

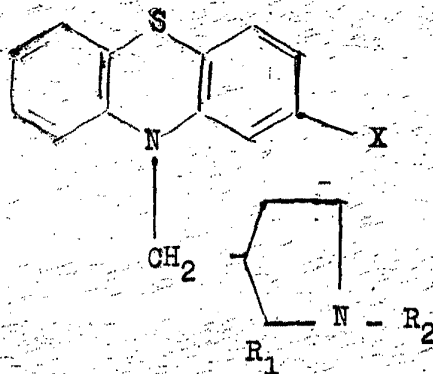
3 5
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N 264624

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS AZA Y DE SUS SALES", a favor de la firma suiza CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft, domiciliada en Schaffhausen (Suiza), "Hochstrasse 205".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados aza y de sus sales.

La invención concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados fenotiazínicos de la fórmula general:



en la que

15. X significa hidrógeno o cloro,



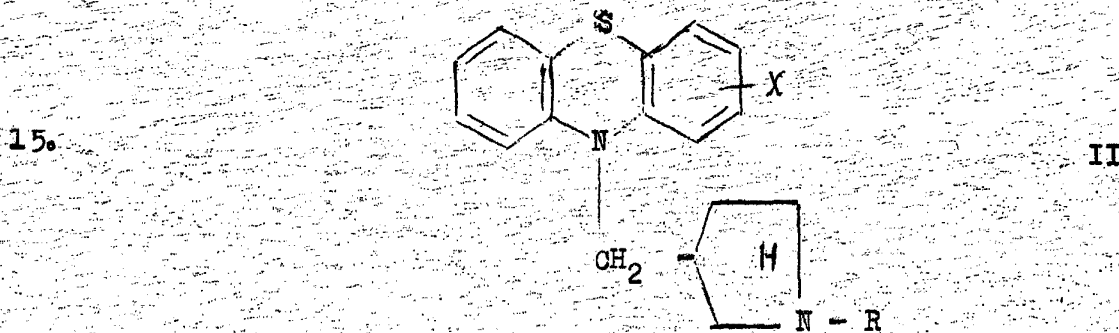
R₁ significa metilo, etilo, propilo, metoxietilo o metilmercaptoetilo, y

R₂ significa metilo o etilo.

Los derivados fenotiazínicos de la fórmula general I, así

- 5. como sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Pueden emplearse como antihistamínicos, ganglioplégicos, anticonvulsivos y para la potenciación de materias de acción analgésica o hipnótica. Su aplicación especial se halla en la práctica psiquiátrica, en calidad de tranquilizadores.
- 10.

En la patente alemana 1.049.382 de la actual solicitante se describe derivados fenotiazínicos de la fórmula:



- 20. en la que,

H significa hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo o bencilo, y

X significa hidrógeno o un átomo de halógeno.

- 25. Un análisis comparativo de representantes del procedimiento a que se refiere este invento y representantes de la clase de materias descritas en la patente mencionada antes, ha revelado que las nuevas materias presentan, respecto a las materias de estructura semejante que antes se conocían, ciertas ventajas y sorprendentes efectos.

- 30. Así, por ejemplo, se comparó el clorhidrato de la



264624

10- γ -1²-metil-pirrolidil-(3¹)-metil- γ -fenotiazina (A) (patente alemana 1.049.382) con el clorhidrato de la 10- γ -1¹, 3¹-dime-
 5. til-pirrolidil-(3¹)-metil- γ -fenotiazina (B) (producto de la solicitud que aquí se presenta) respecto a toxicidad, actividad espasmolítica, efecto antihistamínico, efecto anticolinérgico y efecto gangliobloqueador.

La toxicidad se determinó en ratones blancos mediante aplicación intravenosa.

10. La actividad espasmolítica se ensayó en el duodeno del intestino de conejo superviviente en solución Tyrode, para la contracción por acetilcolina y por cloruro de bario. La atropina y, respectivamente, la papaverina, sirvieron de comparación. Como expresión de la efectividad se indicó la relación dosal (substancia : materia comparada = 1) que era capaz de desencadenar el espasmo.

15. El ensayo de la actividad antihistamínica se efectuó en el intestino del cobayo; para comparación se tomó la difenhidramina. El ensayo de la acción anticolinérgica se efectuó en el útero de la rata contractado por acetilcolina, y el ensayo de la acción gangliobloqueadora en 20. la membrana nictitante del gato.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

<u>Clase del ensayo</u>	<u>Substancia A</u>	<u>Substancia B</u>
<u>Toxicidad</u>		
LD ₅₀ mg/kg del ratón	33,5	50
<u>Espasmolisis</u>		
a) Contractura por acetilcolina A o B/ atropina	34,2 : 1	10,8 : 1
b) Contractura por cloruro de bario A o B/papaverina	4,8 : 1	2,1 : 1
<u>Acción antihistamínica</u>		
30. A o B/ difenhidramina	3,1 : 1	4,1 : 1

264624

L3 F



Acción anticolinérgica

Concentración final de A o B que ocasiona un 50% de inhibición 1:3'000'000 31:200'000'000

Acción gangliobloqueadora

- 5. Inhibición de la contracción de la membrana nictitante 2 mg de A o B i.v./kg del gato 65% de inhibición, acción pasajera. 80% de inhibición varias horas persistente.

10. Es sorprendente que por introducción de un grupo alquilo en la posición 3 de una 1-alquil-pirrolidin-3-metil-fenotiazina, al mismo tiempo que se mantiene la tolerancia se presenta un aumento general, y en parte considerable, de la acción. En particular es sorprendente que la substancia A solo ocasione un pasajero bloqueo de los ganglios y del 65%, mientras que la substancia B ocasiona un bloqueo de los ganglios del 80%, que persiste durante varias horas. No existe aumento de la acción antihistamínica, sino más bien una ligera debilitación, pero esto no se considera desventaja porque en los tranquilizadores no se da importancia especial a una acción antihistamínica intensa.

15. Las nuevas fenotiazinas de la fórmula I muestran, en comparación con las fenotiazinas de la fórmula II, todavía una sorprendente ventaja técnica. Se trata de que si las sales de las fenotiazinas de la fórmula II se exponen a la luz en forma sólida o también en solución acuosa, cambian de color con bastante rapidez; las soluciones acuosas muestran al cabo de algunos días un color rojo o violeta, en tanto que las sales sólidas quedan teñidas de la misma manera al cabo de algunas semanas.

20. Las fenotiazinas de la fórmula I o sus sales no muestran prácticamente ningún cambio de color aún después de meses de reposo en las mismas condiciones.

25.

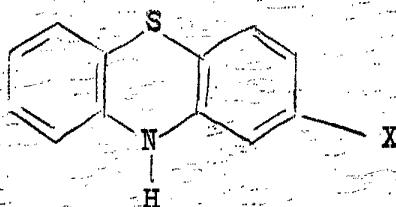
30.



264621

Los nuevos derivados fenotiazínicos de la fórmula I pueden obtenerse de manera ya en sí conocida, por reacción de una fenotiazina de la fórmula:

5.

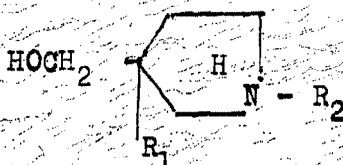


III

en la que X tiene el significado mencionado al principio, o de un compuesto N-metálico de una fenotiazina de dicha clase,

10.

con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula



IV

en que R₁ y R₂ tienen el significado mencionado al principio.

15.

Como ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula IV se emplean los ésteres de ácidos fuertes, o sea, por ejemplo, los ésteres de ácidos halogenhídricos o los ésteres de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, los ésteres del ácido alquilsulfónico o del ácido arilsulfónico.

20.

La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente o diluyente como el benceno, el tolueno, el cumol, el dioxano, la dimetilformamida, la piridina u otro disolvente usual para tales casos. Se actúa en presencia de agentes de condensación alcalinos, como por ejemplo las amidas alcalinas,

25.

los óxidos alcalinos, los hidruros alcalinos, etc. También se puede en ese caso formar previamente una sal metálica de una fenotiazina de la fórmula III y hacer reaccionar luego ésta con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula IV.

30.

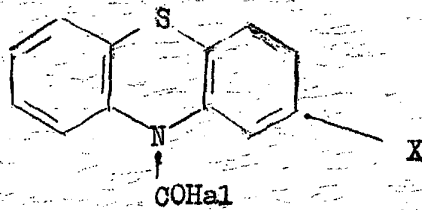
También se puede formar previamente, como es natural, una sal N-magnésica de la fenotiazina, por ejemplo mediante

264624



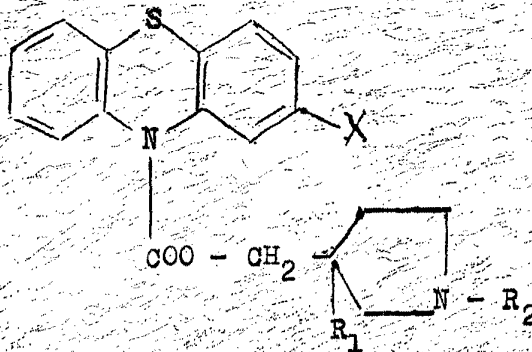
haluros de alquilmagnesio, y hacer reaccionar esta sal de N-magnesilo con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula IV.

5. Las fenotiazinas definidas en la fórmula I pueden también prepararse haciendo reaccionar un haluro de ácido fenotiazinil-carboxílico de la fórmula



10.

de manera ya en sí conocida, con un alcohol de la fórmula IV y calentando el éster obtenido, de la fórmula



15.

20. en que se sigue hasta terminarse la disociación de CO₂.

La preparación de haluros de ácido fenotiazinil-carboxílico de la fórmula V y su reacción con alcoholes de la fórmula IV se efectúa por procedimientos ya en sí conocidos (véanse por ejemplo la patente alemana 1.011.887 y la patente canadiense 515.178).

25.

La disociación de CO₂ se efectúa por calentamiento en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente.

Por lo general deben emplearse temperaturas superiores a las que son necesarias para la obtención de derivados de dialquildiaminoalquilo (150-120°C.); la disociación de CO₂ se

30.

261624



desarrolla con rapidez suficiente únicamente a partir de los 230°C. La gama más ventajosa de temperatura se halla entre los 230 y los 250°C.: como se comprende, la facilidad de la disociación de CO₂ depende de la constitución.

5. En lugar del éster básico puede someterse a la disociación de CO₂ una sal del mismo, por ejemplo el clorhidrato, el sulfato, etc.

Como disolventes o diluentes pueden emplearse; éter difenílico, difenilo, difenilmetano, etc.

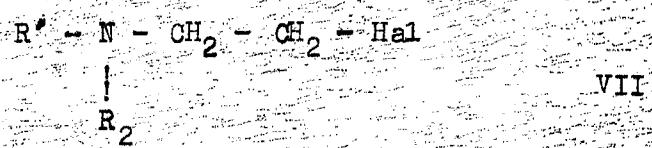
10. Las 10-pirrolidilmetil-fenotiazinas obtenidas se pueden aislar en forma de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Para la formación de sales se prestan sobre todo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, o también ácidos inorgánicos como por ejemplo, el ácido metansulfónico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido cítrico, etc.

15. La transformación de las pirrolidilmetil-fenotiazinas en sales cuaternarias se efectúa por medio de haluros de alquilo, sulfatos de alquilo o ésteres alquílicos de ácido alquilsulfónico en disolventes inertes como, por ejemplo, éter, acetato de etilo, etc.

La preparación de los alcoholes de la fórmula IV o de los respectivos ésteres de los mismos, empleados como productos intermedarios, se efectúa según el esquema siguiente:

25. Un éster de ácido malónico substituido en R₁ se hace reaccionar, de modo ya en sí conocido, con un haluro de aminoetilo de la fórmula



30. con lo que se obtiene un éster de ácido malónico de la fórmula:

264624



Esta última se puede convertir, con agentes de halogenación, por ejemplo, HBr en metanol, cloruro de tionilo en cloroformo, haluros de fósforo en tetracloruro de carbono, etc., en un compuesto correspondiente de halogenmetilo.

5. Los carbinoles de la fórmula IV pueden, sin embargo, transformarse también en sus ésteres de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo por medio de cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en presencia de piridina u otra base terciaria. Tales ésteres de ácidos sulfónicos se condensan también fácilmente con fenotiazina o una sal fenotiazínica.
- 10.

Ejemplo 1º.

a) Ester dietílico del ácido alfa-(N-bencil-N-metil-aminoetil)-alfa-metil-malónico.

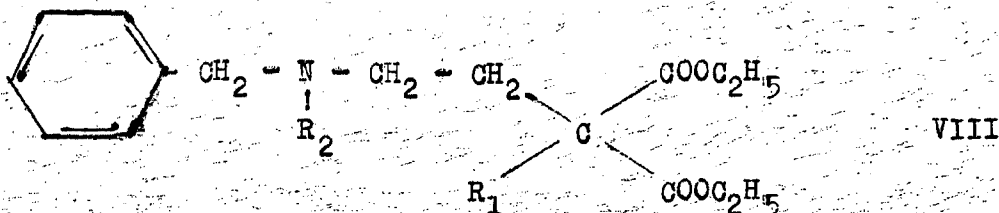
15. A base de 11 g. de sodio se prepara, de manera ya por sí conocida, una suspensión en 150 c.c. de xileno absoluto. A esta suspensión se hacen afluir en chorro tenue 116 g. de éster dietílico del ácido metil-malónico en 100 c.c. de benceno absoluto. La formación de la sal sódica se desarrolla con calentamiento espontáneo. El conjunto se mantiene media hora en turboagitación a 80-90°C. Luego se añaden, a pequeñas porciones, 80 g. de cloruro de N-bencil-N-metil-aminoetilo en 100 c.c. de benceno. El conjunto se agita por turbina durante 7 horas, con ebullición en reflujo. Después del enfriamiento se trata la preparación con hielo y agua, se separa la capa de benceno/xileno y se extrae esta última con agua helada y luego, todavía, con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos acuosos reunidos se lavan con éter y luego se alcalinizan con solución concentrada de carbonato potásico. El aceite que se separa se recoge en éter y la solución etérea se seca y luego se evapora. El residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 90 g. de la substancia titular,
- 20.
- 25.
- 30.

264624



que hierve a 131-133°C, bajo 0,04 mm. de presión. La pesada corresponde a un rendimiento del 58% de la teoría. Las preparaciones mayores dan por lo general rendimientos satisfactorios. Si, por ejemplo, se hacen reaccionar 348 g. de éster dietílico del ácido metil-malónico con 247 g. de cloruro benzilmetil-aminoetilico en presencia de 32,7 g. de sodio, de la manera antes indicada, y se acaba la elaboración tal como se ha descrito, se obtienen 320,2 g. del éster malónico mencionado en el título, o sea el 74% de la teoría.

10.



15.

R ₂	R ₁	Tiempo de reacción	Rendimiento %	P de E en °C./mm. de Hg.
-CH ₃	-C ₂ H ₅	7 ^h	73	130-133/0,08
-CH ₃	-C ₃ H ₇ n	10 ^h	88	149-153/0,09
-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	10 ^h	89	164-167/0,1
-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	10 ^h	72	163-164/0,1 (HCl-Sal - Smp. 81-82°C.)
-C ₂ H ₅	-CH ₃	7 ^h	73	138-142/0,08
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	10 ^h	74	143-146/0,05
-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇ n	10 ^h	86	148-152/0,5
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ -OCH ₃	10 ^h	87	157-163/0,08

20.

25.

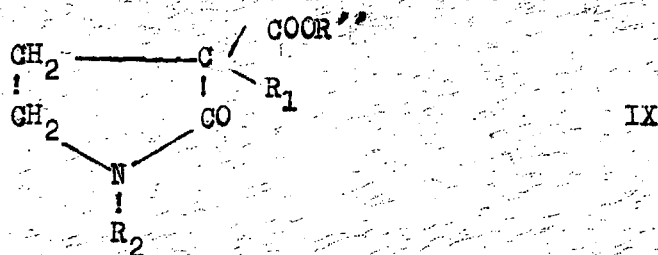
b) Éster (3)-etílico del ácido 1,3-dimetil-pirrolidon-(2)-carboxílico.

80 g. del éster de ácido malónico obtenido según a) se hidrogenan, a presión normal y temperatura ambiente, en 300 c. c.

30.



- de etanol absoluto, en presencia de 15 g. de catalizador de paladio/carbón al 5%. La absorción calculada de hidrógeno se efectúa en el transcurso de unos 30 minutos. Se aspira el catalizador y se concentra el filtrado en vacío. El residuo se destila en vacío. Se obtienen 35 g. del éster de ácido pirrolidon-carboxílico antes mencionado, que pasa a presión de 13 mm. de Hg. y temperatura de 140-145°C. La pesada corresponde a un rendimiento del 72% de la teoría. Con preparaciones mayores se obtienen fácilmente rendimientos de hasta el 95% de la teoría.
5. El éster de ácido pirrolidon-carboxílico de la fórmula
- 10.



15. puede obtenerse también haciendo actuar sobre un éster de ácido 2-pirrolidon-3-carboxílico substituido en 1, en presencia de un agente de condensación alcalino, un éster reactivo de un alcohol R₁OH. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, de la manera siguiente:
- 20.

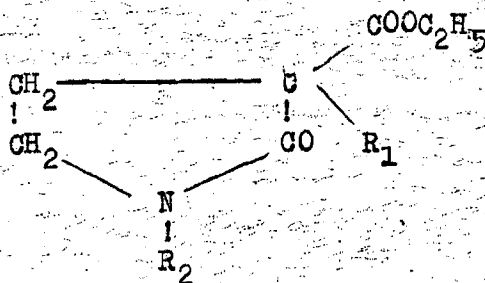
- 110 g. de éster (3)-etílico del ácido 1-metil-pirrolidon-(2)-carboxílico en 200 c.c. de benceno se hacen afluir a una suspensión de 15,1 g. de sodio en 600 c.c. de xileno absoluto, en el curso de 25 minutos. Con calentamiento a 60°C. se forma la sal sódica del éster del ácido pirrolidon-carboxílico. El todo se agita durante media hora a 80-85°C. A continuación se hacen afluir 95 g. de cloruro de beta-metil-tioetilo en 100 c.c. de benceno absoluto y se agita el todo durante 50 horas a temperatura de ebullición. Después del enfriamiento se trata con 120 c.c. de agua helada, se agita por turbinación y se separa
- 25.
- 30.



la capa acuosa. La capa orgánica se lava todavía dos veces con agua y luego se seca sobre K_2CO_3 . Después de la destilación del disolvente se fracciona en alto vacío. Se obtienen 96 g. de éster etílico del ácido 1-metil-pirrolidon-(2)-3-beta-metiltioetil-3-carboxílico, que hierve a presión de 0,07 mm. y temperatura de 122-124°C.

De la misma manera que se ha descrito se obtienen los siguientes ésteres (3)-etílicos de ácido pirrolidon-2-carboxílico de fórmula

10.



IX

15.

R ₁	R ₂	P. de E en °C/mm de Hg.	Rendimiento %
-C ₂ H ₅	-CH ₃	141-146/11	92
-C ₃ H ₇ ⁿ	-CH ₃	88-93/0,07	95
-C ₂ H ₄ OCH ₃	-CH ₃	101-104/0,1	89
-C ₂ H ₄ -S-CH ₃	-CH ₃	122-124/0,07	65
-CH ₃	-C ₂ H ₅	88-91/0,03	83
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	83-87/0,05	96
-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	93-97/0,04	94
-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	-C ₂ H ₅	106-110/0,07	95

20.

25.

a) 1,3-dimetil-3-hidroximetil-pirrolidina

31 g. del éster de ácido pirrolidon-carboxílico obtenido según b) se reducen de manera ordinaria (10 horas de agitación a 80°C. bajo atmósfera de nitrógeno) en una mezcla de 100 c.c. de dioxano y 100 c.c. de tetrahydrofurano por medio de 19 g. de

30.

264624

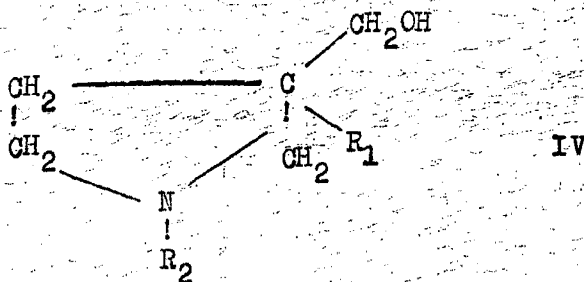


LiAlH_4 . Después de descomposición con agua se alcaliniza, se succionan las masas sólidas depositadas por precipitación y se lavan con dioxano. El filtrado, compuesto de una mezcla de disolvente orgánico, se evapora y el residuo se destila en vacío. Se

5. obtienen así 16 g. de la 1,3-dimetil-3-hidroximetil-pirrolidina. Esta constituye un líquido incoloro que hierve a presión de 15 mm. y temperatura de 84-87°C. La nueva pirrolidina forma una serie de sales fácilmente solubles, entre las cuales se distinguen especialmente, por la higroscopicidad, el clorhidrato y el sulfato. El picrato de la pirrolidina es comparativamente de difícil solubilidad.

De la misma manera que se ha descrito antes, se obtienen las 3-hidroximetil-pirrolidinas de la fórmula general

15.



20.

R_2	R_1	Rendimiento %	P de E en °C/mm de Hg
$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	81	93-96/11
$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	79	107-110/12
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	89	121-124/11
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	77	94-96/P, 07
$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	82	89-93/12
$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	86	103-106/12
$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	82	117-119/13
$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$	87	130-135/12

25.

30.

d) 1,3-dimetil-3-clorometil-pirrolidina.

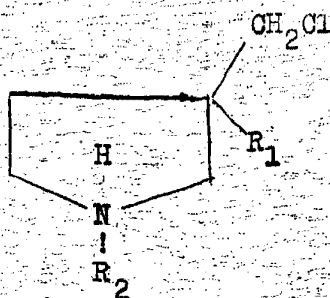
264624



- 76,5 g. de 1,3-dimetil-3-hidroximetil-pirrolidina se tratan gota a gota en 350 c.c. de cloroformo absoluto, con enfriamiento por hielo y turbocagitación, con una solución de 84 g. de cloruro de tionilo en 120 c.c. de cloroformo absoluto. Se deja que toda la preparación alcance lentamente la temperatura ambiente y luego se la calienta cuidadosamente hasta ebullición en el curso de 3 horas. Después de 3 horas más se deja enfriar y se evapora el disolvente en vacío. El residuo se tritura con éter absoluto y el cristalizado que se presenta se digiere con éter y luego se succiona. Después de recristalización en acetona absoluta/éter absoluto, se obtienen 110 g. del clorhidrato de 1,3-dimetil-3-clorometil-pirrolidina. Este funde a 103°C. Forma cristales casi incoloros, que son muy intensamente higroscópicos. Del clorhidrato se puede liberar fácilmente la base por medio de lejía sódica concentrada y éter. Esta base se puede destilar en vacío sin que se decomponga de modo notable. El punto de ebullición a 12 mm. de presión es de 52-54°C.
- 5.
- 10.
- 15.

De la misma manera que antes se ha descrito pueden prepararse las 3-clorometil-pirrolidinas de la fórmula siguiente:

20.



25.

264624



R ₂	R ₁	P. de E en 20/ mm. de Hg	Punto de fusión del clorhidrato	Rendimien- to
-CH ₃	-C ₂ H ₅	73/13	162-164	87
-CH ₃	-C ₃ H _{7n}	88-89/13	146-147	75
5. -CH ₃	-C ₂ H ₄ OCH ₃	"	120-122	89
-CH ₃	-C ₂ H ₄ S-CH ₃	"	delicuescente	65
-C ₂ H ₅	-CH ₃	67-70/12	"	89
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	82-83/12	136-137	86
-C ₂ H ₅	-C ₃ H _{7n}	98-99/12	120-121	90
10. -C ₂ H ₅	-C ₂ H ₄ -OCH ₃	"	delicuescente	93

Ejemplo 2º

10-1',3'-dimetil-pirrolidil-(3')-metil7-fenotiazina

15. 55 g. de fenotiazina se calientan durante media hora, con agitación y exclusión del aire y en 190 c.c. de xileno absoluto, con 6,3 g. de amida lítica. A la solución así obtenida de la sal lítica se instila una solución de 35 g. de 1,3-dimetil-3-cloro-metil-pirrolidina en 45 c.c. de xileno absoluto. Se calienta el todo durante 45 horas y agitando. Después del enfriamiento se
20. trata con 100 c.c. de agua, se succionan los componentes sólidos y se lavan éstos con benceno. Del filtrado se separa la capa acuosa y se lava algunas veces con agua la capa de benceno y xileno. Después de secar sobre carbonato sódico se concentra la
25. capa orgánica en vacío y se sacude muy bien el residuo con éter y 100 c.c. de ácido acético 2-n y las soluciones ácido-acuosas se reúnen y se alcalinizan con lejía sódica. El aceite que se precipita se recoge en éter. La solución etérea se seca y se evapora y el residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 35 g. de la substancia titular, que hierve a presión de 0.04 mm. y temperatura de 168-173º C. El nuevo derivado de fenotiazina consti-
- 30.

264624

- 3 FEB



- tuye en estado bruto un aceite amarillo que se disuelve fácilmente en ácidos minerales diluidos. Después de la destilación, este aceite se solidifica formando cristales incoloros que, recristalizados en éter de petróleo, funden a 100-101°C. De la base puede prepararse, con ayuda de ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato. Este funde en forma bruta a 183-185°C, y después de la recristalización en acetona absoluta/etanol absoluto, a 185-187°C. El fumarato se prepara en isopropanol, recristalizando en el mismo disolvente, funde a 166-167°C. El maleinato, después de recristalización en metanol/ácido acético/éter, funde a 184-186°C, y el dihidrogencitrato, después de recristalización en etanol absoluto/isopropanol absoluto, a 111-113°C.
- 5.
- 10.

Ejemplo 3º

10-1º metil-3'-etil-pirrolidil-(3')-metil 7-fenotiazina

15. 33 g. de fenotiazina se calientan en reflujo con 3,7 g. de amida lítica en 115 c.c. de xileno absoluto, durante media hora y con turboagitación. A continuación se instila una solución de 22,4 g. de 1-metil-3-etil-3-clorometil-pirrolidina en 30 c.c. de xileno absoluto. El conjunto se calienta hasta ebullición durante 45 horas, con agitación. Después del enfriamiento se trata con agua, se filtra la solución y se lava el filtrado con benceno. La capa de xileno y benceno se separa y se lava con agua por tres veces. Después de secar sobre K_2CO_3 se concentra y se recoge en éter el residuo. La solución etérea se extrae con ácido acético 2-n y se alcalinizan los extractos ácido-acuosos reunidos. Se deposita inmediatamente un precipitado sólido, que se recoge en éter y la solución etérea se evapora después del filtrado. La masa semi-sólida que queda se recristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 15 g. del derivado fenotiazínico mencionado en el título, que funde a 128-129°C.
- 20.
- 25.
- 30.



El clorhidrato de la base se prepara en una mezcla de éter y benceno con ayuda de ácido clorhídrico etéreo. Funde a 230-233°C. y se disuelve en agua, etanol y acetona, moderadamente en frío y bien en caliente. El clorhidrato se disuelve igualmente bien en frío en cloroformo, mientras que en benceno, éter y éter de petróleo es prácticamente insoluble.

Ejemplo 4º.

10-1'-metil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil-7-fenotiazina

10. 41,7 g. de fenotiazina se calientan en 145 c.c. de xileno absoluto con 4,7 g. de amida lítica y a continuación se trata gota a gota con 30,7 g. de 1-metil-3-clorometil-3-propil-pirrolidina en 35 c.c. de xileno absoluto. Al cabo de 45 horas de agitación y ebullición en reflujo, se termina la elaboración de la manera indicada en los ejemplos precedentes. El nuevo derivado de fenotiazina, que después de recristalización en éter de petróleo funde a 97-98°C., se obtiene con un rendimiento de 45 g. El clorhidrato de la nueva fenotiazina funde a 235-237°C. Este clorhidrato es soluble en agua, poco en frío y bien en caliente. En cloroformo se disuelve bien, ya en frío, mientras que el benceno, el éter y el éter de petróleo, prácticamente no lo recogen.

Ejemplo 5º.

10-1'-metil-3'-beta'-metoxietil-pirrolidil-(3')-metil-7-fenotiazina

25. 31 g. de fenotiazina se hacen reaccionar de manera ordinaria con 6,7 g. de amida lítica en 110 c.c. de dioxano absoluto. A esto se añaden en el curso de 45 minutos, 30,4 g. de clorhidrato de 1-metil-3-beta-metoxietil-3-clorometil-pirrolidina. El todo se calienta hasta ebullición durante 10 horas, con agitación. Terminada la elaboración tal como se indica en los ejemplos precedentes, se obtiene la nueva fenotiazina en forma de aceite casi

264624-3 FEB.



incoloro. Este aceite se destila a presión de 0,05 mm. y pasa a 187-195°C. Se obtienen así 32 g. de la deseada fenotiazina. Esta se solidifica después de algún reposo y puede entonces recristalizarse en éter de petróleo. Así purificada, funde a 75-77°C.

5. La pesada da 32 g. de suerte que es el 65% de la teoría. El clorhidrato se prepara de la manera ordinaria y funde, una vez recristalizado en etanol/éter, a 205-207°C. El citrato funde, después de recristalizado en etanol/éter, a 133-135°C; el maleinato, recristalizado en acetona/éter, a 119-120°C; y el dihidrogenofumarato, recristalizado en acetona/etanol/éter, a 113-115°C.
- 10.

Ejemplo 6º.

10-[1',3'-dimetil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-fenotiazina

26,2 g. de 3-cloro-fenotiazina se calientan, agitando por turbina, con 2,6 g. de amida lítica en 150 c.c. de xileno absoluto.

15. A esto se instilan, en el curso de 80 minutos, 16,5 g. de 1,3-dimetil-3-clorometil-pirrolidina en 50 c.c. de xileno absoluto. A continuación se calienta el todo hasta ebullición, agitando, durante 44 horas. Después de terminada la elaboración en la forma descrita en el ejemplo 2º, se obtienen 16 g. de la deseada fenotiazina. Esta hierve a presión de 0,04 mm. y temperatura de 176-181°C. y funde, recristalizada en éter de petróleo, a 92-93°C. El clorhidrato de la fenotiazina funde a 201-203°C. Se disuelve bien en agua, etanol y cloroformo, poco en frío en benceno, éter y éter de petróleo.
- 20.

25. Ejemplo 7º.

10-[1'-metil-3'-etil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-fenotiazina

42 g. de 3-cloro-fenotiazina se calientan, agitando por turbina, con 4,2 g. de amida lítica en 250 c.c. de xileno absoluto,

30. A esto se instilan en el curso de 2 horas, 28,5 g. de 1-metil-

264624



3-etil-3-clorometil-pirrolidina en 30 c.c. de xileno absoluto. Se calienta el todo hasta ebullición, agitando, durante 44 horas y luego se termina la elaboración de la manera ordinaria, Se obtienen así 25 g. de la fenotiazina que pasa, a presión de 0,1 mm., a 183-190°C. El corhidrato se prepara de la manera usual y funde a 208-210°C. Este clorhidrato se disuelve poco en agua fría y etanol frío, pero bien en caliente. El cloroformo lo recoge fácilmente, incluso en frío.

Ejemplo 8º.

10. 10-[1'-metil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-fenotiazina

31.2 g. de 3-clorofenotiazina se calientan hasta ebullición, agitando, con 3,1 g. de amida lítica en 160 c.c. de xileno absoluto. A esto se instila, en el curso de 70 minutos, una solución de 23,4 g. de 1-metil-3-propil-3-clorometil-pirrolidina en 30 c.c. de xileno absoluto. El todo se calienta luego hasta ebullición, agitando, durante 45 horas. Después de terminar la elaboración de la manera ordinaria se obtienen 23 g. de la deseada fenotiazina, que forma en principio un aceite incoloro o ligeramente teñido de amarillo, que hierve a presión de 0,06 mm. y temperatura de 177-183°C. Después de solidificado dicho aceite se obtienen, por recristalización en éter de petróleo, cristales incoloros que funden a 82-83°C.

25. El clorhidrato se prepara de la manera ordinaria y funde, después de recristalización en etanol absoluto/éter absoluto, a 230-233°C. Se disuelve poco en agua fría y bien en agua caliente. El cloroformo lo recoge ya en frío, mientras que el éter y el éter de petróleo prácticamente no lo disuelven.

Ejemplo 9º.

30. 10-[1'-etil-3'-metil-pirrolidil-(3')-metil]-fenotiazina

264524



5. A base de 3,9 g. de amida lítica, 34,8 g. de fenotiazina y 23,6 g. de 1-etil-3-metil-3-clorometil-pirrolidina en un total de 150 c.c. de xileno absoluto, se obtienen, procediendo según las indicaciones de los ejemplos nº 2º y siguientes, 32 g. de la fenotiazina mencionada en el título. Esta hierve a presión de 0.03 mm. y temperatura de 165-175º C. Después de la destilación el aceite, casi incoloro, se solidifica y entonces puede ser recristalizado en éter de petróleo. Se obtienen así cristales incoloros que funden a 71-73º C. El clorhidrato se prepara de la manera ordinaria y funde a 163-166º C. Este se disuelve en frío en agua y etanol y lo mismo en cloroformo; se disuelve poco en benceno y es prácticamente insoluble en éter y éter de petróleo.

Ejemplo 10º.

10-[1', 3'- dietil-pirrolidil-(3')-metil]-fenotiazina

15. Procediendo según las indicaciones de los ejemplos 2 y 3, detalladamente descritos al principio, se obtienen, a base de 4,8 g. de amida lítica, 42 g. de fenotiazina y 31,4 g. de 1,3-dietil-3-clorometil-pirrolidina en 200 c.c. de xileno absoluto, 34 g. de la deseada fenotiazina. Esta funde, después de recristalización en éter de petróleo, a 95-97º C. El clorhidrato se prepara de la manera ordinaria y funde a 178-180º C.

Ejemplo 11º.

10-[1'-etil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil]-fenotiazina

25. Haciendo reaccionar 48 g. de fenotiazina y 5,4 g. de amida lítica con 38 g. de 1-etil-3-n-propil-3-clorometil-pirrolidina en 200 c.c. de xileno absoluto y terminando la elaboración como de ordinario, se obtienen 43 g. de la deseada fenotiazina, que hierve a presión de 0,05 mm. y temperatura de 177-188º C. Después de la destilación se presenta solidificación. La masa solidificada se recristaliza en éter de petróleo con lo que se obtiene el

30.

264624-3 FEB



compuesto puro que funde a 72-73°C. El clorhidrato se prepara en éter con ayuda de ácido clorhídrico etéreo y se recristaliza en etanol absoluto/éter absoluto. Funde a 161-163°C. y se disuelve fácilmente en agua fría y etanol, moderadamente en benceno caliente y muy poco en éter y éter de petróleo.

Ejemplo 12º.

10-[1'-etil-3'-beta'-metoxietil-pirrolidil-(3')-metil]-7-

Fenotiazina

Calentando 38,4 g. de fenotiazina con 8,5 g. de amida lítica en 125 c.c. de dioxano durante 5 minutos, con agitación, instilando a esto en el curso de 45 minutos, 40 g. de 1-etil-3-beta-metoxietil-3-clorometil-pirrolidina y calentando hasta ebullición durante 10 horas más, con agitación, se obtienen, después de terminada la elaboración, 44 g. de la deseada fenotiazina, que hierve a presión de 0.03 mm. y temperatura de 187-195°C. El clorhidrato de la fenotiazina funde a 173-174°C.; es soluble fácilmente en agua, etanol y cloroformo, y poco en benceno, éter y éter de petróleo.

Ejemplo 13º.

10-[1'-etil-3'-metil-pirrolidil-(3')-metil]-7-3-cloro-

fenotiazina

Por reacción de 34.1 g. de 3-cloro-fenotiazina con 3,4 g. de amida lítica y seguidamente con 23,5 g. de 1-etil-3-metil-3-clorometil-pirrolidina en 200 c.c. de xileno, se obtienen, después de terminada la elaboración, 28 g. de la fenotiazina que hierve a presión de 0,03 mm. y temperatura de 175-180°C. El clorhidrato de la fenotiazina se prepara de la manera ordinaria y funde a 192-195°C.

Ejemplo 14º.

10-[1',3'-dietil-pirrolidil-(3')-metil]-7-3-cloro-fenotiazina



264624 - 3 FEB 6

- Por, reacción de 37 g. de 3-cloro-fenotiazina con 3,7 g. de amida lítica y consecutivamente con 27.9 g. de 1,3-dietil-3-clorometil-pirrolidina en 200 c.c. de xileno absoluto, se obtienen, después de terminada la elaboración, 26 g. de la fenotiazina que
5. hierven a presión de 0.07 mm. y temperatura de 177-183°C. Esta fenotiazina constituye un aceite incoloro que se solidifica al cabo de breve tiempo. Recristalizando en éter de petróleo se obtiene el compuesto incoloro puro, que funde a 77-79°C. El clorhidrato, preparado de la manera ordinaria, funde a 205-207°C.;
10. se disuelve bien en agua y etanol y moderadamente, con calor, en acetona.

Ejemplo 15.

10-[1'-etil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-
fenotiazina

15. 44 g. de clorofenotiazina se calientan hasta ebullición, al mismo tiempo que se turbina, con 4,4 g. de amida lítica en 225 c.c. de benceno absoluto. A esto se instilan en el curso de 45 minutos 35,5 g. de 1-etil-3-n-propil-3-clorometil-pirrolidina. El conjunto se calienta hasta ebullición durante 45 horas, con
20. agitación, y luego se termina la elaboración como se ha descrito detalladamente en los ejemplos 2º y 3º. Se obtienen 27 g. de la nueva fenotiazina, que hierve a presión de 0,1 mm. y temperatura de 175-180°C. La fenotiazina se solidifica después de la destilación y puede entonces recristalizarse en éter de petróleo. Así se obtiene el compuesto puro en forma de cristales incoloros que funden a 79-81°C.
- 25.

El corhidrato de la fenotiazina puede prepararse de la manera usual. Funde, después de recristalización en una mezcla de acetona/etanol/éter, a 191-193°C.

30.

Ejemplo 16.



10-[1'-etil-3'-beta'-metoxietil-pirrolidil-(3')-metil]-3-
cloro-fenotiazina

45 g. de fenotiazina se calientan hasta ebullición durante 5 minutos, agitando por turbinación, con 8,5 g. de amida lítica

5. en 125 c.c. de dioxano absoluto. A esto se añaden, en el curso de una hora, 40 g. de 1-etil-3-beta-metoxietil-3-cloro-metil-pirrolidina en 70 c.c. de dioxano absoluto. A continuación se calienta el todo hasta ebullición durante 12 horas, con agitación. Después del enfriamiento se trata con 50 c.c. de agua y luego

10. se concentra en vacío la mezcla reaccional. El residuo se sacude con agua y éter, se separa la solución etérea y se extrae por tres veces con 75 c.c. cada vez de ácido acético 2-n. Los extractos acuosos reunidos se lavan con éter, luego se tratan con lejía sódica concentrada y se recoge en éter el aceite que se ha

15. separado. La solución etérea se lava con agua, luego se seca y se evapora. El residuo, destilado en alto vacío, da 35 g. de la nueva fenotiazina, que hierve a 0.1 mm. de presión y 204-206°C. de temperatura.

Si se tratan 33,5 g. de la fenotiazina así obtenida, en 400

20. c.c. de éter absoluto, con 38 c.c. de ácido clorhídrico etéreo 3,8-n y se deja reposar el todo durante dos días, se obtienen 33,5 g. de clorhidrato que, después de recristalización en etanol/éter, funde a 206-207°C. El clorhidrato se disuelve poco en agua fría, bien en cloroformo y etanol y muy poco en éter y éter de petróleo.

25.

Ejemplo 17e.

10-[1'-metil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil]-fenotiazina

24.2 g. de cloruro del ácido fenotiazin-10-carboxílico se mezclan, por agitación durante 14 horas y a 120°C. de temperatura del baño de aceite, en 300 c.c. de benceno absoluto, con 32 g.

30.

7 FEB



264624

de 1-metil-3-n-propil-3-hidroxi-metil-pirrolidina. A continuación se deja reposar durante 48 horas y luego se sacude la solución reaccional con agua y ácido acético diluido. La solución ácido-acuosa se alcaliniza con lejía sódica y el aceite que se separa se recoge en benceno. Después de secado el disolvente se evapora sobre K_2CO_3 y el residuo se tritura con un poco de éter de petróleo. Se produce inmediatamente cristalización. Después de recristalización en éter de petróleo se obtienen 25 g. de [1'-metil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil]-éster del ácido fenotiazin-10-carboxílico, que funde a 86-87°C.

5.
10.

5 g. del éster así obtenido se calientan a 240-250°C, en un matraz de vidrio hasta que se termina la disociación de CO_2 (6 a 8 horas). Después de reposar durante la noche, la substancia cristalizada se recristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 3 g. de la deseada fenotiazina, de punto de fusión 97-98°C., que en todas sus propiedades concuerda con el derivado obtenido según el Ejemplo 4.

15.

Ejemplo 18.

10-[1'-metil-3'-beta'-metoxietil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-fenotiazina

20.

46 g. de 3-clorofenotiazina se hierven con agitación, durante 5 minutos, con 8,8 g. de amida lítica en 125 c.c. de dioxano absoluto. Se añade luego gota a gota, en el curso de 45 minutos, una solución de 39 g. de 1-metil-3-beta-metoxietil-3-cloro-metil-pirrolidina en 70 c.c. de dioxano. El conjunto se calienta hasta ebullición durante 12 horas, agitando. Después del enfriamiento se trata con 75 c.c. de agua y se concentra en vacío la mezcla reaccional. El residuo se sacude con éter, se separa la capa etérea y se extrae 4 veces con 75 c.c. cada vez de ácido acético 2-n. Los extractos ácido-acuosos se lavan con éter, luego se alcalinizan

25.

30.

233024

3 FEB



con lejía sódica y el aceite que se separa se recoge en éter. La solución etérea se evapora después del secado y el residuo se destila en vacío. Se obtienen 41 g. de la fenotiazina antes mencionada, que hierve a 0.05 mm. de presión y 198-204°C. de temperatura.

- 5. La fenotiazina así purificada constituye un aceite incoloro que pronto se solidifica en forma cristalina. Recristalizada en éter de petróleo funde a 89-91°C. El clorhidrato de la fenotiazina funde a 223-225°C; se disuelve fácilmente en agua caliente y etanol caliente y bien en cloroformo frío. siendo insoluble en éter y éter de petróleo.

Ejemplo 19º.

10-1'-metil-3'-n-propil-pirrolidil-(3')-metil/-fenotiazina

- 15. Se colocan en un aparato agitador 14,15 g. de 1-metil-3-n-propil-3-hidroximetil-pirrolidina en 30 c.c. de piridina absoluta. A esta solución se instila en el curso de 20 minutos, con agitación y enfriamiento de -20 a -30°C., una solución de 20,6 g. de cloruro del ácido p-toluen-sulfónico en 30 c.c. de piridina absoluta. A continuación se agita durante media hora a temperatura de -20 a -30°C. y luego se deja que la temperatura se remonte lentamente hasta 0°C. Se prosigue la agitación durante 2 horas, a 0-5°C., y luego 4 horas más a temperatura ambiente; se separa la piridina por destilación a la temperatura más baja posible y el residuo se vierte sobre hielo. Se da a la solución acuosa punto de acidez congo con ácido clorhídrico y luego se la sacude con 200 c.c. de éter. Se alcaliniza la solución acuosa a fenolftaleína y el aceite que se separa se recoge en éter. La solución etérea se lava por tres veces con 150 c.c. de agua y luego se seca sobre K₂CO₃. Luego se separa el éter por destilación y el residuo, que constituye el éter tosílico, se emplea subsiguientemente sin ulterior purificación. El picrato del éter tosílico se
- 20.
- 25.
- 30.

501324 FEB.



puede preparar en isopropanol; funde a 151,5-152,5°C.

- En un aparato agitador se colocan 18,1 g. de fenotiazina en 25 c.c. de piridina absoluta. Se expulsa el aire mediante nitrógeno. Se agregan luego 1,77 g. de amida lítica y se calienta a 90°C., con agitación y en atmósfera de nitrógeno. La amida lítica entra en solución con desprendimiento de amoníaco. Se agita durante 10 minutos a 95-105°C, y seguidamente 20 minutos más a 125-133°C. Seguidamente se enfría a 20°C. y se instila, en el curso de 10 minutos y con agitación, el éster tosílico, disuelto en 25 c.c. de piridina absoluta. Luego se calienta a 90°C. con lo que se inicia la condensación con desarrollo de calor. Una vez terminada la reacción se calienta durante 15 minutos más, hasta ebullición, y luego se enfría a 20°C. Se vierte sobre hielo la preparación y luego se la acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado untuoso que se deposita se separa de la fase acuosa y se disuelve en 50 c.c. de ácido acético glacial. Se diluye en 150 c.c. de agua y luego se separa por succión (se obtienen así 8 g. de fenotiazina inalterada). Se alcaliniza el filtrado y luego se le extrae con éter. La solución etérea se lava dos veces con agua, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y se evapora. Se obtienen 17,5 g. de la substancia del título. Esta se presenta al principio como aceite, pero al cabo de algún tiempo cristaliza. Después de recrystalizar en éter de petróleo se obtiene la fenotiazina pura, que funde a 97-98°C. En todas sus propiedades concuerda con la fenotiazina obtenida según el ejemplo 4º.

Ejemplo 20º.

10-[1'-metil-3'-beta'-metilmercaptoetil-pirrolidil-(3')-

Metil7-fenotiazina

- 19 g. de 1-metil-3-beta-metilmercaptoetil-3-hidroximetil-pirrolidina se transforman en el éster p-tosílico con 24 g. de

264624

3 FEB.



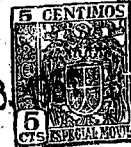
sulfocloruro de p-tolueno en 70 c.c. de piridina absoluta. (Modo operatorio y elaboración final tal como se describe en el ejemplo 19^o). El rendimiento es de 26 g. El éster tosílico así obtenido funde, después de recristalización en éter de petróleo, a 44-47°C.

19,3 g. de fenotiazina se transforman en la sal lítica con 1,9 g. de amida lítica en 30 c.c. de piridina absoluta. A esto se añaden 25 g. del éster tosílico antes obtenido en 25 c.c. de piridina absoluta y se calienta el todo a 100°C. con lo que se inicia la reacción de condensación acompañada de calentamiento espontáneo. Después de declinar la reacción se calienta durante 15 minutos más hasta ebullición, y luego se enfría a 20°C. Se trata el todo con agua y luego se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se secude bien con éter y agua y la solución etérea se separa y se lava con agua. A continuación se extrae la solución etérea por 6 veces con 50 c.c. de ácido acético 2-n y los extractos acuosos reunidos se alcalinizan con lejía sódica concentrada. El aceite que se separa se recoge en éter y el éter se seca y se evapora. El residuo, destilado en alto vacío, da 10 g.

de fenotiazina que hierve a 0,08 mm. de presión y 203-207°C. de temperatura. El clorhidrato de la nueva fenotiazina, preparado por medio de ácido clorhídrico etéreo, funde, después de recristalización en etanol/absoluta/éter absoluto, a 174-175°C.

De la misma manera que antes se ha descrito, se obtendrá a la 10- $\left[1'$ -metil-3'-beta'-metilmercaptoetil-pirrolidil-(3')-metil]-3-cloro-fenotiazina, que hierve a 0,05 mm. de presión y 205-208°C. de temperatura y cuyo clorhidrato funde a 163-164°C.

3 FEB

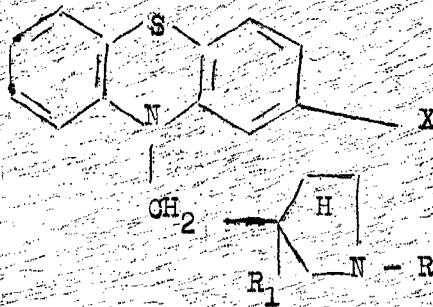


N O T A

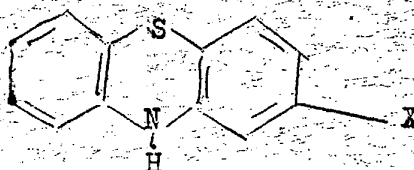
264624

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a la prioridad de las solicitudes de patente suizas Nº 1315/60, depositada el 5 de Febrero de 1960, y Nº 9750/60, depositada el 29 de Agosto de 1960, ambas respondiendo al principio de unidad de invención, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados aza y de sus sales, cuyos derivados fenotiazínicos obedecen a la fórmula general



en que X significa hidrógeno o cloro; R₁ significa metilo, etilo, propilo, metoxietilo o metilmercaptoetilo; y R₂ significa metilo o etilo, así como sales de adición de ácido y sales cuaternarias de tales fenotiazinas, caracterizado porque: a) se hace reaccionar un derivado fenotiazínico de la fórmula



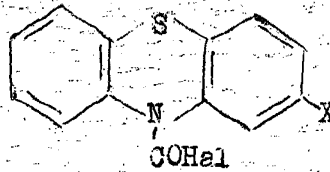
o una sal N-metálica del mismo, con un éster reaccionable de una 3-hidroximetil-pirrolidina, o bien b) se hace reaccionar

5 FEB.



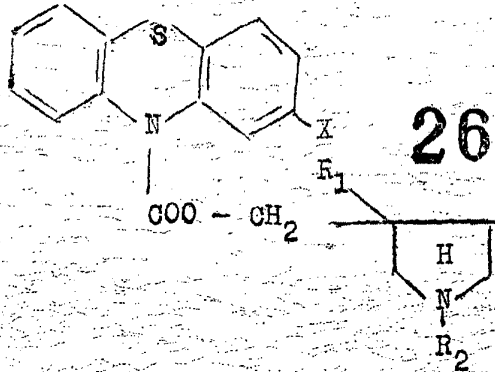
una 3-hidroximetil-pirrolidina con un haluro de ácido fenotiazin-10-carboxílico de la fórmula

5.



y calentar el éster obtenido, de la fórmula

10.



264624

15.

eventualmente en forma de una sal, hasta el final de la disociación de CO₂, y por transformar el derivado fenotiazínico de la fórmula primera, antes indicada, así obtenido, si se desea, en una sal de adición de ácido o una sal cuaternaria.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados aza y de sus sales.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 3 de Febrero de 1961.

CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft.

p. a.

JAIMÉ IBERN MIRALLES
P.P.