

209925

23 JUN.



209925

PATENTE DE INTRODUCCION

SC. 936, 949, 972, 975 y 1007.

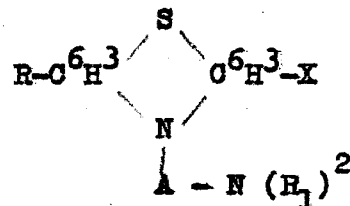
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenotiacina".

Solicitante : SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE POULENC,
entidad francesa, residente en 21 rue
Jean-Goujon, PARIS, Francia.

La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenotiacina que responden a la fórmula general:



5. en la que R representa un átomo de hidrógeno, de cloro

209925

23

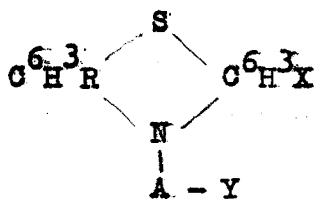
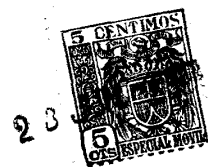


e de bromo o un radical de metilo o metoxi, X representa un átomo de cloro o de bromo, A representa una cadena alifática divalente, recta o ramificada, conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono y R₁ representa un radical metilo o etilo, pudiendo también representar el conjunto N (R₁)² un resto heterocíclico tal como pirrolidino; piperidino o morfolino.

Los nuevos derivados pueden obtenerse según la presente invención, haciendo reaccionar una halógeno-alcoilamina terciaria Y-A-N (R₁)², representando Y un átomo de halógeno con la fenotiacina no sustituida sobre el ázoe correspondiente al producto deseado. La reacción se efectúa de preferencia, en presencia de un agente de condensación capaz de dar un derivado metálico con la fenotiacina. Estos agentes pertenecen al grupo de los metales alcalinos o de sus derivados (hidróxidos, hidruros, amiduros, alcoholatos, metales alcoílicos o arílicos). En este dominio, se citará más particularmente el amiduro de sodio, el sodio metálico, la sosa o la potasa en polvo, el hidruro de litio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio.

Se opera, de preferencia, en un disolvente orgánico a la temperatura de ebullición de dicho disolvente. Es especialmente conveniente utilizar la halogenoalcoilamina terciaria en forma de base libre en solución, por ejemplo, en el benzol, teluol o el xilol y añadir a la mezcla otros reactivos en los que pueda estar presente la fenotiacina, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. También se puede efectuar la reacción sin agente de condensación introduciendo poco

209925



(Y = halógeno)

Este último método es particularmente apropiado en el caso en que A sea de la forma $-(\text{CH}^2)^n$, con

60. $n = 4 \text{ o } 5$.

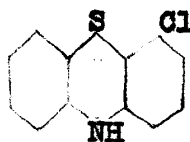
Las fenotiacinas que comprenden un átomo de halógeno como sustituyente nuclear, utilizadas como materia de partida en uno y otro de los procedimientos mencionados anteriormente, se preparan por condensación

65. del azufre sobre una metahalógenodifenilamina. Hasta ahora no ha sido posible precisar con exactitud el mecanismo de la ciclización, de modo que el sustituyente X, tanto en la fenotiacina sustituida, materia prima, como en el derivado final, se encuentra en posición 1 o

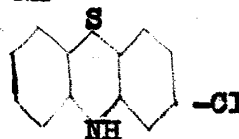
70. 3, sin que se pueda precisar cual de ellas: en cuanto viene a continuación "halógeno (o cloro, o bromo) -fenotiacina" sin indicación de posición para el sustituyente halógeno representa una fenotiacina que comprende

75. un sustituyente halógeno en una posición imposible de precisar, pero que es: ya sea 1 o ya sea 3. En el caso de las clorofenotiacinas, se ha podido aislar del producto de reacción los dos isómeros posibles a saber:

la cloro-1-fenotiacina



y la cloro-3-fenotiacina

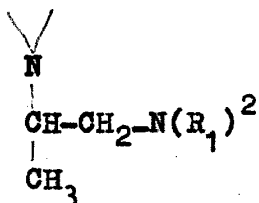




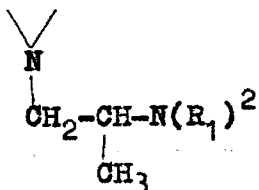
a poco la solución de halogenoalcoilamina en la fenotiacina fundida.

40. La reacción puede efectuarse igualmente con una sal de la halogenoalcoilamina terciaria, pero en este caso es esencialmente preciso poner una proporción de agente de condensación más fuerte, de modo que se neutralice el ácido de la sal de la halogenoalcoilamina terciaria.

45. Cuando el átomo de halógeno y el átomo de ázoe de un dimetilaminocloropropano van fijos a dos átomos de carbono contiguos, y más particularmente en el caso del dimetilamino-1 cloro-2 propano, en lugar del producto esperado que tenga la cadena siguiente.



50. Se obtiene una mezcla de dicho producto y de su isomero:



Se les puede separar pasándolos por el intermedio de sus clorhidratos.

55. Los nuevos derivados pueden obtenerse también por condensación de una amina secundaria $\text{NH}(\text{R}_1)^2$ con una halogenoalcoilofenotiacina de la fórmula:

209925



80. Una de estas bases funde a 196-198^o, la otra a 116-117^o, pero hasta ahora no se ha podido determinar a que isomero corresponde cada uno de dichos puntos de fusión.

85. Estos números de temperatura de fusión corresponden al Tratado de Química Orgánica de Beilstein.

90. Mediante el procedimiento objeto de la invención se obtienen productos que poseen propiedades fisiológicas valiosas, que permiten utilizarlos como antihistamínicos, ganglioplégicos, espasmolíticos, anestésicos locales, analgésicos, simpatolíticos y antifúngicos. Poseen además una gran actividad antibacteriana sobre el bacilo tuberculoso. Por último se han revelado particularmente interesantes como potencializadores de los anestésicos generales, de los analgésicos, y de los anestésicos locales.

95. Los ejemplos siguientes ilustran la invención a título no limitativo. Los puntos de fusión indicados son los puntos de fusión instantánea al bloque Maquenne.

EJEMPLO 1.

100. A una suspensión hirviendo de 11,6 g. de clorofenotiacina y 2,4 g. de amido de sodio (s. 80%) en 60 cm³ de xileno, se añaden durante una hora 7,5 g. de dimetilamino-3 cloro-1 propano en solución en su peso de xileno. Cuando ha terminado la adición se calienta por espacio de una hora más a reflujo. Después de refrigeración, se la adiciona agua acidulada y se separa el xileno. Se hace la capa acuosa fuertemente alcalina por medio de sosa para poner la base en libertad y se extrae con éter. Por rectificación del extracto etéreo

105.

23 JUN



110. se obtiene la (dimetilamino-3'-propilo)-10 clorofenotiacina que destila a 200-205° a 0,8 mm. Su clorhidrato recristalizado en el clorobencol funde a 177-178°.

EJEMPLO 2.

Operando como en el ejemplo 1, pero partiendo de dimetilamino-1 cloro-2 propano, en lugar de dimetilamino-3 cloro-1 propano, se obtiene después de rectificación del extracto etéreo una base bruta que destila a unos 235° a 2 mm. y que está constituida por una mezcla de (dimetilamino-2' propilo-1')-10 clorofenotiacina y de (dimetilamino-1' propilo-2')-10 clorofenotiacina predominando el primer isomero cuyo clorhidrato recristalizado en el alcohol absoluto funde a 236-237°.

EJEMPLO 3.

A una suspensión hirviendo de 11,6 g. de clorofenotiacina y 2,4 g. de amido de sodio a 80% en 60 cm³ de xileno, se añade, durante una hora, 6 g. de dimetilamino-1 cloro-2 etano en solución en su peso de xileno. Después de terminada la adición se calienta durante una hora más a reflujo. Después de refrigeración vuelve a adicionarse agua acidulada y se separa el xileno. Se hace alcalina la capa acuosa, por medio de sosa para dejar la base en libertad y se extrae con éter. Por rectificación del extracto etéreo se obtiene la (dimetilamino-2' etilo)-10 clorofenotiacina que destila a unos 195° a 0,9 mm.

Su clorhidrato, muy poco soluble en agua fría, recristalizado en el alcohol, funde a unos 220-221°.

EJEMPLO 4.

Operando como en el ejemplo 3, pero partiendo de



140. dietil-amino-1 cloro-2 etano, se obtiene la (dietilamino-2' etilo)-10 clorofenotiacina que destila a unos 215° a 2mm. y cuyo clorhidrato resucristalizado en el clorobenzol funde a unos 165-166°.

EJEMPLO 5.

145. Operando como en el ejemplo 3, pero partiendo del dietilamino-1 cloro-2 propano se obtiene una base bruta que destila a 230-235° a 3 mm. y que está constituida por una mezcla de (dietilamino-2' propilo-1')-10 clorofenotiacina y de (dietilamino-1' propilo-2')-10

150. clorofenotiacina, predominando el primero: el clorhidrato de este último recristalizado en clorobenzol funde a unos 200-201° y es muy poco soluble en el agua fria.

EJEMPLO 6.

155. Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de dietilamino-3 dimetilo-2,2 cloro-1 propano se obtiene la (dimetilamino-3' dimetilo-2',2'propilo)-10 clorofenotiacina que destila a unos 220° a 3 mm. y cuyo clorhidrato recristalizado en el clorobenzol funde a unos 182-183°.

160. EJEMPLO 7.

165. A una suspensión hirviendo de 13,9 g. de bromofenotiacina y 2,5 g. de amiduro de sodio (a 80%) en 80 cm³ de xileno, se añaden durante una hora 8 g. de dimetilamino-3- cloro-1 propano en solución en su peso de xileno. Después que ha terminado la adición se calienta durante una hora más a reflujo. Después de refrigeración vuelve a añadirse la agua acidulada y se separa el xileno. Se hace alcalina la capa acuosa por medio de sosa para dejar libre la base y se extrae



170. con éter. Por rectificación del extracto etéreo, se obtiene la (dimetilamino-3' propilo)-10 bromofenotiacina que destila a 186^o a 0,08 mm. Su clorhidrato funde a 170-171^o.

EJEMPLO 8.

175. Operando como en el ejemplo 7, pero a partir de dimetilamino-1 cloro-2 propano, en lugar de dimetilamino-3 cloro-1 propano, se obtiene después de rectificación del extracto etéreo, una base bruta que destila a unos 190-192^o a 0.15 mm. y que está constituida por una mezcla de (dimetilamino-2' propilo 1')-10 bromofenotiacina y de (dimetilamino-1' propilo 2')-10 bromofenotiacina, predominando el primer isomero, cuyo clorhidrato recristalizado en el alcohol butílico funde a 203-204^o.

180.

EJEMPLO 9.

185. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 7,7 g. de dimetilamino-3 cloro-1 butano y de 10 g. de clorofenotiacina Eb. 0,1 = 195-205^o que, después de recristalización en el éter funde a 123^o.

EJEMPLO 10.

190. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 8,8 g. de dimetilamino-2- cloro-1 butano y de 10 g. de clorofenotiacina, se obtiene la (dimetilamino-2'-butilo-1')-10 clorofenotiacina Eb.0,11 = 171-187^o, cuyo clorhidrato funde a 209-210^o.

195. EJEMPLO 11.

Del mismo modo, partiendo de 14,2 g. de dimetilamino-3 cloro-1 butano y de 20,4 g. de clorofenotiacina, se obtiene la (dimetilamino-3' butilo-1')-10 clorofenotiacina Eb. 0,2 = 203-204^o cuyo clorhidrato



200. funde a 184-185°.

EJEMPLO 12.

A partir de 5,9 g. de dimetilamino-2 metilo-2 cloro-1 propano y de 8,5 g. de clorofenotiacina, se obtiene la (dimetilamino-2' metilo-2' propilo-1')-10

205. clorofenotiacina Eb. 0,1 = 170-185° cuyo clorhidrato funde a unos 240°.

EJEMPLO 13.

A partir de 9,6 g. de dimetilamino-3 cloro-1 pentano y 15 g. de clorofenotiacina, se obtiene la

210. (dimetilamino-3' pentilo-1')-10 clorofenotiacina Eb. 0,15 = 203-206° cuyo oxalato ácido funde a 131-133°.

EJEMPLO 14.

Operando como en el ejemplo 3, pero a partir de la -cloroetilo-N-pirrolidina se obtiene la

215. pirrolidino-2 etilo)-10 clorofenotiacina que destila a unos 230° a 1,5 mm. y cuyo clorhidrato recristalizado en el clorobenzol funde a unos 164°.

EJEMPLO 15.

A una suspensión puesta a 125° de 11,6 g. de clorofenotiacina y de 3 g. de sosa cáustica a 98% en polvo fino en 60 cm³ de xileno, se añade, durante una hora, 7,5 g. de N-(β -cloroetilo) piperidina en solución en 2 partes de xileno. Se opera después como en el ejemplo 3. Se obtiene la (piperidino-2' etilo)-10

225. clorofenotiacina que destila a unos 245° bajo 2,5 mm. y cuyo clorhidrato recristalizado en el clorobenzol funde a unos 187-188°.

EJEMPLO 16.

Operando como en el ejemplo 3, pero a partir

209925



230. de β -cloretilo-N morfolina se obtiene la (morfoline-2' etilo)-10 clorofenotiacina que destila a unos 260° a 2 mm. y cuyo clorhidrato después de recristalización en el alcohol funde a unos 192-193°.

EJEMPLO 17.

235. A partir de 11,7 g. de pirrolidino-3 cloro-1 propano y de 15 g. de clorofenotiacina, se obtiene la (pirrolidino-3' propilo-1')-10 clorofenotiacina Eb. 0,15 = 210°.

EJEMPLO 18.

240. A partir de 4,2 g. de dimetilamino-3 cloro-1 propano y de 7,4 g. de metilo-clorofenotiacina (P F 267-270°, preparado por condensación del azufre y de la metilo-3 cloro-3' difenilamina, en presencia de un poco de iodo a unos 160-180°) se obtiene la (dimetilamino-3' propilo-1')-10 metilo clorofenotiacina Eb. 0,1 = 240-250° cuyo oxalato ácido funde a 120° con descomposición.
- 245.

EJEMPLO 19.

- Se calientan a unos 130° hasta la disolución completa 5,34 g. de diclorofenotiacina (PF 259-260° preparada por condensación del azufre y de la dicloro-3,3' difenilamina, en presencia de un poco de iodo a unos 180°) en 100 cm³ de xileno. Se añade después bastante rápidamente 0,3 g. de hidruro de litio en polvo, después 15 cm³ de una solución xilénica a 20% de dimetilamino-3 cloro-1 propano. Se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de refrigeración se la vuelve a añadir 200 cm³ de agua y se acidula con ácido clorhídrico hasta el viraje del metilo-naranja. Se decanta la capa aceitosa que se separa. Cristaliza rápidamente, se orea,
- 250.
- 255.

209925 23



260. se lava con agua y con éter y se seca en vacío sulfúrico. Así se obtienen 4,9 g. de clorhidrato de (dimetilamino-3' propilo-1')-10 diclorofenotiacina, que después de recristalización en alcohol absoluto funde a 215-218°.

EJEMPLO 20.

265. Operando como en el ejemplo 19, pero con 38 cm³ de una solución xilénica a 9,86% de dimetilamino-3- dimetilo-2,2- cloro-1 propano, se obtiene el clorhidrato de (dimetilamino-3' dimetilo-2' , 2'propilo-1')-10 diclorofenotiacina en estado aceitoso. Se la adiciona agua, se la alcaliniza con sosa y se extrae con éter, la base obtenida se solidifica y después de recristalización en alcohol funde a 127-128°. El clorhidrato correspondiente funde a 222-224°.

EJEMPLO 21.

275. Se opera como en el ejemplo 19 pero con 10 cm³ de una solución xilénica de 37% de pirrolidino-3 cloro-1 propano. Se obtiene el clorhidrato de (pirrolidino-3' propilo-1')-10 diclorofenotiacina en estado aceitoso. Se la adiciona agua alcalinizada con sosa, se extrae la base con éter se separa el éter y se rectifica. Se obtienen 4,8 g. de base que destilan a 240° bajo 0,15 mm. Por acción de éter clorhídrico sobre la solución de la base en el éter se obtiene el clorhidrato que se crea, se lava con éter anhidro y se seca en el vacío sulfúrico. P.F. = 157-160°.

EJEMPLO 22.

Se opera como en el ejemplo 19, pero partiendo de 5,3 g. de clorometoxifenotiacina (PF 201-202° ; preparada por condensación del azufre y de la cloro-3

200925



290. metoxi-3'-difenilamina en presencia de un poco de iodo a unos 140°), 65 cm³ de xileno, 0,3 g. de hidruro de litio pulverizado y 10 cm³ de solución xilénica conteniendo 3,69 g. de pirrolidino-3 cloro-1 propano. Después de refrigeración se adicionan 200 cm³ de agua y se acidula
295. con ácido clorhídrico concentrado en presencia de metilo naranja. Se decanta la capa acuosa y se la lava con éter. Se alcaliniza en presencia de fenoltaleina con sosa concentrada y se extrae con éter la base que se separa. Se seca la solución etérea en sulfato de
300. sodio, después se separa el éter y se rectifica. Se obtienen 3,6 g. de (pirrolidino-3' propilo-1')-10 cloro-metoxi-fenotiacina, que destila a 208-210° bajo 0,1 mm. Su oxalato recristalizado del alcohol acuoso a 50% funde a 172-173°.
305. EJEMPLO 23.
- En un autoclave se mezcla a 0° 15 g. de (cloro-5' pentilo-1')-10 clorofenotiacina y 20 g. de dimetilamina anhidra. Se cierra herméticamente, se agita para su disolución, después se deja durante una
310. semana a 20°. Después se refrigera en el hielo para abrir el recipiente, luego se separa la dimetilamina en exceso. Se adicionan 200 cm³ de agua destilada se acidula al rojo Congo con 9 cm³ de ácido clorhídrico (d^e = 1,1) se extrae después a 80° con 150 cm³ de
315. tolueno. Se decanta, se alcaliniza la capa acuosa con 11 cm³ de lejía de sosa (d^e = 1,33), se extrae luego con 100 cm³ de cloroformo. Por destilación se obtienen 9,1 g. de (dimetilamino-5' pentilo-1')-10 clorofenotiacina Eb. 0.3 = 215-218°. Se produce el oxalato ácido que

200925 JUN 28



320. funde a 173-174°.

La (cloro-5'-pentilo-1')-10 clorofenotiacina (Eb. 0,15 = 225-255°) que sirve de materia de partida se obtiene por reacción de cloruro de aluminio en el sulfuro de carbono sobre la (fenoxi-5' pentilo-1')-10

325. clorofenotiacina, (Eb₁ = 255-280°) preparada en sí por reacción del fenoxi-1 bromo 5 pentano (BRAUN et STEINDORFF B. 38 963 (1905)) sobre la clorofenotiacina en el xileno hirviendo en presencia de amiduro de sodio.
EJEMPLO 24.

330. En un autoclave se mezclan a 0°, 25 g. de (cloro-4'butilo-1')-10 clorofenotiacina y 17,4 g. de dimetilamina anhidra. Se cierra herméticamente, se agita para obtener su disolución después se deja durante 24 horas a 20° y luego durante otras 24 horas a 35°. Se

335. refrigera en hielo para abrir el recipiente, después se separa la dimetilamina en exceso. Se la adicionan 200 cm³ de agua, acidulada a la heliantina con ácido clorhídrico (d⁴ = 1,19) después se extrae con 2 veces 100 cm³ de telueno y por último con 100 cm³ de éter.

340. La capa acuosa se alcaliniza con 10 cm³ de lejía de sosa (d⁴ = 1,33), después se agota con 200 cm³ de éter. Por destilación se obtienen 17,1 g. de (dimetilamino-4' butilo-1')-10 clorofenotiacina Eb. 0,16 = 210-214°. Se obtiene su clorhidrato que funde a 161-162°.

345. La (cloro-4' butilo-1')-10 clorofenotiacina que sirve de materia de partida se obtiene por reacción del cloruro de tionilo en el benzol sobre la (hidroxi-4' butilo-1')-10 clorofenotiacina, preparada en sí por hidrólisis clorhídrica en el alcohol a 70% de la



350. ((tetrahidropirani-2^o oxo)-4' butilo-1')-10
clorofenotiacina (Eb_{0,3} = 230-248°). Para preparar
este último producto se condensa el di-hidropirano sobre
el cloro-4 butanol en presencia de algunas gotas de ácido
clorhídrico y se hace reaccionar el tetrahidropirani-2'-
355. cloro-4 butil-éter (Eb₂ = 90-93°) formado sobre la
clorofenotiacina en presencia de amido de sodio en el
seno del xileno hirviendo.

EJEMPLO 25.

- Se mezclan 31 g. de (cloro-3' propilo-1')-10
360. clorofenotiacina bruta con 50 cm³ de solución alcohólica
de dimetilamina a 30% y se calienta el conjunto en tubo
cerrado durante 7 horas a 120°. Se separa después el
alcohol y el exceso de dimetilamina, se le añade agua
acidulada y se filtra. Se alcaliniza con sosa y se
365. extrae con éter. Se separa el éter y se rectifica; se
obtiene la (dimetilamino-3' propilo-1')-10 clorofenotiacina
Eb_{0,8} = 200-210° cuyo clorhidrato funde a 177-178°, el
picrato de color rojo a 169° y el metilosulfometilato a
140-141°. La (Cloro-3'-propilo-1')-10 clorofenotiacina
370. se ha preparado de modo análogo al método descrito por
GILMAN et SHIRLEY Am.Soc. 66 890 (1944) por reacción
del p.tolueno sulfonato de γ -cloropropilo sobre la
clorofenotiacina lítica.

EJEMPLO 26.

375. A una suspensión puesta a 125° de 4 g. de
clorofenotiacina (P.F. = 116-117°) y de 1,1 g. de sosa
caústica a 98% en polvo fino en 25 cm³ de xileno, se
añaden en el espacio de una hora 8,5 cm³ de una solución
xilénica a 38% de dietilamino-1-cloro-3 propano. Después

23 JUN 68



380. de la adición se continúa el calentamiento durante 1 hora. Se deja refrigerar se la vuelven a añadir 150 cm³ de agua y se acidula en presencia de metilo naranja con 8 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,17). Se separa el xileno y se hace alcalina la capa acuosa, mediante
385. adición de 7 cm³ de sosa a 36^o Bé para poner la base en libertad. Se extrae con éter. Por rectificación del extracto etéreo se obtienen 2,2 g. de (dietilamino-3' propilo)-10 clorofenotiacina (Eb.1 = 200-215^o) cuyo clorhidrato funde a 155-156^o.

390. EJEMPLO 27.

- A una suspensión de 40 g. de clorofenotiacina (P.F. = 196^o) y 9 g. de amiduro de sodio (a 80%) en 160 cm³ de xileno, se añaden en el espacio de una hora, 30,5 g. de dietilamino-1 cloro-3 propano en solución en
395. 78 cm³ de xileno. Cuando se ha terminado la adición, se calienta durante una hora más a reflujo. Después de refrigerar se la añaden 500 cm³ de 'ácido clorhídrico a 2,5% y se separa el xileno. Se hace alcalina la capa acuosa por medio de sosa cáustica para poner la base en
400. libertad y se extrae con éter. Por rectificación del extracto etéreo se obtienen 42 g. de la (dietilamino-3' propilo)-10 clorofenotiacina correspondiente que destila a 221-222^o a 0,5 mm. Su clorhidrato funde a 178^o.

EJEMPLO 28.

405. A una suspensión hirviendo, de 11,6 g. de cloro-1-fenotiacina y 2,4 g. de amiduro sódico al 80% en 60 cm³ de xileno, se añaden, en una hora, 6 g. de dimetilamino-1-cloro-2-etano en solución en su peso de xileno. Después de terminar la adición, se calienta



20 JUN. 1933

410. aún durante una hora al reflujo. Después de enfriar, vuelve a añadirse agua acidulada y se separa el xileno. Se hace alcalina la capa acuosa mediante sosa, para poner en libertad la base y se extrae con éter. Mediante rectificación del extracto etérico se obtiene la

415. (dimetilamino-2'-etilo)-10-cloro-1-fenotiacina que destila aproximadamente a 195° bajo 0,9 mm. de presión.

Su clorhidrato, muy poco soluble en el agua fría, recristalizado en alcohol, funde aproximadamente a 220-221°.

420.

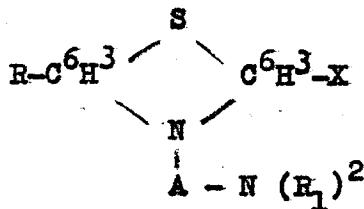
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de

425. detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenotiacina"; caracterizándose por lo

430. siguiente:

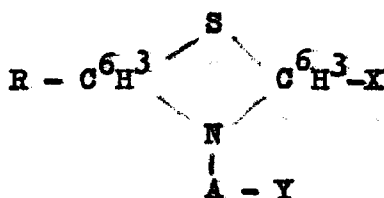
1º.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenotiacina de la fórmula



435. en la que R representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo; o un radical metilo o metoxi, X representa



- un átomo de cloro o de bromo, A representa una cadena alifática divalente, recta o ramificada, conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono y R_1 representa un radical metilo o etilo, pudiendo el conjunto $N(R_1)_2$ representar también
440. un resto heterocíclico tal como pirrolidino, piperidino o morfolino, caracterizándose porque se condensa de modo conocido, o bien una fenotiacina correspondiente a la fórmula que se cita anteriormente, pero no sustituida al ázoe nuclear con una halogenoalcoilamina terciaria
445. $Y - A - N(R_1)_2$, en la que Y es un átomo de halogeno y A y R_1 tienen las significaciones antedichas, en presencia de disolventes orgánicos, tales como benzol, tolueno, xileno, eventualmente en presencia de un agente de condensación que puede dar con la fenotiacina un
450. derivado metálico, o bien una halogenoalcoilofenotiacina sustituida al ázoe nuclear por un grupo alceile halogenado de la fórmula



- en la que Y representa un átomo de halogeno, con una
455. amina secundaria de la fórmula $NH(R_1)_2$, en la que R_1 tiene la significación antes mencionada.

- 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se opera, de preferencia, en un disolvente orgánico a la temperatura de ebullición
460. de este disolvente pudiendo efectuarse igualmente la reacción sin agente de condensación introduciendo poco a poco la solución de halogenoalcoilamina en la fen-



23 JUN

tiacina fundida.

465. 3^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque la reacción puede efectuarse también con una sal de la halogenoalcoilamina terciaria, utilizando en este caso una mayor proporción de agente de condensación de modo que se neutralice el ácido de la sal de halogenoalcoilamina terciaria.

470. 4^a.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

23 JUN 1953

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE POULENC.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET