



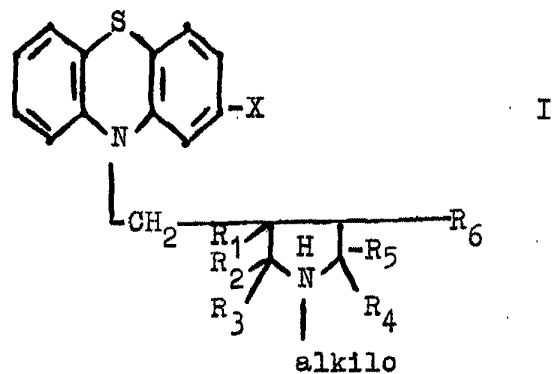
282086

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS POLIALKILPIRROLIDIL-
METIL-FENOTIAZINA", a favor de la firma suiza CILAC CHEMIE
Aktiengesellschaft, domiciliada en SCHAFFHAUSEN (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas polialkilpirrolidil-
metil-fenotiazinas de la fórmula general



10.

en la que

X representa hidrógeno o halógeno, en particular



282086

cloro,

"alkilo" representa un radical de alkilo inferior, en particular metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,

5. R_1 representa hidrógeno o alkilo inferior, y uno por lo menos de los radicales

R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 significa un grupo alkilo inferior, mientras el número total de carbonos de los radicales de la pirrolidina no debe ser mayor de 7.

10. Los nuevos derivados de fenotiazina de la fórmula I y sus sales son anrihistamínicos, neuropléjidos, bloqueadores de los ganglios, potenciadores de las sustancias de acción analgésica e hipnótica y pueden emplearse para amortiguar diversas funciones vitales. Poseen además acción antiflogística y antipirética.

15. En la patente alemana nº 1.049.382, a favor del peticionario, se han descrito 10- $\overline{1}$ '-alkil-pirrolidil-3'-metil- $\overline{7}$ -fenotiazinas. La 10- $\overline{1}$ '-metil-pirrolidil-3'-metil- $\overline{7}$ -fenotiazina se ha introducido en la farmacopea de los Estados Unidos con la designación general de "Methdilazin" (compuesto A) y ha dado buenos resultados como antialérgico de acción psicótropa prácticamente nula.

20. Ahora se ha descubierto que introduciendo radicales alkilo en el miembro pirrolidílico de estos compuestos se consigue acción más intensa sobre los reguladores centrales, mientras la tolerancia sigue siendo fundamentalmente la misma.

25. Así, por ejemplo, se ensayó el compuesto a) comparándolo con la 10- $\overline{1,2}$ -dimetil-pirrolidil-3-metil- $\overline{7}$ -fenotiazina (compuesto B) respecto al antagonismo a la tremorina. Se hallaron
30. los resultados siguientes:



<u>Toxicidad</u>	<u>Compuesto A</u>	<u>Compuesto B</u>
Ratón, por vía intravenosa	33,5 mg/kg	29,6 mg/kg

Acción contra la tremorina

Ratón, 30 mg/kg de tremorina, por vía intraperitoneal

Administración de la sustancia, 30 minutos antes de administrar la tremorina

5.

	Tiempo transcurrido desde la administración de la tremorina	Control		Compuesto A 3,35 mg/kg por vía intraperitoneal		Compuesto B 2,96 mg/kg por vía intraperitoneal	
		Tr	Hh	Tr	Hh	Tr	Hh
10.	10 min.	10/10	2/10	0/10		0/10	0/10
15.	20 min.	10/10	4/10	0/10	Lesiones tóxicas	0/10	0/10
	45 min.	10/10	8/10	0/10		0/10	0/10
	60 min.	10/10	10/10	1/10		0/10	0/10
20.	120 min.	10/10	9/10	0/10	5/10	0/10	0/10
	180 min.	10/10		1/10	9/10	0/10	0/10
25.	12 horas	2/10	7/10 1 muerte	1/10	8/10	0/10	0/10

Signos: Tr = temblor
Hh = secreción sudoral aumentada (hiperhidrosis)

8/10 = 8 de 10 animales muestran síntomas

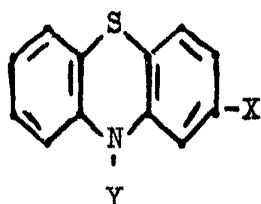


282086

El compuesto A evita prácticamente el temblor pero no la secreción sudoral aumentada. El compuesto B reprime en todos los aspectos la acción de la tremorina, hasta en dosificación inferior a la del compuesto A.

5. Los nuevos derivados de fenotiazina pueden obtenerse, de manera ya de sí conocida, por reacción de un compuesto de la fórmula

10.

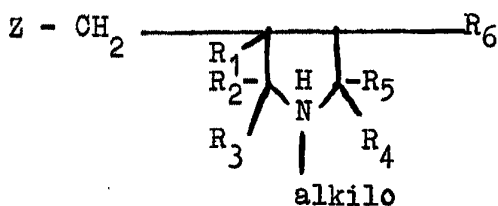


II

15.

con un compuesto de la fórmula

20.



III

(en las fórmulas II y III, Y y Z representan radicales reactivos fáciles de disociar).

25.

Según el procedimiento, se puede actuar, por ejemplo, haciendo reaccionar una fenotiazina de la fórmula II (en la que Y = H) con un éster reactivo de un pirrolidilmetanol de la fórmula III, por ejemplo un éster de un ácido



2 8 2 0 8 6

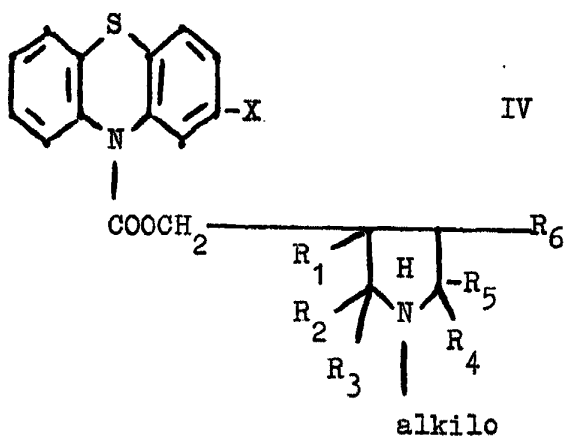
halogenhídrico (Z = halógeno) o un éster de ácido alquil-sulfónico o arilsulfónico, como un mesilato o tosilato (Z = CH₃-SO₂O- o CH₃-C₆H₄SO₂O-).

5. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente o diluyente como el benceno, el tolueno, el cumol o el dioxano y en presencia de un agente de condensación, como por ejemplo una amida alcalina, un óxido alcalino o un hidruro alcalino. También se puede formar previamente una sal metálica de la fenotiazina de la fórmula II
10. y hacer reaccionar luego esta sal con un éster reactivo de un pirrolidilmetanol de la fórmula III. Asimismo es posible, como se comprende, formar previamente una sal N-magnésilica de la fenotiazina, con ayuda por ejemplo
15. de haluros alquilmagnésicos, y hacer reaccionar esta sal N-magnésilica con un éster reactivo de un pirrolidilmetanol de la fórmula III. Sumamente reactiva ha demostrado ser la sal lítica de la fenotiazina. Esta puede prepararse con ayuda de amida lítica. Un modo favorable de operación
20. consiste en hacer reaccionar la sal lítica de una fenotiazina de la fórmula II, en piridina, con un éster tosílico de un pirrolidilmetanol de la fórmula III.

25. Otra posibilidad de actuación consiste en hacer reaccionar un haluro fenotiazinil-10-carboxílico de la fórmula II (Y = -CO-halógeno) con un pirrolidilmetanol de la fórmula III (Z = -OH) para formar un éster de la fórmula



2 8 2 6 8 6



y calentar este éster, eventualmente en forma de sal, hasta que se termina la disociación del CO_2 .

5. Se llega también al éster de la fórmula IV si se hace reaccionar una fenotiazina de la fórmula II con un éster halogencarboxílico de un pirrolidilmetanol de la fórmula III ($Z = -\text{OCO-halógeno}$); estos ésteres halogencarboxílicos se obtienen por reacción de un carbinol de la fórmula III ($Z = -\text{OH}$) con fosgeno.

10. Las polialkilpirrolidilmetil-fenotiazinas de la fórmula I así obtenidas se aíslan ventajosamente en forma de sus sales. Para la formación de las sales entran en consideración los ácidos inorgánicos y orgánicos que poseen un anión inerte fisiológicamente. En concepto de ácidos inorgánicos pueden emplearse: los ácidos halogenhídricos, como el ácido clorhídrico o el bromhídrico; el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, etc. En concepto de ácidos orgánicos pueden emplearse: el ácido cítrico, el ácido dioximaleico, el ácido láctico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido succínico, el ácido salicílico, el ácido p-aminosalicílico, el ácido fumárico, el ácido maleico, etc.

15.

20.

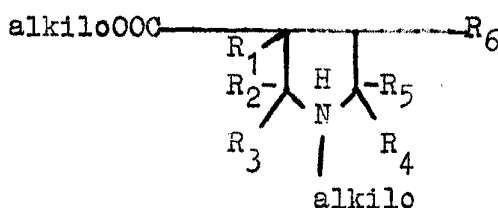
282080

3 1



Los pirrolidilcarbinoles de la fórmula III son nuevos; pueden obtenerse por reducción de los correspondientes ésteres ácidos de la fórmula

5.



V

10.

Como agentes reductores se eligen de preferencia el LiAlH_4 , el NaBH_4 o hidrógeno y catalizadores de óxido cuprocromico.

15.

Los ésteres pirrolidincarboxílicos de la fórmula V son en principio conocidos. Se obtienen a partir de los correspondientes ésteres pirrolcarboxílicos o de los correspondientes ésteres pirrolincarboxílicos, que están descritos en la bibliografía. La transformación de los ésteres pirrolcarboxílicos o pirrolincarboxílicos en los correspondientes ésteres pirrolidincarboxílicos se efectúa, por lo general, con ayuda de catalizadores de rodio e hidrógeno, a presiones de 50 a 150 atmósferas y a temperaturas de 20 a 150°C.

20.

Los ésteres 1,2,2,6,6-pentaalkilpirrolidin-3-carboxílicos se preparan según el esquema siguiente: se dibromura en posición 3,5 la 2,2,6,6-tetraalkil-4-piperidona, y el producto dibromado se somete a la transposición intramolecular de Favorsky con ayuda de NaOCH_3 o NaOC_2H_5 . Se obtiene así un éster metílico o etílico de ácido 2,2,5,5-tetraalkil-pirrolincarboxílico.

25.

30.

Este se transforma con catalizador de rodio y H_2 , tal como se ha



282086

indicado antes, en el correspondiente éster pirrolidincarboxílico y luego se alkila con ayuda de un yoduro de alkilo.

Otros detalles referentes a la preparación de los pirrolidilcarbinoles de la fórmula III pueden verse en la parte experimental.

5.

E J E M P L O 1.

Se suspenden en 115 cc de piridina absoluta 112 g de fenotiazina y se añaden a ello 10,4 g de amida lítica.

10.

Se calienta al conjunto a 100-110°C durante 2 horas y luego se instilan, agitando, 99,4 g de éster 1,2-dimetil-pirrolidil-3-hidroximetil-tosílico. La reacción se inicia espontáneamente y no hay necesidad de seguir calentando.

15.

Al cabo de 1½ a 2 horas está terminada la reacción. Se deja reposar durante la noche y se mezcla después con 130 cc de agua y 130 cc de lejía sódica concentrada. Se extrae todo ello con éter por tres veces y los extractos etéreos combinados se evaporan en baño maría. Se disuelve el residuo en ácido acético diluido y éter, se separa la capa

20.

acidoacuosa, se extrae con benceno y luego se alcaliniza con lejía sódica. Se recoge en éter el aceite segregado y se seca y evapora el éter. El residuo se destila en

25.

alto vacío. Se obtienen así 75,9 g de 10- γ 1',2'-dimetil-pirrolidil-(3')-metil γ -fenotiazina, que hierve a 171-178°C bajo presión de 0,006 mm. A partir de la base puede prepararse, en isopropanol, el clorhidrato, que funde a 237°C.

30.

En 100 cc de etanol absoluto se disuelven 15,5 g de 10- γ 1',2'-dimetil-pirrolidil-(3')-metil γ -fenotiazina. A esta solución se añaden 5,8 g de ácido fumárico.



282086

El conjunto se hierve brevemente y se mezcla con 200 cc de acetona y 200 cc de éter absoluto. Después de enfriar, se separa por succión el precipitado, y la sal así obtenida, (19 g) se vuelve a recristalizar en isopropanol/éter (1:1).

5. Se obtienen así 15 g del hidrofumarato, que funde a 190-192°C con descomposición.

E J E M P L O 2.

10. En un matraz de agitación se disuelven en 50 cc de piridina absoluta 49,5 g de 3-clorofenotiazina. Se expulsa el aire mediante nitrógeno y luego se agregan, agitando, 4,9 g de amida lítica. Se calienta el conjunto a 140°C hasta que termina el desprendimiento de amoniaco. Al cabo de una hora, se instilan despacio 50 g de éster tosílico de 1,2-dimetil-3-hidroximetilpirrolidina. La
15. reacción transcurre en forma exotérmica. Al cabo de dos horas de agitación a 120-130°C, se enfría y se mezcla con 165 cc de agua y 35 cc de lejía sódica al 50%. El aceite segregado se recoge en éter, se concentra la solución etérea y se exime el residuo, en vacío, de la poca
20. piridina restante. El tratamiento final se efectúa como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen así 34,7 g, o sea el 57% de la teoría, de 10 $\frac{1}{2}$,2'-dimetilpirrolidil-(3')-metil-3-clorofenotiazina. La nueva fenotiazina hierve a 195°C, bajo presión de 0,008 mm de Hg, o a 171°C, bajo presión de 0,005 mm. El clorhidrato puede prepararse
25. en metilisobutilcetona con ayuda de ácido clorhídrico etéreo. Después de la recristalización en etanol absoluto/éter, el clorhidrato funde a 201-203°C.

E J E M P L O 3.

30. Procediendo igual que en los ejemplos anterior-



282086

- res, se obtiene la sal lítica a partir de 51,5 g de fenotiazina y 4,8 g de amida lítica en 60 cc de piridina absoluta. A la solución, enfriada hasta 100°C, se añaden con agitación vigorosa 51,4 g de éster tosílico de la
5. 1,2,3-trimetil-3-hidroximetil-pirrolidina, de modo que la reacción se desarrolle con ligero calentamiento espontáneo. Al cabo de dos horas se vuelve a calentar durante unas 2 a 3 horas a 118-123°C. El tratamiento ulterior procede tal como se ha expuesto en el ejemplo 1. Se
10. obtienen 24 g, o sea el 43% de la teoría, de 10- γ 1',2',3'-trimetil-pirrolidil-3'-metil γ -fenotiazina, que puede destilarse en alto vacío (punto de ebullición, 180-181°C/0,006). La nueva fenotiazina, que al principio pasa en forma de aceite, se solidifica sin embargo al cabo de breve tiempo,
15. aún sin depuración previa, formando cristales que pueden recristalizarse del éter de petróleo o del isopropanol; después de esta depuración, la sustancia funde a 116-118°C. El clorhidrato de la base se prepara en isopropanol con ayuda de ácido clorhídrico etéreo; recristalizado en metanol/éter,
20. funde a 281-282°C, con descomposición.

Procediendo como se ha descrito en los ejemplos 1, 2 y 3, puede obtenerse además el derivado de fenotiazina siguiente:

25. - 10- γ 1',2',3'-trimetilpirrolidil-(3')-metil γ -3-cloro-fenotiazina, de punto de ebullición 189-191°C a 0,006 mm.

Los 1,2-dimetilpirrolidil-3-carbinoles o 1,2,3-trimetilpirrolidil-3-carbinoles empleados como productos intermedios pueden prepararse de la manera siguiente:

30.



282086

10. a) Se disuelven en 300 cc de metanol absoluto 25,3 g de sodio. A esta solución se añaden, a unos 50°C, 151 g de éster metílico del ácido acetoacético y 300 cc de xileno absoluto. Agitando, se separan entonces por destilación, en el refrigerador descendente, 300 cc de metanol con lo que cristaliza despacio la sal sódica del éster acetoacético. A continuación se agregan, a 75°C, 184 g de cloruro N-bencil-N-metil-aminoetilico. El conjunto se calienta luego durante 5 horas a temperatura de ebullición, mientras se agita. Seguidamente se destila el metanol restante y se mezcla el residuo con hielo y con 100-150 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa la solución acuosa y se la alcaliniza a punto de fenolftaleína con solución fría de K_2CO_3 . El aceite segregado se recoge en éter y la solución etérea se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 170 g de éster metílico del ácido alfa-(N-bencil-N-metilaminoetil)-acetoacético, que hierve a 131°C a presión de 0,05 mm. De la misma manera se obtiene el éster etílico del ácido
15. alfa-metil-alfa-(N-bencil-N-metilaminoetil)-acetoacético a partir del éster etílico del ácido Na-alfa-metilacetoacético y del cloruro N-bencil-N-metil-aminoetilico, con un rendimiento del 60% aproximadamente (punto de ebullición 0,015 mm: 123°).
20. b) 53 g del éster acetoacético substituído obtenido según a) se hidrogenan en 55 cc de etanol absoluto y en presencia de 5 g de carbón paladiado al 5% utilizando un matraz sacudidor o agitador. La absorción de hidrógeno se termina en el curso de 3 a 4 horas. Mediante ligero calen-
25. 30.



2 8 2 0 8 6

tamiento puede acelerarse notablemente la hidrogenación.

Se extrae por succión el catalizador y se exime el filtrado del alcohol y del tolueno que se ha formado. A continuación se destila el residuo en vacío. Se obtienen así 25 a 26 g

5. de éster metílico del ácido 1,2-dimetilpirrolidin-3-carboxílico. El nuevo éster hierve a 68-70°C bajo presión de 11-12 mm de Hg. Si el éster así obtenido se calienta en agua durante 2 a 3 horas a temperatura de ebullición, se obtiene el ácido libre, que funde a 123-124°C. Exactamente

10. de la misma manera se obtiene el éster etílico del ácido 1,2,3-trimetil-pirrolidin-3-carboxílico, con un rendimiento del 53% (punto de ebullición a 11,5 mm: 90°C).

c) En un matraz agitador se depositan 90 cc de tetrahidrofurano absoluto y 170 cc de dioxano absoluto.

15. A ello se agregan, en pequeñas porciones, 35 g de H₂NH₂. A la suspensión así obtenida se instilan, agitandó y enfriando con hielo, en el curso de media hora, 71 g del éster obtenido según b), disueltos en 80 cc de dioxano absoluto. Al remitir la reacción, se agita todavía durante 20. 2 horas a temperatura ambiente y luego durante 3 horas más a 75-80°C. Después del enfriamiento, se instila agua y a continuación 40 cc de lejía sódica concentrada, todavía.

25. Se filtra entonces y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico. Seguidamente se evapora hasta un volumen de 100 cc, se mezcla con K₂CO₃, mientras se enfria por medio de hielo, y luego todavía con lejía potásica al 50%, con lo que se segrega un aceite. Este se recoge en éter y la solución etérea se somete al tratamiento final ordinario. Por destilación en vacío se obtienen 49 g de 1,2-dimetil-30. 3-hidroximetil-pirrolidina. El nuevo pirrolidilcarbinol así



282086

obtenido se disuelve con facilidad en el agua y en los disolventes orgánicos y hierve a 76-78°C bajo presión de 11 mm de Hg.

5. De la misma manera se obtiene la 1,2,3-trimetil-3-hidroximetil-pirrolidina, con un rendimiento del 70% (punto de ebullición a 11 mm: 76°C).

10. d) A una solución de 49 g del pirrolidilcarbinol obtenido según c) y de 45,6 g de trietilamina en 75 cc de cloroformo, se instilan, agitando y enfriando, 79 g de sulfocloruro de p-tolueno, disueltos en 75 cc de cloroformo absoluto. Se deja que la preparación vuelva despacio a la temperatura ambiente y luego se aumenta la temperatura hasta 30°C. Al cabo de 2 horas, se agregan 100 cc de agua destilada y seguidamente se mezcla con 650 cc de éter. Se separa la capa acuosa y se extrae la capa orgánica, por dos veces todavía, con ácido acético diluido. Se alcalinizan, mientras se enfría bien, las capas acuosas combinadas y se extrae con éter el éster tosílico. La solución etérea se seca con potasa y luego se elimina el éter a 25-30°C. El residuo constituye el éster tosílico de la 1,2-dimetil-3-hidroximetil-pirrolidina. De la misma manera se obtiene el éster p-tosílico de la 1,2,3-trimetil-3-hidroximetil-pirrolidina, con un rendimiento del 96%. Este se utiliza para la reacción sin ninguna otra modificación.

15.

20.

25.

El 1,2-dimetil-pirrolidín-3-carbinol puede obtenerse también de la manera siguiente:

30. Ester etílico del ácido 2-metil-pirrol-3-carboxílico (E. Benary, B. 44, 495, 1911) se transforma, con



282086

5. CH_3J , en el éster etílico del ácido 1,2-dimetil-pirrol-3-carboxílico y este último se convierte, con catalizador de rodio e hidrógeno, en el éster etílico del ácido 1,2-dimetil-pirrolidin-3-carboxílico; la reducción consecutiva se efectúa por medio de LiAlH_4 .

E J E M P L O 4.

10. Por medio de 4,9 g de amida lítica y procediendo tal como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2, se transforman en la sal lítica 53,3 g de fenotiazina. A la solución de la sal lítica en piridina se instilan, a temperatura de 110 a 115°C, 53 g del éster tosílico del 1,2,5-trimetil-pirrolidil-3-carbinol. El tratamiento final se realiza tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 48,7 g, o sea el 84% de la teoría, de 10-(1',2',5'-trimetil-pirrolidil)-(3')-metil-7-fenotiazina. De la base puede prepararse en isopropanol, con ayuda de ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato. Este, después de recristalizado en etanol absoluto/ciclohexano, funde a 237-239°C. El clorhidrato debe secarse con mucho cuidado, porque retiene con tenacidad etanol como disolvente de los cristales.

15.

20.

E J E M P L O 5.

25. 41,7 g de 3-clorofenotiazina se transforman de la manera ordinaria, en 60 cc de piridina y con ayuda de 4,9 g de amida lítica, en la sal lítica. A esta se instilan, a temperatura de 110°C, 53 g de éster tosílico de 1,2,5-trimetil-pirrolidil-3-carbinol. El conjunto se agita luego durante 70 minutos a 120-125°C. El tratamiento final se realiza de la manera que se ha descrito detalladamente



3 1 0

282086

en el ejemplo 1. Se obtienen 41,3 g, o sea el 64% de la teoría, de 10-(1',2',5'-trimetil-pirrolidil-(3')-metil-7-3-clorofenotiazina. Esta hierve a 195-203°C bajo presión de 0,033 mm de Hg. El clorhidrato de la base puede prepararse en isopropanol con ayuda de ácido clorhídrico etéreo. Después de la recristalización en etanol absoluto/ciclohexano, funde a 165°C.

- 5.
- El 1,2,5-trimetil-pirrolidil-3-carbinol requerido para preparar los derivados de fenotiazina descritos en los ejemplos 3 y 4 puede prepararse así:

- 15.
- Con ayuda de un catalizador de rodio/aluminio al 5% y actuando a temperatura de unos 150°C y con una presión de hidrógeno de unas 100 atmósferas, se hidrogena éster etílico del ácido 1,2,5-trimetil-pirrol-3-carboxílico (G. Korschun, C 1903, II, 1281). El éster etílico de ácido 1,2,5-trimetil-pirrolidil-3-carboxílico obtenido (punto de ebullición, 100°C/12 mm) se reduce en tetrahydrofurano con ayuda de LiAlH_4 . Se obtiene el 1,2,5-trimetil-pirrolidil-3-carbinol con un rendimiento del 90% de la teoría. El nuevo carbinol hierve a 107°C bajo presión de 12,5 mm de Hg. A partir de este carbinol se prepara, de la manera ya descrita, el éster p-tosílico.
- 20.

E J E M P L O 6.

- 25.
- Se disuelven en 55 cc de cloroformo, 34,2 g de 1,2,2,5,5-pentametil-3-hidroximetil-pirrolidina y 24,3 g de trietilamina. A esta solución se instilan, agitando y enfriando, 41,9 g de cloruro p-toluensulfónico en 40 cc de cloroformo. Al cabo de 2 horas se calienta la prepara-



2 8 2 6 8 6

ción a 45-50°C y se agita durante 2 horas todavía. Después del enfriamiento, se acaba tal como se ha expuesto en el ejemplo 3, apartado b). El éster tosílico así obtenido funde a 35°C.

5. En 55 cc de piridina absoluta y con ayuda de 5,01 g de amida lítica se transforman de manera ordinaria en la sal lítica 54,3 g de fenotiazina. A continuación se deja enfriar hasta 108-110°C y se instila una solución de 59 g del éster tosílico obtenido según el párrafo anterior
10. en 50 cc de piridina. La reacción es exotérmica. Después de 3 horas de agitación a 110-120°C, se procede al tratamiento final como en los ejemplos anteriores. Por destilación en vacío se obtienen 44 g de 10- γ 1',2',2',5',5'-pentametil-pirrolidil-3'-metil- γ -fenotiazina (punto de ebullición, 170-183°C a presión de 0,004-0,007 mm). La nueva fenotiazina,
15. que en la destilación pasa al principio en forma de aceite, se solidifica al cabo de breve tiempo en forma de cristales casi incoloros, que, recristalizados en isopropanol, funden a 76-78°C.
20. De la base se obtiene, en solución de isopropanol y con ayuda de ácido fumárico, el fumarato, que funde a 220-222°C con descomposición.
25. De la misma manera se obtienen, a partir de 49,5 g de 3-clorofenotiazina, 4,9 g de amida lítica y 62 g de tosilato de 1,2,2,5,5-pentametil-3-hidroximetil-pirrolidina en 75 cc de piridina absoluta, 29 g de 10- γ 1',2',2',5',5'-pentametil-pirrolidil-3'-metil- γ -3-cloro-fenotiazina, que hierve a 188-192°C con presión de 0,005 mm.



La 1,2,2,5,5-pentametil-3-hidroximetil-pirrolidina empleada en los ejemplos 6 y 7 se prepara de la manera siguiente:

Procediendo según las indicaciones de Pauly y

5. Hultenschmidt (Ber. 36, pág. 3361) se prepara éster metílico del ácido 1,2,2,5,5-pentametil-pirrolidin-3-carboxílico. Este éster se reduce con ayuda de LiAlH_4 por el método siguiente:

10. A una suspensión de 34,2 g de LiAlH_4 en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto y 130 cc de dioxano absoluto se instilan 89 g del éster, disueltos en 60 cc de dioxano absoluto. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calienta hasta 70°C en el curso de 45 minutos. El conjunto se agita a $70-80^\circ\text{C}$ durante $3\frac{1}{2}$ horas todavía y
15. luego se somete al tratamiento final corriente. Después de éste se obtienen 74,9 g de 1,2,2,5,5-pentametil-3-hidroximetil-pirrolidina, que hierve a $106-108^\circ\text{C}$ con presión de 11 mm de Hg. El nuevo alcohol se solidifica alrededor de los 30°C . En agua fría es soluble en la proporción aproximada de 1:50; la solución acuosa saturada se enturbia cuando
20. se la calienta.

De igual manera que en los ejemplos precedentes, pueden obtenerse también los compuestos fenotiazínicos siguientes:

25. - 10- \int 1',4'-dimetil-pirrolidil-3'-metil \int -fenotiazina, de punto de ebullición $175-177^\circ\text{C}$ con presión de 0,006 mm.
- 10- \int 1',5'-dimetil-pirrolidil-3'-metil \int -fenotiazina, de punto de ebullición $177-179^\circ\text{C}$ con presión de 0,007 mm.



2 8 2 6 8 6

- 10- \angle 1',4',5'-trimetil-pirrolidil-3'-metil7-fenotiazina,
de punto de ebullición 182-183°C con presión de 0,006 mm.
- 10- \angle 1',2',4'-trimetil-pirrolidil-3'-metil7-fenotiazina,
de punto de ebullición 180-184°C con presión de 0,005 mm.
- 5. - 10- \angle 1',2',4',5'-tetrametil-pirrolidil-3'-metil7-fenotiazina,
de punto de ebullición 195-196°C con presión de
0,007 mm.

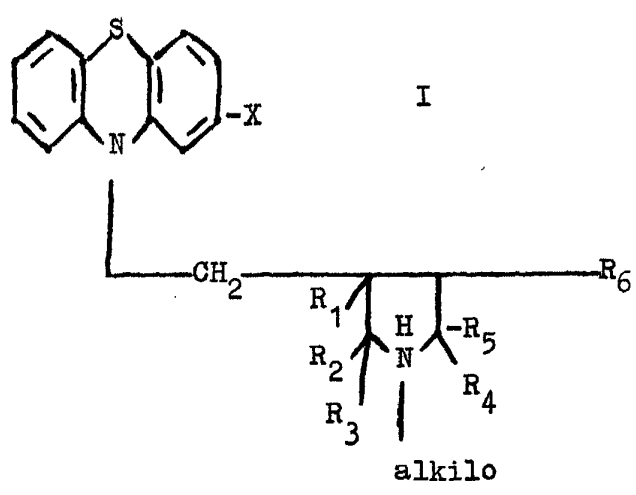


282086

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza número 12 716/61 del 2 de Noviembre de 1961.

- 1. Procedimiento para preparar nuevas polialkilpirrolidilmetil-fenotiazinas de la fórmula general

10.



15.

en la que

- X significa hidrógeno o halógeno, en particular cloro,
- "alkilo" significa un radical alkilo inferior, en particular metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,

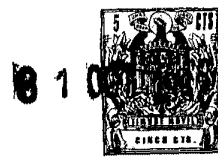
R₁ representa hidrógeno o alkilo inferior, y uno por lo menos de los radicales

- R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ significa un grupo alkilo inferior, mientras que el número total de carbonos de los radicales de la pirrolidina no debe ser mayor de 7,

25.

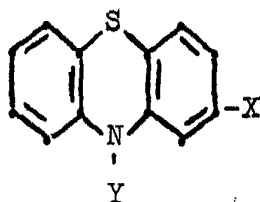
así como sus sales de adición de ácido, caracterizado por

-20-282086



el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5.

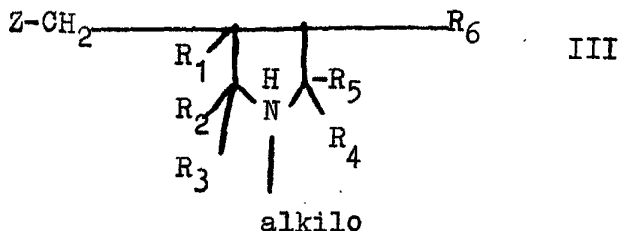


II

10.

con un compuesto de la fórmula

21.



III

20.

significando Y y Z, en estas dos fórmulas, radicales reactivos fáciles de disociar.

25.

2., Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una fenotiazina de la fórmula II, o una sal de ella, con un éster reactivo de un pirrolidinmetanol de la fórmula III.

30.

3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un haluro fenotiazinil-10-carboxílico con un



282086

pirrolidinmetanol de la fórmula III, y el éster obtenido, o una sal de éste, se calienta hasta que termina el desprendimiento de anhídrido carbónico.

5. 4. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un éster halogencarboxílico de un pirrolidinmetanol de la fórmula III con una fenotiazina de la fórmula II, y el éster obtenido, o una sal de éste, se calienta hasta que termina el desprendimiento de anhídrido carbónico.

10. 5. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que las fenotiazinas de la fórmula I obtenidas se transforman, si se desea, en sus sales de adición de ácido.

15. 6. Procedimiento para preparar nuevas polialkilpirrolidilmetil-fenotiazinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 31 OCT. 1962

CILAC CHEMIE Aktiengesellschaft

20.

p.a.

JATNE ISEPN MIRALLES

P. P.