



251967

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

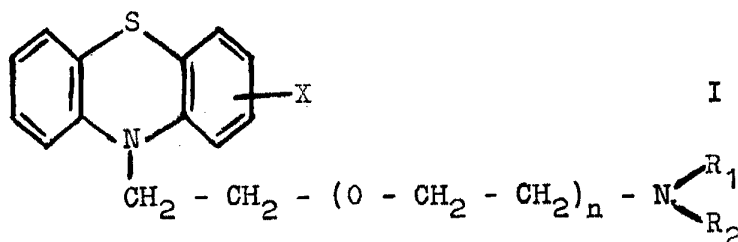
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS, BASICAMENTE SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la fenotiazina, básicamente substituidos, con valiosas propiedades farmacológicas, así como a procedimientos para su preparación.

5. Se ha encontrado que los derivados de la fenotiazina N-substituidos de fórmula general





251967

en la que significan

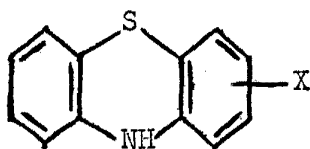
X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,

5. R₁ y R₂ radicales alkilo de bajo peso molecular que también pueden estar enlazados entre sí directamente o por un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, alcanciloxialkilimino, o hidroxialkilimino de bajo peso molecular, y

n un número de 1 - 3,

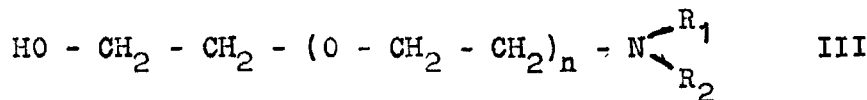
10. presentan valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica y sedante. Sales de amonio cuaternarias que se derivan de las bases terciarias antes definidas, surten efecto como Ganglioplegica.

15. Para la preparación de los nuevos compuestos se transpone una fenotiazina, o un derivado de fenotiazina, de fórmula general



II

en presencia de un fijador de ácidos con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general



a cuyo efecto X, R₁, R₂ y n tienen el significado antes indicado.

20. Como fijadores de ácidos son apropiados, particularmente, amida sódica, hidruro sódico, amida de litio, amida potásica, y asimismo los propios sodio, litio y potasio. Como ésteres aptos para reaccionar de aminoalcoholes entran en consideración, particularmente, los halogenuros; individualmente, se indica a

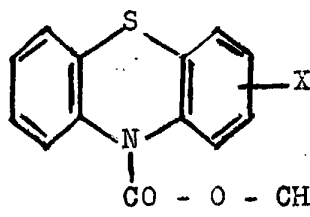
251967



- título de ejemplos: cloruro de dimetilamino-etoxietilo, cloruro de dimetilaminoetoxietoxietilo (1-dimetilamino-8-cloro-3,6-dioxa-octano), cloruro de dimetilaminoetoxietoxietoxietilo (1-dimetilamino-11-cloro-3,6,9-trioxa-undecano), cloruro de dietilaminoetoxietilo, cloruro de dietilaminoetoxietoxietilo (1-dietilamino-8-cloro-3,6-dioxa-octano), cloruro de dietilaminoetoxietoxietoxietilo (1-dietilamino-11-cloro-3,6,9-trioxa-undecano), cloruro de di-n-propilamino-etoxietilo, cloruro de di-n-butyl-amino-etoxietilo, cloruro de pirrolidinoetoxietilo, cloruro de piperidinoetoxietilo, cloruro de morfolinoetoxietilo, cloruro de N-metil-piperazinoetoxietilo, o cloruro de N-acetoxietil-piperazinoetoxi-etilo, así como los bromuros correspondientes.

15. Materias de partida apropiadas de fórmula general II son por ejemplo la fenotiazina, 3-cloro-fenotiazina, 3-etil-fenotiazina, y 3-metoxi-fenotiazina.

20. Además, se puede preparar los nuevos derivados de fenotiazina N-sustituídos de fórmula general I, asimismo, haciendo reaccionar fosgeno con fenotiazina, o un derivado de fenotiazina de fórmula general II, eventualmente en presencia de un fijador de ácidos, transponiendo el compuesto de 5-clorocarbonilo que se ha originado con un aminoalcohol de fórmula general III, y calentando el derivado de fenotiazina 5-sustituído, así obtenido, de fórmula general.



IV

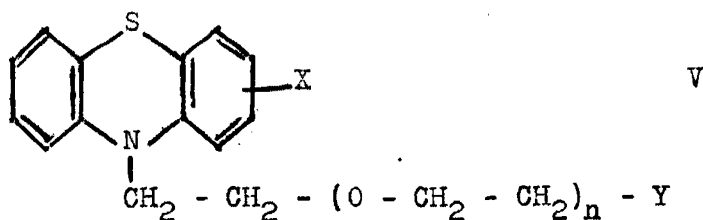
25. en la que X, R₁, R₂ y n tienen el significado antes indicado,

251967



hasta la disociación de dióxido de carbono.

Según un tercer procedimiento se puede preparar compuestos de fórmula general I, transponiendo compuestos de fórmula general



5. en la que representa

Y un grupo hidroxil esterificado, apto para reaccionar, por ejemplo el grupo $-\text{OSO}_2\text{Na}$, o un átomo de halógeno, y X y n tienen la significación antes indicada, con una amina secundaria de fórmula general



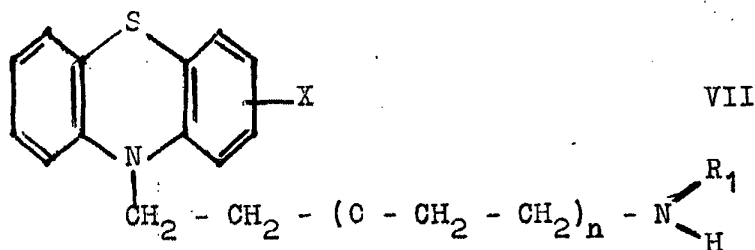
10. en la que R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, por ejemplo con dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propil-amina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, *N*-metil-piperazina, *N*-acetoxietil-piperazina, o *N*-hidroxietil-piperazina. Materias de partida de fórmula general V son obtenibles, a su vez, por ejemplo mediante transposición de halogenoetoxietanoles o halogenoetoxietoxietanoles con compuestos de fórmula general II de manera análoga al procedimiento de preparación indicado en primer lugar, seguida por la esterificación de los productos intermedios obtenidos que contienen hidroxilo, con fuertes ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con halogenohidracidos, como ácido clorhídrico, o con ácido sulfúrico, o con
- 15.
- 20.

251967



ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluensulfónico. Como ejemplos se cita la 5-(beta-cloroetoxietil)- y 5-(beta-cloroetoxietoxietil)-fenotiazina, y 3-clorofenotiazina que son obtenidas por ejemplo mediante tratamiento de los productos intermedios que contienen hidroxilo, con halogenuros de ácidos inorgánicos, como cloruro de tionilo, u oxiclорuro de fósforo.

Finalmente son obtenidos compuestos de fórmula general I según la invención, tratando compuestos de fórmula general



en la que R₁ significa un radical alquilo de bajo peso molecular y X y n tienen el significado antes indicado, con un medio de alquilación de bajo peso molecular. Como tales medios entran en consideración, por ejemplo sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, bromuro de n-propilo, bromuro de n-butilo, y metiléster p-toluensulfónico, en presencia de fijadores de ácidos, como por ejemplo carbonato sódico o potásico, y un disolvente orgánico inerte y, además por ejemplo formaldehido en presencia de ácido fórmico.

Mediante acumulación de halogenuros o sulfatos de alcoholes alifáticos, o aralifáticos, por ejemplo de yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, bromuro de alilo, bromuro de n-butilo o cloruro de bencilo, se originan a partir de las bases terciarias de fórmula general I, de modo usual, compuestos de amonio monocuaternarios, a

251967



cuyo efecto reacciona el grupo amino terciario de la cadena lateral.

Las bases terciarias forman sales que en parte son hidrosolubles con ácidos inorgánicos u orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido succínico, ácido fumérico, ácido meleico, ácido mélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ftálico.

10. Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. Las partes en ellos significan partes en peso; estos se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

15. EJEMPLO 1.

13,65 partes de fenotiazina son disueltas en 250 partes en volumen de benceno absoluto y mezcladas con la solución bencénica de la base de 16,72 partes de clorhidrato -cloruro de dimetilamino- etoxietilo en 150 partes en volumen de benceno absoluto.

20. Bajo agitación enérgica se adiciona a gotas a 60-70° una suspensión de 3,35 partes de emida sódica en tolueno y el conjunto es hervido seguidamente durante 16 horas bajo reflujo. Entonces se disocia la mezcla reaccional con agua y se extrae de la capa bencénica las porciones básicas, sacudiendo tres veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos reunidos son alcalinizados y extraídos con éter, la solución etérea es secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo es destilado al alto vacío, a cuyo efecto se pasa la 5-(dimetilamino-etoxietil)-fenotiazina bajo 0,015 mm de presión a 178°.

El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohó-

251967



lico funde a $122-124^{\circ}$ (de acetona-éter absoluto).

- De manera análoga son obtenidas, con empleo de los correspondientes cloruros básicos la 5-(dimetilaminoetoxi-etoxi-etil)-fenotiazina del punto de ebullición $0,0015^{183^{\circ}}$; la 5-(dietilaminoetoxietil)-fenotiazina del punto de ebullición $0,006^{173,5^{\circ}}$ cuyo clorhidrato, preparado con ácido clorhídrico alcohólico, presenta el punto de fusión $133-135^{\circ}$; y la 5-(dietilaminoetoxi-etoxietil)-fenotiazina del punto de ebullición $0,007^{202,5^{\circ}}$.

E J E M P L O 2.

10. 11,68 partes de 3-clorofenotiazina son disueltas en 100 partes en volumen de benceno absoluto. Bajo enérgica agitación es adicionada a gotas a $60-70^{\circ}$ una suspensión de 2,37 partes de amida sódica en tolueno y la mezcla reaccional es hervida bajo reflujo durante una hora.
15. A continuación es añadida a gotas a 40° la solución bencénica a base de 12,2 partes de clorhidrato-cloruro de dimetilaminoetoxietilo en 100 partes en volumen de benceno a 40° , siendo mantenida la mezcla reaccional aún durante 3 horas a esta temperatura. Entonces el conjunto es hervido bajo reflujo dentro de 14 horas, La mezcla reaccional seguidamente es disociada con agua y se extrae de la capa bencénica las porciones básicas, sacudiendo tres veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos unidos son alcalinizados y extraídos mediante éter, la solución etérea es secada sobre carbonato potásico y evaporada. El residuo es destilado al vacío, a cuyo efecto se pasa la 5-(dimetilaminoetoxietil)-3-clorofenotiazina bajo $0,45$ mm de presión a $197-201^{\circ}$.

El clorhidrato preparado con ácido clorhídrico alcohólico funde a $120 - 122^{\circ}$ (de acetona - éter absoluto).

30. De modo análogo se obtiene con empleo del correspondien

25 1967



- te cloruro básico la 5-(dietilamino-etoxi-etoxi-etil)-3-cloro-
-fenotiazina del punto de ebullición_{0,015} 193-197^o, así como
- 5-(dimetilamino-etoxietoxietil)-fenotiazina,
5-(pirrolidino-etoxietil)-fenotiazina,
5. 5-(piperidino-etoxietil)-fenotiazina,
5-(morfolino-etoxietil)-fenotiazina,
5-(dimetilamino etoxietil)-3-etil-fenotiazina,
5-(dietilamino-etoxietoxietil)-3-metoxi-fenotiazina,
5-(dietilamino-etoxietoxietil)-3-bromo-fenotiazina,
10. 5-(N-metil-piperazino-etoxietil)-fenotiazina,
5-(N-acetoxietil-piperazino-etoxietil)-fenotiazina, y
5-(N-hidroxietil-piperazino-etoxietil)-fenotiazina.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser de-
sarrollada en otras formas de realización que difieran en de-
talle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcan-
zaré igualmente la protección que se reciba. Podrá, pues, rea-
lizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar
todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindica-
ciones.

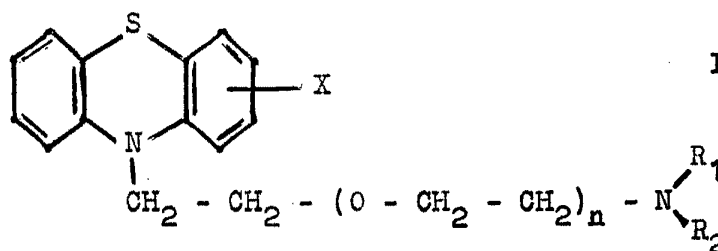
251967



N O T A

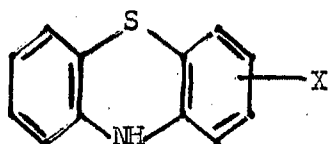
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza nº 63 790 del 10 de Septiembre de 1958:

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos, básicamente substituídos, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



en la que significan

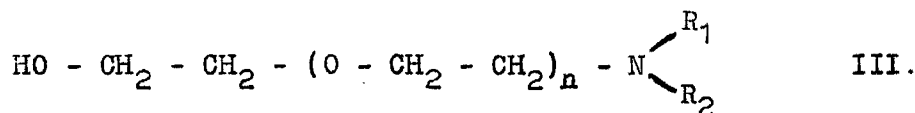
- X hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alkilo o alcoxi de bajo peso molecular,
10. R₁ y R₂ radicales alkilo de bajo peso molecular que también pueden estar enlazados entre sí directamente o por un átomo de oxígeno, un grupo alkilimino, alcanciloxi-alkilimino, o hidroxialkilimino de bajo peso molecular, y
15. n un número de 1 - 3,
- transponiendo fenotiazina, o un derivado de fenotiazina de fórmula general



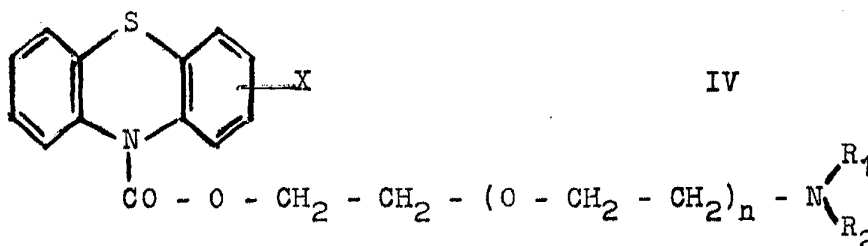
951967



en presencia de un fijador de ácidos con un éster apto para reaccionar de un aminoalcohol de fórmula general

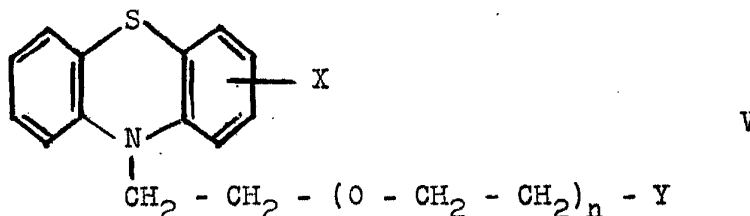


2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar con fenotiazina, o un derivado de fenotiazina de fórmula general II en la que X tiene el significado ahí indicado, fosgeno, eventualmente en presencia de un fijador de ácidos, porque se transpone el compuesto de 5-clorocarbonilo formado con un aminoalcohol de fórmula general III, y porque se calienta el derivado de fenotiazina 5-substituída, así obtenida, de fórmula general
- 5.
- 10.



hasta la disociación de dióxido de carbono.

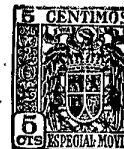
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula general



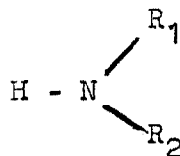
en la que

15. Y representa un grupo hidroxí esterificado, apto para reaccionar, preferentemente el grupo $-\text{OSO}_3\text{Na}$, o un átomo de halógeno, y
- X y n tienen la significación indicada en la reivindicación

951967



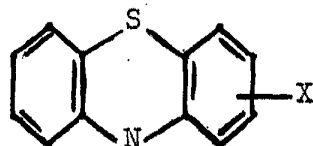
ción 1, con una amine secundaria de fórmula general



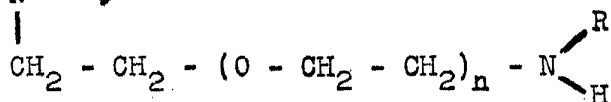
VI

en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula general
- 5.



VII



en la que R_1 significa un radical alkilo de bajo peso molecular y X y n tienen la significación indicada en la reivindicación 1, con un medio de alquilación de bajo peso molecular.

5. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos, básicamente substituídos.
- 10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Septiembre de 1959.

J. R. GEIGY A.G.

p. a.

tr:jpt
JG/rm.