto, una soluzione di N-formilfenotiazin-2-solfonil-cloruro (5,6 g) in cloruro di metilene (66,3 g). Alla soluzione si aggiunge Aliquat 336 (0,5 g) ed acido iodidrico acquoso (titolo acidimetrico 57%, 0,2 g) in acqua deionizzata (20 ml).

Si mantiene la miscela sotto agitazione a temperatura ambiente e si gocciola in 5 minuti in una soluzione di metabisolfito di sodio (4,5 g) in acqua deionizzata (10 ml).

Si lascia sotto azoto e sotto agitazione per 1 ora, quindi si versa in un imbuto separatore da 100 ml, si separa la fase metilenica e si estrae la fase acquosa con cloruro di metilene (2 x 30 g).

Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua, anidrificate ed il solvente viene evaporato a pressione ridotta.

Si ottiene un residuo oleoso (7,2 g) costituito da N,N'-diformil-di-(2-fenotiazinil)-disolfuro e da di-(2-fenotiazinil)-disolfuro.

Esempio 4

Preparazione della 2-metiltio-fenotiazina.

In un reattore a doppia camicia da 100 ml munito di agitatore magnetico e termometro, vengono caricati, sotto flusso di azoto, acqua deionizzata (25 g) e acido solforico 96% (8,2 g).

- 13 -

Si raffredda la soluzione a 0°C e si aggiunge, sotto agitazione, una soluzione di N-formil-fenotiazina 2-solfonil cloruro grezza (5,3 g) in cloruro di metilene (20 g). A questa miscela, mantenuta sotto agitazione a 0°C, viene aggiunto a porzioni in 30 minuti zinco in polvere (4,01 g).

A fine aggiunta si mantiene la miscela a 0°C per 30 minuti e quindi si lascia salire la temperatura fino al valore ambiente.

Si mantiene la miscela sotto flusso di azoto e sotto agitazione per una notte, quindi si porta a riflusso per 2 ore a 40°C.

Trascorso questo tempo si raffredda a 15°C con acqua e si filtra su celite.

Si lava la celite con cloruro di metilene (13 g) e si versa il filtrato in un imbuto separatore da 100 ml. La fase organica viene separata e lavata con acido cloridrico 6N (22 g) e gocciolata sotto agitazione a 0° e sotto atmosfera inerte in un reattore da 100 ml contenente idrossido di sodio acquoso al 5% (40 g).

Sempre a 0° si separano le fasi e si carica quella acquosa in un pallone a 4 colli da 250 ml munito di agitatore meccanico, termometro e pHmetro.

Si gocciola alla soluzione sotto lenta agitazione e in atmosfera di azoto dimetilsolfato (1 g), mantenendo la temperatura a 0°C.

Si agita a 0°C per 30 minuti, quindi si neutralizza con acido cloridrico conc. e si filtra lavando il solido con acqua.

Si secca a 80°C sotto vuoto ottenendo la 2-metilmercapto-fenotiazina (2 g; resa 70%).

- 14 -

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la preparazione dell'acido N-acil-fenotiazin-2-solfonico consistente nel solfonare regioselettivamente in posizione 2 la N-acil-fenotiazina con un agente solfonante scelto tra acido clorosolfonico, oleum al 20%, cloruro di solforile.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la temperatura di solfonazione è compresa tra -20 e 80°C.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui viene impiegato come agente solfonante l'acido clorosolfonico in quantità da 2 a 4 volte superiore rispetto al substrato eventualmente in presenza di un solvente inerte scelto tra cloruro di metilene ed 1,2-dicloroetano e ad una temperatura compresa tra i 15 e 40°C.
- 4) Un processo per la preparazione dell'N-acil-fenotiazin-2-solfonilcloruro che consiste nel clorurare l'acido N-acil-fenotiazin-2-solfonico, direttamente nello stesso ambiente in cui è stato preparato per solfonazione della N-acil-fenotiazina, con un agente clorurante scelto tra cloruro di tionile, pentacloruro di fosforo e cloruro di fosforile.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 4 in cui viene impiegato come agente clorurante il cloruro di tionile, in presenza di un solvente inerte scelto tra cloruro di metilene, 1,2-dicloroetano o toluene e di una quantità catalitica di dimetilformammide.

Dott. Stefano Panossian

