

25 A



1er. CERTIFICADO DE ADICION

SC. 1418.-BIS(DIALCOYLAMINOMETHYL)-  
ALCOYLPHENOTHIAZINES type 4754 R.P.  
(par carbamates).

230566

## MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal  
nº 224.823 concedida en 2 de diciembre de 1955, por:

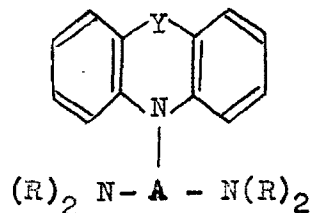
"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la  
fenotiacina".

=====

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

=====

En la patente principal se ha descrito la prepa-  
ración de derivados de la fenotiacina de la fórmula general



(I)

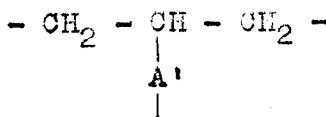
5. de sus sales y de sus derivados amonio cuaternario.

En esta fórmula Y representa un átomo de azufre o  
un radical -SO- o SO<sub>2</sub>-; A representa el radical hidrocarbado



230566

trivalente



- representando A' una unión simple o un radical hidrocarbónico divalente, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y pudiendo ir fijos indiferentemente los distintos radicales nitrogenados sobre las tres valencias libres de este radical. Los radicales R son idénticos o diferentes y representan cada uno, un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior; además el radical  $-\text{N}(\text{R})_2$  puede representar un resto de amina heterocíclica tal como pirrolidino, piperidino o morfolino. Los núcleos bencénicos de la fenotiacina pueden sustituirse por unos átomos de halógeno o unos radicales alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, aril, ariloxi, aralcohol, aralcoholoxi o acil inferior. Por radicales alcohol, alcoholoxi o acil inferior, es preciso entender unos radicales que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

La preparación de los productos para los cuales, simultáneamente,  $\text{Y} = \text{S}$ ,  $\text{A} = \text{CH}_2 - \overset{|}{\text{CH}} - \text{CH}_2$  y  $\text{R} = -\text{CH}_3$  o  $-\text{C}_2\text{H}_5$  se excluye de la presente invención.

- Estos productos poseen propiedades farmacodinámicas particularmente importantes (ganglioplégicas, anestésicas locales y sobre todo espasmolíticas".

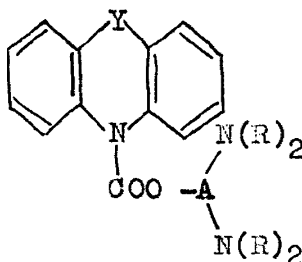
- El presente certificado de adición se relaciona con un nuevo procedimiento de preparación de los compuestos que quedan definidos, caracterizándose dicho procedimiento

25 AGO



230566

por el hecho de que se descompone, por el calor, un fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol de la fórmula general



5. en la que los diferentes símbolos se definen como anteriormente.

La descomposición del fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol se efectúa por calentamiento a una temperatura superior a 100° y de preferencia entre 150 y 220°. No representa ninguna ventaja operar a temperaturas más elevadas, hallándose entonces los productos reaccionales, por lo general, más coloreados. Se puede operar con el producto solo sin diluyente o en un medio inerte tal como el aceite de vaselina, difenilo, óxido de difenilo, disolventes clorados, o en unos diluyentes clásicos de descarboxilación, como por ejemplo, la quinoleína o las bases débiles.

Los fenotiacinil-10 carboxilatos de aminoalcoholes se pueden obtener por los métodos conocidos, por ejemplo: reacción de un halogenuro (o de un éster) de ácido fenotiacinil-10 carboxílico con el aminoalcohol conveniente; reacción de un fenotiacinil-10 carboxilato de halogenoalcoholo con una amina; reacción de la fenotiacina conveniente con un clorocarbonato de aminoalcohol.

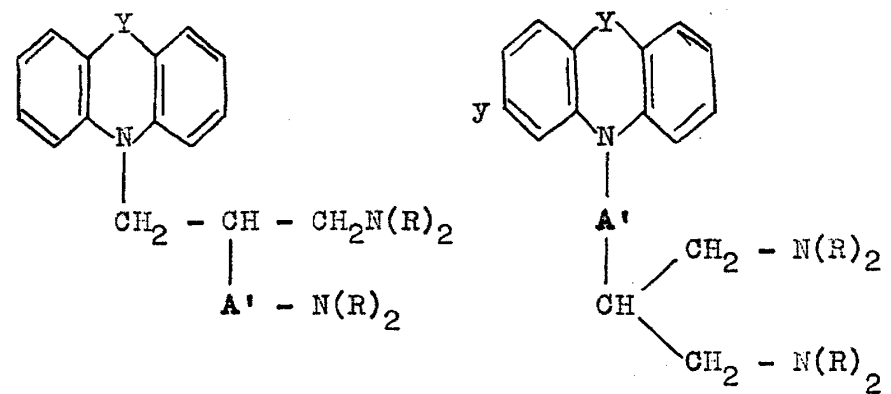


25 AGO

230566

- Un modo de ejecución particularmente ventajoso de la invención que no necesita el aislamiento en estado puro del fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol intermedio, consiste en calentar un fenotiacinil-10 carboxilato de etilo con aminoalcohol. La reacción se efectúa entonces en dos fases que pueden eventualmente desarrollarse simultáneamente y que consisten en la eliminación del alcohol que da el fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol y la separación de anhídrido carbónico que conduce al producto buscado.

En el curso de la reacción se produce una isomerización y se obtiene una mezcla en cantidades variables de dos isómeros:



15. Se pueden separar estos isómeros, por ejemplo, por cristalización de una sal tal como el diclorhidrato en alcohol; sin embargo, no es indispensable efectuar esta separación, pues los dos isómeros poseen, por lo general, propiedades farmacodinámicas muy similares.
20. Los ejemplos siguientes, que se dan a título no limitativo, demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica. Los puntos de fusión se han determinado al banco Kofler.



25

230566

EJEMPLO 1.

13,6 g de (fenotiacinil-10) carboxilato de dipiperidino-1'3' propilo-2' que funde a 90° se calientan durante 30 minutos de 160 a 230° y después se destilan en vacío. Se obtienen 6,5 g de un aceite amarillo pálido que hierve a 0,2 mm a 217 - 222° y del que se separa por cristalización en metanol 3 g de (dipiperidino-2',3' propilo 1')-10 fenotiacina que funde a 115°. El dipicrato correspondiente funde a 150-155° (desc.).

5. El éster de partida se puede preparar por reacción del cloruro del ácido fenotiacinil-10 carboxílico con el dipiperidino-1,3 propanol-2. Su diiodometilato funde a 277°.

EJEMPLO 2.

15. 18 g de (acetil-3 fenotiacinil-10) carboxilato de dipiperidino-1',3' propilo-2' en solución en 30 cm<sup>3</sup> de ortodichlorobenceno se calientan durante 1 hora a la ebullición hasta que cesa el desprendimiento de CO<sub>2</sub>; La solución obtenida se diluye con 50 cm<sup>3</sup> de éter y los productos básicos se extraen con ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se rechaza; la solución ácida se lava con éter y después se alcaliniza con sosa diluida. Después de extracción con éter, secado de la solución etérea con sulfato de sodio y evaporación, se obtienen 12,5 g de base aceitosa bruta.

20. La purificación se efectúa, después de puesta en solución en 125 cm<sup>3</sup> de hexano de petróleo, por filtración en una columna que contiene 250 g de alúmina alcalina. Después de eluciones sucesivas con hexano, el hexano a 10, 20 y 50% de benceno puro, benceno puro,

30.

25 AGO 1956



- 6 -

30566

el benceno a 5, 10% de acetato de etilo y evaporación de los eluentes, se obtienen 9,2 g de base aceitosa.

5. Se puede combinar esta base con diferentes ácidos orgánicos, entre otros el ácido tártrico en el acetato de etilo, que suministra después de recristalización de la sal obtenida en el propanol, el ditartrato ácido de acetil-3 (di-piperidino-2',3' propil-1')-10 fenotiacina que funde (Kofler) a unos 140° (desc.).

10. El éster de partida se ha preparado por condensación en el tolueno del dipiperidino -1,3 propanol-2 con cloruro de ácido (acetil-3 fenotiacinil-10) carboxílico, que funde (Kofler) a 123° preparado a su vez por reacción del fosgeno/<sup>con</sup>el acetil-3 fenotiacina en el tolueno, en presencia de piridina.

15. N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza de la invención, así como la manera de ejecutarla en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente descrita son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle sin que se altere su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de adición francesa nº 56.231 de 22 de noviembre de 1955, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
25. lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1er. Certificado de Adición; "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 224.823, concedida en 2 de diciembre de 1955, por: Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la
30. fenotiacina"; caracterizándose dichas mejoras, por lo

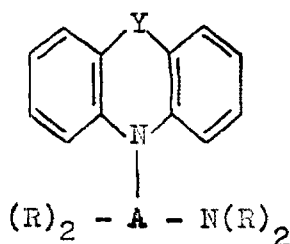


230566

siguiente:

1<sup>a</sup>.- Mejoras en el procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiacina, objeto de la patente principal, y que responden a la fórmula

5. general



en la que Y representa un átomo de azufre o un radical -SO- o -SO<sub>2</sub>-, A representa el radical hidrocarbonado

10. trivalente



representando A' una unión simple o un radical hidrocarbonado alifático divalente que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y pudiendo los diferentes radicales nitrogenados

15. ir fijos indistintamente sobre las tres valencias libres de dicho radical, representando los diferentes radicales R, idénticos o diferentes, cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, pudiendo N(R)<sub>2</sub> representar

20. también un resto de amina heterocíclico, tal como pirrolidino, piperidino o morfolino y los núcleos bencénicos de la fenotiacina pueden comprender sustituyentes tales como átomos de halógeno o unos radicales alcoholo inferior, alcoholoxi inferior, aril, ariloxi, aralcohol, aralcoholoxi

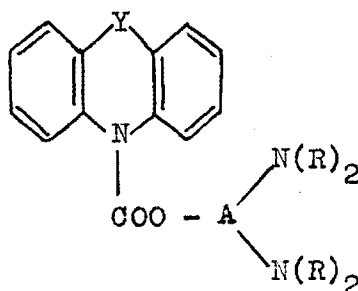
25 AGO



230566

o acil inferior, caracterizándose dicho procedimiento porque se calienta a más de 100° y de preferencia entre 150 y 200° hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico un fenotiacinil-10 carboxilato de aminoalcohol

5. de la fórmula general



en la que los diferentes símbolos tienen el significado antedicho, la preparación de los productos en los que simultáneamente Y = S, R = CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y A' representa una unión simple, está excluida de la presente invención.

10.

2°.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 224.823, concedida en 2 de diciembre de 1955, por: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la fenotiacina"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de

15. ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25/AGO. 1956

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE-POULENC.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET

P. P.