

ANO _____

Expediente núm. _____



240551

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE _____ **INVENCION.** _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** _____ **INVENCION** _____ por 20 _____ años, en España

a favor de

SANDOZ, A.G., entidad suiza. _____, de nacionalidad

_____ domiciliado en **Basilea, Suiza.**

calle de _____

núm. _____

por:

« **Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenotiacínicos sulfurosos.** _____

Nº 6296

Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**

PATENTE DE INVENCION

Case 880/A/901.

240551



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados
"fenotiacínicos sulfurosos".

=====

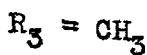
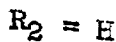
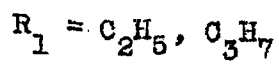
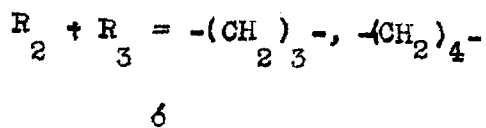
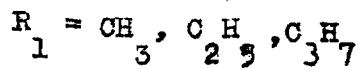
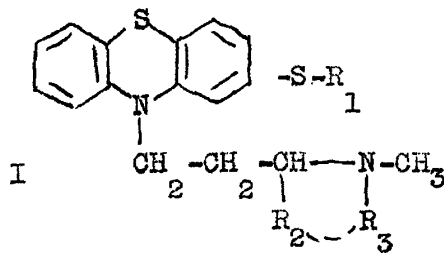
Solicitante:

S A N D O Z A.G., entidad suiza, domiciliada en
Basilea, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener
nuevos derivados fenotiacínicos sulfurosos de la
fórmula general I

5.

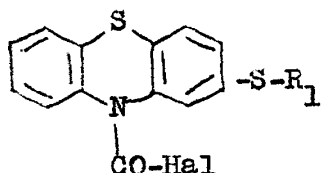




reaccionando derivados de halogenuros de ácido fenotiacina-10-carbónico de la fórmula general II

240551

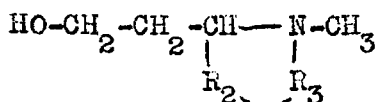
5.



II

donde Hal está por cloro, bromo o yodo, con un aminoalcohol de la fórmula general III

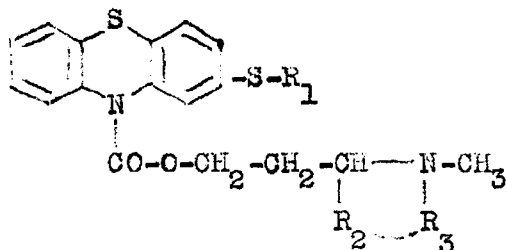
10.



III

y los ésteres así obtenidos, de la fórmula IV

15.



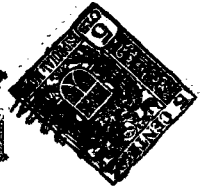
IV

se someten a una disociación de dióxido de carbono, donde R₁, R₂ y R₃ en las fórmulas II, III y IV tienen el mismo significado que en la fórmula I.

20.

La ejecución del procedimiento se realiza, por ejemplo, disolviendo un halogenuro de ácido alquilmercapto-fenotiacina-10-carbónico de la fórmula II en un disolvente adecuado, como por ejemplo benzol, toluol, xilol, diclorobenzol, nitrobenzol y con un aminalcohol de la fórmula III, en caso dado, en uno de los

25.



- disolventes arriba indicados, se reacciona a temperatura de ambiente o temperatura más elevada, y se aísla el producto de reacción de la fórmula IV. El éster del ácido alcoilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico de la
5. fórmula IV se calienta entonces a temperaturas de aproximadamente 150-220°, con lo que se disocia el dióxido de carbono. En caso dado se puede efectuar la reacción en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorobenzol o nitrobenzol. Terminada la descarboxilación,
10. se aíslan como arriba indicado, los nuevos derivados fenotiacínicos de la fórmula I o, en caso dado, se transforman en sus sales. Los derivados fenotiacínicos básicos obtenidos según el presente procedimiento y hasta ahora desconocidos, son, a temperatura de
15. ambiente, aceitosos o cristalinos y forman, con ácidos orgánicos o inorgánicos, sales cristalinas estables.
- Los compuestos obtenidos según el presente procedimiento poseen múltiples propiedades farmacodinámicas. Aquí es característico un fuerte efecto
20. adrenolítico. Por esta razón se deberán emplear en la terapia para combatir los estados de excitación y tensión en enfermedades psíquicas. Se ha demostrado, que en los derivados fenotiacínicos, que en posición 3 del armazón fenotiacínico llevan un grupo etilomercapto,
25. es donde está más desarrollado el efecto adrenolítico.
- Las sustancias obtenidas según el presente procedimiento se pueden administrar por os en forma de grageas o tabletas o en forma parenteral, por ejemplo subcutáneamente. En los siguientes ejemplos, donde
30. se describe el procedimiento, pero que bajo ninguna

246551



forma limitan el volumen de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsius. Los puntos de Fusión (PF) y ebullición (PE) están sin corregir.

EJEMPLO 1 -

5.

3-metilomercapto-10-[2'-(N-metilo-piperidilo-2")-etilo-17]-fenotiacina.

a) Cloruro de ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10 carbónico.

10.

A una solución de 115 g. de 3-metilo-mercapto-fenotiacina del PF 138-140° en 2'250 cm³ de benzol se agrega una solución de 93 g. de fosgeno en 450 cm³ de toluol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta en un baño María durante una hora hasta hervir.

15.

Después de hervir durante otras tres horas al reflujo se vaporiza el disolvente bajo presión reducida y el residuo de vaporización se recristaliza rápidamente de 1.000 cm³ de etanol abs. hirviendo, se enfria y se filtra en vacío. El cloruro del ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico tiene el PF 122-124°.

20.

b) Ester-[2'-(N-metilo-piperidilo-2")-etilo-17]-de ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico.

25.

Una mezcla de 25,0 g. de cloruro del ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico del PF 122-124°, 32,2 g. de 1-metilo-2-(1-oxi-etilo)-piperidina (PE 233°/760 mm.Hg) y 200 cm³ de benzol se hierven al reflujo durante 15 horas a 120° temperatura del baño. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción dos veces, cada una con 70 cm³ de agua, después con 80 cm³ de ácido tártrico al



- 15 %. Los extractos reunidos se agitan aún con 30 cm³ de benzol y finalmente con 30 cm³ de sosa cáustica se pone fenolftaleino-alcalino. La base precipitada se recibe en 300 cm³ de benzol. La capa benzólica se lava
5. con 100 cm³ de agua, se seca sobre potasio y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo de vaporización se disuelve en 180 cm³ de isopropanol y se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico hasta la reacción ácida al congo. La sal precipitada se filtra en vacío
10. y se recristaliza de 1'600 cm³ de isopropanol hirviendo. El hidrocioruro del éster- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int del ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico de análisis puro tiene el punto de fusión (PF) 197-199° (descomposición) y contiene media mol. de agua de cristal.
15. La base se obtiene disolviendo 5,7 g. de hidrocioruro en 100 cm³ de agua, poniendo fenolftaleino-alcalino con amoníaco 3-n y recibiendo la base precipitada en 50 cm³ de benzol. Después de lavar la
20. solución benzólica con 25 cm³ de agua se seca sobre potasio, se filtra y en vacío se libera del disolvente. El residuo de vaporización se recristaliza de 300 cm³ de petroléter hirviendo (PF 40-60°). La base de análisis puro, el éster- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int
25. del ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico tiene el PF 77-79°.
- c) 3-metilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int -fenotiacina.
30. 4,99 g. de éster - \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int de ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-

240551⁷



- 6 -

- carbónico se calientan en un baño de aceite durante una hora a 180° y a continuación a 200° bajo el vacío de la bomba de chorro de agua. Terminada la disociación de dióxido de carbono se destila el residuo en alto vacío bajo 0,02 mm. Hg. a 228-232°. La base de análisis puro, la 3-metilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2")-etilo-1 \int -fenotiacina tiene el punto de ebullición 230°/0,02 mm.Hg. Recristalizado de cuatro veces la cantidad de isopropanol hirviendo el punto de fusión constante de la base es de 72-74°.

El hidrocloruro de 3-metilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2")-etilo-1 \int -fenotiacina tiene el punto de fusión 158-160°, sintetizando a partir de 153°.

EJEMPLO 2 -

15. 3-isopropilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2")-etilo-1 \int -fenotiacina.

a) cloruro de ácido 3-isopropilomercapto-fenotiacina-10-carbónico.

20. A una solución de 146 g. de 3-isopropilomercaptofenotiacina del PF 118-120°, en 1000 cm³ de benzol se agrega, en una sola vez, una solución de 106 g. de fosgeno en 450 cm³ de toluol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta en un baño María durante una hora hasta hervir. Después de hervir durante otras tres horas al reflujo se vaporiza el disolvente bajo presión reducida y el residuo de vaporización se recibe en caliente en 5 litros de petroléter (PF 40-60°) y se filtra. Después de reducir el filtrado a un volumen de aproximadamente 1 litro se deja reposar esta
- 25.
30. solución en la nevera durante la noche. El cristalizado

240551



se filtra en vacío y se recristaliza rápidamente de 150 cm³ de etanol abs. caliente y se enfría. El cloruro de ácido 3-isopropilmercapto-fenotiacina 10-carbónico de análisis puro tiene el PF 62-64° (descomp.)

5. b) éster-[2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1']
de ácido 3-isopropilmercapto-fenotiacina-10-carbónico.

10. Una mezcla de 22,46 g. de cloruro de ácido 3-isopropilmercapto-fenotiacina-10-carbónico del PF 62-64° , 19,1 g. de 1-metilo-2-(β -oxi-etilo)-piperidina (PF 233°/760 mm.Hg.) y 175 cm³ de benzol se calienta al reflujo durante 15 horas a una temperatura del baño de 120° hasta hervir. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción dos veces, cada una con 70 cm³ de agua, después con 75 cm³ de ácido tártrico al 15%. Los extractos reunidos se agitan aún con 75 cm³ de benzol y finalmente se pone fenolftaleino-alcalino con 30 cm³ de sosa cáustica concentrada.

15. La base precipitada se recibe en 250 cm³ de benzol, la capa benzólica se lava con 75 cm³ de agua, se seca sobre potasio y se vaporiza bajo presión reducida. El residuo de vaporización se disuelve en 150 cm³ de isopropanol y se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico hasta la reacción ácida al congo. La sal precipitada se filtra en vacío y se recristaliza de 225 cm³ de isopropanol hirviendo. El hidrocioruro del éster -[2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1']- del ácido 3-isopropilmercapto-fenotiacina-10-carbónico tiene el PF 115-117° (desc.) después de sinterizar a partir de 100°.

20.

25.



c) 3-isopropilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int -fenotiacina.

- 24,31 g. de éster- \int 2'-(N-metilopiperidilo-2'')-etilo-1 \int de ácido 3-isopropilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico, en forma del hidrocloreuro puro, se calientan en un baño de aceite durante 1 hora a 180° y a continuación durante 4 horas a 200° bajo el vacío de la bomba de chorro de agua. Terminada la disociación de dióxido de carbono se destila el residuo en alto vacío bajo 0,005 mm. Hg. a 222-225°. La base de análisis puro, la 3-isopropilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int -fenotiacina tiene el PE 223°/0,005 mm.Hg. Recristalizada de tres veces la cantidad de isopropanol hirviendo la base tiene el punto de fusión constante 73-75°.

15. EJEMPLO 3 -

3-etilomercapto-10- \int 2'-(N-metilo-piperidilo-2'')-etilo-1 \int -fenotiacina.

- Una mezcla de 32,1 g. de cloruro de ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico (PE 95-97°), 29,6 g. de 1-metilo-2-(β -hidroxi-etilo)-piperidina (PE 233°/760 mm.Hg.) y 200 cm³ de benzol se calienta al reflujo durante 15 horas a 120° de temperatura del baño hasta hervir. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 70 cm³ de agua y después dos veces, cada una con 150 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15%. Los extractos reunidos se agitan aún con 40 cm³ de benzol y finalmente se pone fenolftaleino-alcalino con 60 cm³ de sosa cáustica concentrada. La base precipitada se recibe en 450 cm³ de benzol, la capa benzólica se lava con



- 60 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se disuelve en 70 cm³ de isopropanol y se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico hasta la reacción ácida al congo. El hidrocloruro precipitado se filtra y se recristaliza de 20 cm³ de isopropanol hirviendo. El hidrocloruro de análisis puro del éster- $\left[2'-(N\text{-metilo-piperidilo-}2'')\text{-etilo-}1\right]$ del ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico funde a 147-149° (desc.) y contiene 1/2 mol. de agua de cristal. La sal funde, después de secar en alto vacío a 146-148°. La base libre se obtiene mezclando la solución acuosa del hidrocloruro con amoniaco 3-n hasta la reacción fenolftaleína-alcalina, recibiendo la base precipitada con benzol y vaporizando la solución benzólica secada. Descarboxilizando la base éster según el método descrito en el ejemplo 2,c) se obtiene la 3-etilomercapto-10- $\left[2'-(N\text{-metilo-piperidilo-}2'')\text{-etilo-}1\right]$ -fenotiacina. PE de la base pura 225°/0,008 mm Hg.; el tartrato funde a 135° bajo descomposición después de sinterizar por encima de los 70°.

EJEMPLO 4.

3-etilomercapto-10- $\left[2'-(N\text{-metilo-pirrolidilo-}2'')\text{-etilo-}1\right]$ -fenotiacina.

- Una mezcla de 12,9 g. de cloruro de ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico (PE 95-97°), 10,4 g. de 1-metilo-2-(β -hidroxi-etilo)-pirrolidina (PE 95 - 96°/11 mm.Hg.) y 100 cm³ de benzol se calientan al reflujo durante 15 horas a 120° de temperatura del baño hasta hervir. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 70 cm³ de agua y después dos



- veces, cada una con 75 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15%. Los extractos reunidos se agitan aún con 60 cm³ de benzol y finalmente se pone alcalino con 45 cm³ de amoniaco acuoso al 28%. La base precipitada se recibe
5. en un total de 750 cm³ de benzol, la capa benzólica se lava con 40 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se disuelve en 20 cm³ de isopropanol y se mezcla con ácido clorhídrico isopropanólico hasta la reacción
10. ácida al Congo. El hidrocioruro precipitado se filtra y se recristaliza de 100 cm³ de isopropanol hirviendo. El hidrocioruro del éster- \sphericalangle 2'-(N-metilo-pirrolidinilo-2")-etilo-1' del ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico de análisis puro funde a 75-77° (desc.) y contiene
15. 1 mol. de agua de cristal. La sal funde, después de secar en alto vacío a 146-148°. La base libre se obtiene mezclando la solución acuosa del hidrocioruro con amoniaco 3-n hasta la reacción ftaleina-alcalina, recibiendo la base precipitada con benzol y vaporizando la solución
20. benzólica secada. Por descarboxilización de la éster-base por el método descrito en el ejemplo 2 c) se obtiene la 3-etilomercapto-10- \sphericalangle 2'-(N-metilo-pirrolidilo-2")-etilo-1'-7-fenotiacina. Punto de ebullición de la base pura 213°/0,01 mm. Hg.; el tartrato funde a 90° bajo descomposición después de sinterizar por encima de 70°.
- 25.

E J E M P L O 5.

3-metilo-mercapto-10- \sphericalangle 2'-(N-metilo-pirrolidilo-2")-etilo-1'7-fenotiacina.

- Una mezcla de 21,5 g. de ácido 3-metilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico (punto de fusión 122-
- 30.



- 184^a), 18,0 g. de 1-metilo-2-(β -hidroxi-etilo)-pirrolidina (punto de ebullición 95-96^a/11 mm.Hg.) y 300 cm³ de benzol se calientan al reflujo durante 15 horas, a una temperatura del baño de 120^a hasta hervir.
5. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 150 cm³ de agua y después con 100 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15 %. Los extractos reunidos se agitan aún con 100 cm³ de benzol y ,finalmente, con 35 cm³ de sosa cáustica concentrada, se pone fenolftaleino-alcalino.
10. La base precipitada se recibe en un total de 250 cm³ de benzol, la capa benzólica se lava con 150 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se cristaliza de 80 cm³ de etanol al 95 %. Después de recrystalizar de 50 cm³ de etanol al 95 % se obtiene la base de análisis puro, el éster-[2'-N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1'] del ácido 3-metilomercaptofenotiacina-10-carbónico del punto de fusión 101-103^a.
15. 17,8 g. de la base pura se disuelven en 100 cm³ de etanol abs. y se mezclan con ácido clorhídrico etanólico hasta la reacción ácida al Congo. El hidrocloreuro precipitado se filtra en vacío y se recrystaliza de 250 cm³ de etanol abs. hirviendo. El hidrocloreuro del éster [2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1'] del ácido 3-metilomercapto-fenotiacina-10-carbónico, de análisis puro funde a 205-207^a (descomposición).
20. 20,0 g. de éster [2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1'] del ácido 3-metilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico se calientan bajo 15 mm. Hg. en un baño de aceite durante 1 hora a 180^a y a continuación durante 4
- 30.



5. horas a 200°. Terminada la disociación de dióxido de carbono se destila el residuo en alto vacío bajo 0,008 mm. Hg. a 208-210°. La base de análisis puro, la 3-metilo-mercaptop-10-[2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1']-fenotiacina tiene el punto de ebullición 209°/0,008 mm. Hg.

10. El tartrato de la 3-metilo-mercaptop-10-[2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1']-fenotiacina funde a 115° (descomposición) después de sinterizar por encima de los 70°.

EJEMPLO 6.

3-etilomercaptop-10-(3'-dimetilamino-propilo-1')-fenotiacina.

15. 32,1 g. de cloruro de ácido 3-etilomercaptop-fenotiacina-10-carbónico (punto de fusión 95-97°), 20,6 g. de 3-dimetilaminopropanol-1 (punto de ebullición 163-164°/760 mm.Hg.) y 500 cm³ de benzol se hierven al reflujo durante 15 horas a una temperatura del baño de 120° hasta hervir. Después de enfriar se agita la

20. mezcla de reacción una vez con 100 cm³ de agua, después dos veces, cada una con 100 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15%. Los extractos se agitan con un total de 40 cm³ de benzol y después se pone alcalino con 40 cm³ de amoníaco al 28 %. La base precipitada se recibe en un

25. total de 900 cm³ de benzol, la solución benzólica se lava con 60 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se hierve, con la cantidad de ácido fumárico calculada en etanol abs. cristalizando la sal al enfriar. La

30. sal precipitada se filtra y se recristaliza rápidamente



MAR 1959

de etanol abs. El fumarato de análisis puro del éster-(3'-dimetiloamino-propilo-1') del ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico tiene el punto de fusión 133-135° y contiene 1 mol. de agua.

5. 4,45 g. de éster-(3'-dimetiloamino-propilo-1') del ácido 3-etilomercapto-fenotiacina-10-carbónico se calientan bajo 15 mm Hg. en un baño de aceite, durante una hora a 180° y a continuación durante 4 horas a 200°.

Terminada la disociación de dióxido de carbono se destila el residuo en alto vacío bajo 0,008 mm.Hg. a 199-201°. La base de análisis puro, la 3-etilomercapto-10-(3'-dimetilcamino-propilo-1')-fenotiacina, tiene el punto de ebullición 200°/0,008 mm.Hg.

El tartrato de la 3-etilomercapto-10-(3'-dimetilcamino-propilo-1')-fenotiacina tiene el punto de fusión 117-119° (descomposición) después de sinterizar por encima de los 110°.

EJEMPLO 7.

20. 3-isopropilomercapto-10-(3'-dimetiloamino-propilo-1')-fenotiacina.

Una mezcla de 15,0 g. de cloruro de ácido 3-isopropilomercapto-fenotiacina-10-carbónico (punto de fusión 62-64°), 9,2 g. de 3-dimetilo-amino-propanol-1 y 150 cm³ de benzol se hierven al reflujo, durante 15 horas, a 120° de temperatura del baño. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 120 cm³ de agua y después con 75 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15%. Los extractos reunidos se agitan con 80 cm³ de benzol y finalmente, con 25 cm³ de sosa cáustica concentrada se pone fenolftaleino-alcalino. La base precipitada se recibe en un total de



- 250 cm³ de benzol, la capa benzólica se lava con 120 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se disuelve en 60 cm³ de etanol abs. y con ácido clorhídrico etanólico se se pone ácido al Congo. El hidrocloreto precipitado se filtra y se recristaliza de etanol abs. hirviendo.
5. El hidrocloreto de análisis puro del éster (3'-dimetilamino-propilo-1') del ácido 3-isopropilomercapto-fenotiacina-10-carbónico funde a 180-182° (descomposición).
10. 15,0 g. de éster-(5'-dimetilamino-propilo-1') del ácido 3-isopropilomercapto-fenotiacina-10-carbónico se calientan bajo 15 mm. Hg. en un baño de aceite durante 1 hora a 180° y después durante 4 horas a 200°. Terminada la disociación de dióxido de carbono se destila el residuo en alto vacío bajo 0,01 mm.Hg. a 197-199°. La base de análisis puro, la 3-isopropilomercapto-10-(3'-dimetilamino-propilo-1')-fenotiacina tiene el punto de ebullición 198° a 0,01 mm.Hg. Al mezclar una solución de 15,0 g. de la base en 150 cm³ de etanol abs. con una solución de 5,3 g. de ácido oxálico en 150 cm³ de etanol abs. se obtiene el oxalato. Después de recristalizar de 900 cm³ de metanol se obtiene el oxalato de la 3-isopropilomercapto-10-(3'-dimetilamino-propilo-1')-fenotiacina de análisis puro del punto de descomposición 206-208°.
20. El semihidrato del tartrato de la 3-isopropilomercapto-10-(3'-dimetilamino-propilo-1')-fenotiacina tiene el punto de fusión 90° (descomposición) después de sinterizar por encima de 60°.
- 25.

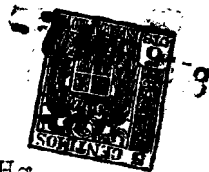


EJEMPLO 8.

3-isopropilomercapto-10- β '-(N-metilo-
pirrolidilo-2'')-etilo-17-fenotiacina.

5. Una mezcla de 15,0 g. de cloruro de ácido 3-isopropilomercapto-fenotiacina-10-carbónico, 11,5 g. de 1-metilo-2-(β -hidroxi-etilo)-pirrolidina y 250 cm³ de benzol se calientan al reflujo durante 15 horas a 120° de temperatura del baño hasta hervir. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 120 cm³
10. de agua y después con 75 cm³ de ácido tártrico acuoso al 15 %. Los extractos reunidos se agitan con 80 cm³ de benzol y finalmente, se pone fenolftaleino-alcalino con 25 cm³ de sosa cáustica concentrada. La base precipitada se recibe en un total de 250 cm³ de benzol,
15. la capa benzólica se lava con 120 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se vaporiza en vacío. El residuo de vaporización se disuelve en 60 cm³ de etanol abs. se mezcla con ácido clorhídrico hasta la reacción ácida al Congo y después se mezcla con 60 cm³ de éter. El
20. hidrocioruro cristalizado se disuelve en 35 cm³ de etanol caliente, se filtra y el filtrado caliente se mezcla con 70 cm³ de éter. El hidrocioruro del éster- β '-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-17 del ácido 3-isopropilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico de
25. análisis puro funde a 179-181° (descomposición).

30. 20,0 g. de éster- β '-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-17 del ácido 3-isopropilo-mercapto-fenotiacina-10-carbónico se calientan bajo 15 mm. Hg. en un baño de aceite durante 1 hora a 180° y después durante 4 horas a 200°. Terminada la disociación de ácido carbónico se



destila el residuo en alto vacío bajo 0,008 mm.Hg.

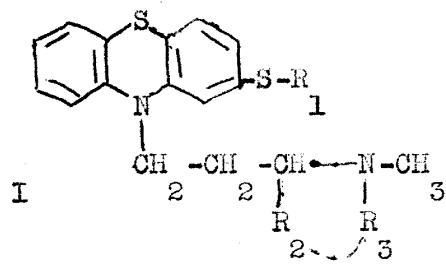
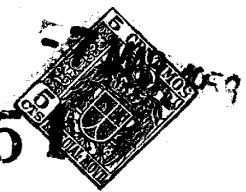
a. 213-218°. La base de análisis puro, la 3-isopropilomercapto-10- γ -2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1 γ -fenotiacina tiene el punto de ebullición 217° a 0,008 mm.Hg.

5. El semihidrato del tartrato de la 3-isopropilomercapto-10- γ -2'-(N-metilo-pirrolidilo-2'')-etilo-1 γ -fenotiacina tiene el punto de fusión 90° (descomposición) después de sinterizar por encima de 70°.

N O T A

10. 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 detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También
15. se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y bajo los números: 45.144 de 17 de abril de 1957; 46.703 de 29 de mayo de 1957 y 53.844 (adición) de 18 de diciembre de 1957, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden
20. los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenotiacínicos sulfurosos"; caracterizándose
25. por lo siguiente:
- 1°.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenotiacínicos sulfurosos, de la fórmula general I

24055



$$R_1 = CH_3, CH_2, CH_3$$

$$R_2 + R_3 = -(CH_2)_2-, -(CH_2)_3-$$

6

$$R_1 = CH_2, CH_3$$

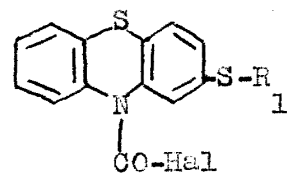
$$R_2 = H$$

$$R_3 = CH_3$$

5.

caracterizándose porque los derivados de halogenuros de ácido fanotiacina-10-carbónicos de la fórmula general II

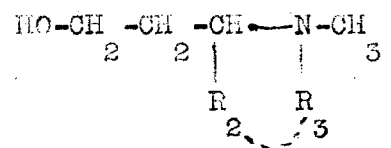
10.



II

15.

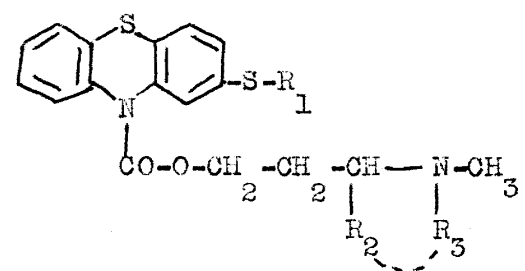
donde Hal está por cloro, bromo o yodo, se reaccionan con un aminoalcanol de la fórmula general III



III

20.

y los ésteres así obtenidos de la fórmula general IV



IV

25.



se someten a una disociación de dióxido de carbono, donde R_1 , R_2 y R_3 en las fórmulas II, III y IV tienen el mismo significado que en la fórmula I.

5. 2^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fenotiacínicos sulfurosos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 de marzo de 1958.

S A N D O Z, S. G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P.