

AÑO

Expediente núm.



248583'

# 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*

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, ..... de nacionalidad  
entidad francesa. .... domiciliado en 21, Rue Jean-Goujon, .....  
~~calle de~~ Paris, Francia. .... núm. ....

*por:*

« Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de  
fenotiacina". .....

PATENTE DE INVENCION

SG. 1640 - AMINO (AMINOALCOYL)  
PIPERIDINOALCOYL-10 PHENOTHIAZINE  
type 9473 R.P.



248588

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados de fenotiacina.

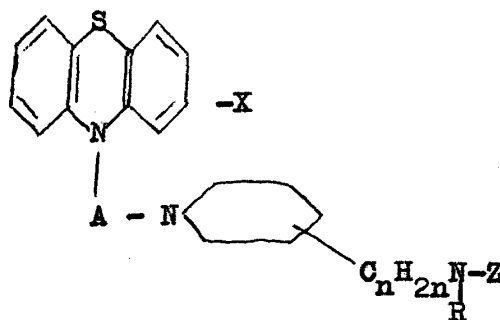
=====

*Solicitante:* SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE POULENC, entidad  
francesa, domiciliada en 21 Rue Jean Goujon, PARIS,  
Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un  
procedimiento para la preparación de nuevos derivados de  
fenotiacina, sus sales y sus derivados amonio cuaternario.

Estos nuevos derivados responden a la fórmula  
general:



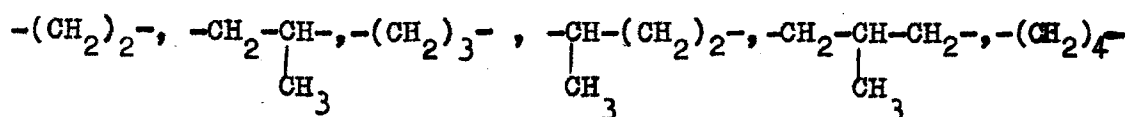


5. En esta fórmula X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo o acilo inferior, ciano, metiltio, metanosulfonilo, dimetilsulfamoilo o trifluorometilo. A indica un radical alcoholeno inferior, n es igual a 0 ó 1; R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y Z un radical acilo inferior, alcoholoxicarbonilo, alcanosulfonilo inferior, carbamoilo o sulfamoilo eventualmente sustituidos.

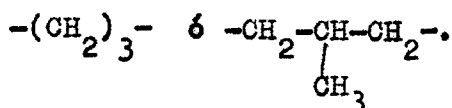
10. Cuando X representa un átomo de halógeno, este halógeno puede ser cloro, bromo, fluor o yodo, pero de preferencia, cloro; por radical inferior en el caso de X como por los otros símbolos, es preciso entender un radical que encierra como máximo 4 átomos de carbono.

15. El radical hidrocarbonado divalente A puede comprender de 2 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada y tales que el átomo de nitrógeno del núcleo fenotiacina y el del núcleo piperidina estén separados por lo menos por dos átomos de carbono. Por ejemplo, A puede representar una cualquiera de las cadenas siguientes:

20.



o unas cadenas similares. Los productos preferentes de la invención encierran las cadenas



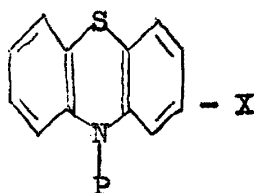
Los sustituyentes  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\overset{\text{R}}{\text{N}}-\text{Z}$  pueden estar en posición 2, 3 ó 4, del núcleo piperidina, constituyendo



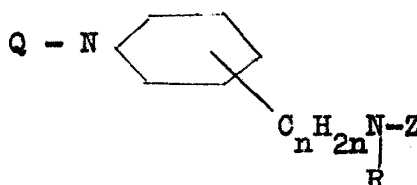
la posición 4 la posición preferente.

Estos productos pueden obtenerse, según la invención, por uno de los procedimientos clásicos de preparación de los derivados aminoalcoholados de la fenotiacina y en particular por uno de los procedimientos siguientes:

1ª Reacción de una fenotiacina de la fórmula general:



con una piperidina de la fórmula general:



10. En estas fórmulas uno de los restos P y Q representa un átomo de hidrógeno y el otro un radical -A-Y representado Y un resto ácido tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo, un radical sulfato, por ejemplo metilsulfato, o sulfonato, por ejemplo, p.toluenosulfonato o metanosulfonato, teniendo los otros símbolos las significaciones dadas precedentemente. Entre los restos Y, los átomos de cloro y de bromo constituyen los restos preferentes:

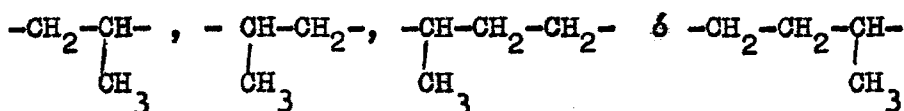
20. La reacción puede efectuarse con o sin disolvente, en presencia o no de un agente de condensación.

24858810



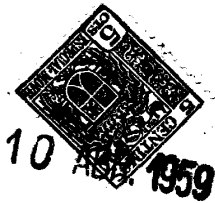
- Cuando P representa un átomo de hidrógeno y Q el radical -A-Y definido anteriormente, es conveniente operar con un disolvente del grupo de los hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno o xileno), de los éteres (por ejemplo, el éter etílico) o de las amidas terciarias (por ejemplo la dimetilformamida), en presencia de un agente de condensación, de preferencia del grupo de los metales alcalinos y de sus derivados (tales como por ejemplo hidruros, amiduros, hidróxidos, alcoholatos, metales alcoholos o arilos) y más particularmente el sodio y el potasio metálicos, el amiduro de sodio, el hidróxido de sodio o de potasio en polvo, el hidruro de litio o de sodio, el terciobutilato de sodio, el butilitio, el fenilitio o el fenilsodio. Se opera, de preferencia, a la temperatura de ebullición del disolvente. Es particularmente conveniente utilizar un halogenuro de piperidinoalcoholo en forma de base libre en solución, por ejemplo, en benceno, tolueno o xileno y añadir a la mezcla otros reactivos, en la que la fenotiacina utilizada puede ya estar presente, por lo menos en parte, en forma de sal alcalina. La reacción puede efectuarse también con una sal de halogenuro de piperidinalcoholo, pero en este caso, es preciso, evidentemente, poner una mayor proporción de agente de condensación de modo que se neutralice el ácido de la sal utilizada.

En el curso de la reacción, cuando el radical A es asimétrico y representa por ejemplo uno de los radicales



se puede producir una transposición y conducir a una

248588

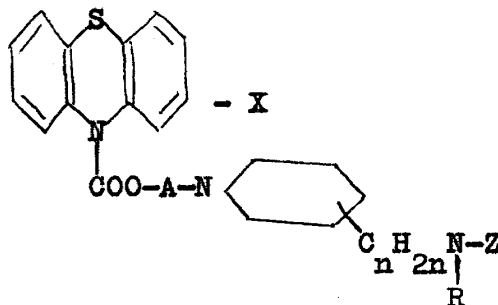


mezcla de isómeros.

Cuando Q representa un átomo de hidrógeno y P el radical -A-Y, es conveniente operar con un hidrocarburo aromático o un alcohol como anteriormente y utilizar como agente de condensación un exceso de compuesto piperidínico.

5.

2ª.- Descomposición por calor, hasta el final del desprendimiento de anhídrido carbónico, de un éster de la fórmula.



10.

en la que los diferentes símbolos tienen las significaciones dadas anteriormente o de una de sus sales de adición tal como el clorhidrato.

15.

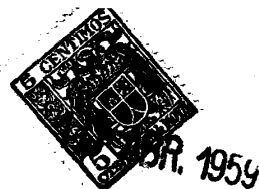
La descomposición de este éster se efectúa por calentamiento a una temperatura superior a 100° y de preferencia comprendida entre 150 y 220°. No se encuentra ventaja operando a temperaturas más elevadas, hallándose entonces los productos de la reacción por lo general, mas coloreados. Se puede operar con el producto solo sin diluyente o en un medio inerte tal como aceite de vaselina, óxido de difenilo, diclorobenceno o en diluyentes clásicos de descarboxilación, como por ejemplo la quinoleína o las bases débiles de punto de ebullición suficientemente elevado.

20.

esta

En el curso de esta reacción se observa la misma transposición que en el método según 1ª, en el caso de

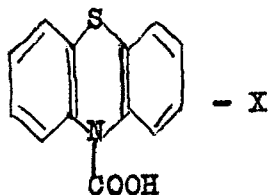
25.



cadena ramificada asimétrica.

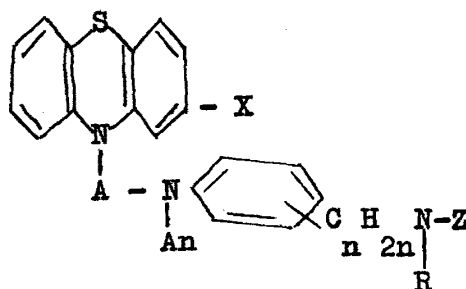
Los ésteres utilizados como materias primas pueden obtenerse por métodos conocidos, por ejemplo reacción de un halogenuro (o de un éster) de un ácido de la fórmula

5.



con el piperidinoalcohol conveniente; reacción con una piperidina conveniente de un fenotiazinilcarboxilato de halogenoalcoholo.

3º.- Hidrogenación catalítica de sales de piridinio de la fórmula



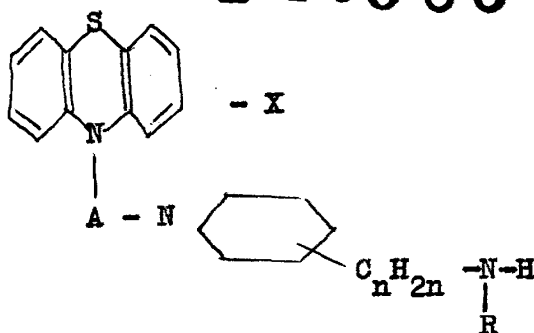
10.

en la que An representa un anión y los otros radicales se definen como anteriormente. Como catalizador se utiliza de preferencia un catalizador que encierra un metal noble tal como el platino, en particular platino de Adams. Se opera ventajosamente en medio alcohólico o hidroalcohólico, a presión y temperatura ordinarias.

15.

4º.- Condensación de un derivado reactivo de ácido sobre una fenotiacina de la fórmula general

248588



en la que los diferentes radicales se definen como anteriormente. A título de ejemplo los derivados reactivos siguientes pueden utilizarse con ventaja:

- 5. - para obtener los compuestos en los que Z es un resto acilo: las anhídridas, y ésteres de ácidos carboxílicos.
  - para obtener los compuestos en los que Z es un resto alcohiloxi-carbonilo: los clorocarbonatos de alcohol.
  - 10. -para obtener los compuestos en los que Z es un resto carbamoilo: los halogenuros de carbamoilo o los isocianatos de alcohol.
  - para obtener los compuestos en los que Z es un resto sulfamoilo: los halogenuros de sulfamoilo.
  - 15. - para obtener los compuestos en los que Z es un resto alcanosulfonilo: los halogenuros de alcanosulfonilo.
- Los nuevos derivados de fenotiacina pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en derivados de amonio cuaternario. Las sales de adición pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ácidos en disolventes apropiados. Como disolventes orgánicos, se utilizan, por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; como disolvente mineral, se utiliza con ventaja agua. La sal formada se precipita después de concentración eventual de su solución y
- 20.
- 30.



se separa por filtración o decantación.

Los derivados amonio cuaternarios pueden obtenerse por reacción de los nuevos derivados con ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.

5.

Los nuevos derivados de fenotiacina de la fórmula I pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos tales como destilación, cristalización, cromatografía o químicos, tales como formación de sales, cristalización de éstas y descomposición de estas últimas en medio alcalino. En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente cristizable.

10.

15.

Los nuevos derivados de la fenotiacina poseen propiedades farmacodinámicas interesantes; son en particular sedantes del sistema nervioso extremadamente activos, excelentes potencializadores de narcosis, tranquilizantes poderosos, antieméticos y analgésicos.

20.

Para el empleo en terapéutica, se utilizan nuevos compuestos, ya sea en estado de bases, ya sea en estado de sales de adición o derivados amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicos en las dosis de utilización. Las bases y las sales de adición definidas anteriormente, constituyen, sin embargo, la forma de utilización preferente, es decir, aquella en la que las acciones secundarias indeseables son las más reducidas y la acción principal más fuerte.

25.

30.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales



- (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos), u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, oxalatos, tartratos, metanosulfonatos, etanodisulfonatos, clorotefilinos, teofilinoacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metileno-bis-β-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

5. Como ejemplo de derivados amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables pueden citarse derivados de ácidos minerales u orgánicos tales como los cloro-, bromo-, o yodometilatos, -etilatos, -alilatos o -bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

10. Los nuevos compuestos pueden administrarse en estado puro o en presencia de un diluyente o provistos de un recubrimiento. Las formas farmacéuticas usuales pueden utilizarse, en particular las convenientes para la administración por vía oral, rectal o parenteral. Las dosis dependen del efecto terapéutico requerido, de la vía de administración, de la duración del tratamiento y de la especie animal. Están, por lo general comprendidas entre 0,1 y 10 mg. por kilogramo de peso animal. En medicina humana, se puede admitir como dosis de empleo diaria de 20 a 600 mgs. de producto activo por vía oral y 10 a 500 mgs. por vía parenteral.

15. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

EJEMPLO 1.

20. Se calienta durante 21 horas a reflujo una solución de 15,5 g. de cloro-3 (cloro-3' propil)-10



fenotiacina y de 7,8 g. de acetamido-4 piperidina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro con 5,3 g. de carbonato de sodio anhidro en polvo. Se añaden de nuevo 2,7 g. de carbonato de sodio y se calienta todavía durante 9 horas a reflujo.

5.

Se retira el etanol a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio). Se vuelve a tratar el residuo con 150 cm<sup>3</sup> de agua y 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se agitan con 60 cm<sup>3</sup> de solución de ácido sulfúrico 4 N, se separa

10.

la fase orgánica y se les agota de nuevo con 15 cm<sup>3</sup> de solución de ácido sulfúrico 4 N. Se reúnen las fases acuosas ácidas, se alcaliniza con 60 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae la base libre en dos veces con 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se seca la solución orgánica en carbonato de

15.

potasio anhidro y se la concentra en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio alrededor).

La base así aislada que pesa 17,9 g. es un aceite espeso amarillo pálido que cristaliza a la larga; se transforma en clorhidrato, poniéndola en solución en acetona y añadiéndola una solución de ácido clorhídrico en éter. Se obtienen así 15,6 g. de clorhidrato de cloro-3 (acetamido-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco que funde a 204-210°.

20.

La acetamido-4 piperidina (PF. = 134 - 136°) se obtiene desbencilando catalíticamente, con paladio sobre negro en metanol, la bencil-1 acetamido-4 piperidina (PF. = 140 - 142°), preparada a su vez por acetilación de la bencil-1 amino-4 piperidina; la bencil-1 amino-4 piperidina se prepara por el método de BROOKES y al. J.Chem. Soc. (London) 3165 (1957) a partir de bencil-1 piperidona-4.

25.

30.



Disolviendo como anteriormente la base aislada en acetona y añadiendo otros ácidos, pueden obtenerse otras sales: el maleato ácido a partir de ácido maleico; el tartrato neutro, a partir de ácido tártrico, el

5. cloro-8 teofillinato, a partir de cloro-8 teofillina; el metanosulfonato, a partir de ácido metanosulfónico.

EJEMPLO 2.

Se calienta durante 20 horas a reflujo, una solución de 22 g. de cloro-3 (p.toluenosulfoniloxi-3' propil)-10 fenotiacina y de 9,5 g. de clorhidrato de acetamidometil-4 piperidina en 150 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro con 10,5 g. de carbonato de sodio anhidro en polvo.

10.

Se retira el etanol a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio). Se vuelve a tratar el residuo con 250 cm<sup>3</sup> de agua y 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se agita con 40 cm<sup>3</sup> de solución de ácido clorhídrico 4 N, se separa la fase acuosa y se la agota de nuevo con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo.

15.

Se alcaliniza la fase acuosa con 30 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d - 1,33) y se extrae la base libre con 150, y después con 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se seca la solución orgánica en carbonato de potasio anhidro y se la concentra en seco a presión reducida, (unos 15 mm. de mercurio).

20.

Después de recristalización del residuo en acetónitrilo, se obtienen 13,9 g. de cloro-3 [(acetamidometil-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco que funde a 106-107°.

25.

El clorhidrato de acetamidometil-4 piperidina (P.F. : 184°) se obtiene por hidrogenación catalítica a

30.



la presión ordinaria del clorhidrato de acetamidometil-4" piperidina (la base funde a 89 - 90°) en etanol acuoso en presencia de platino Adams.

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 7,5 g. de cloro-3  $\angle$ (amino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina en 44 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se añade a 20° una solución de 1,98 g. de cianato de potasio en 10 cm<sup>3</sup> de agua y se la deja reposar durante 16 horas.
- 10 Se alcaliniza el líquido reaccional con 5 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d - 1,33) y se extrae la base liberada con 2 veces 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se seca la solución orgánica en carbonato de potasio anhidro y se concentra en seco al baño María. Se tritura el residuo
15. sólido en presencia de 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se filtra se lava con el mismo disolvente y se seca en secador a una presión de alrededor de 15 mm. Hg.
- Se obtienen así 7,1 g. de cloro-3  $\angle$ (carbamoil-amino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, polvo
20. cristalino blanco, que funde a 120-124°.
- La cloro-3  $\angle$ (amino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina es un aceite espeso que se obtiene por desacetilación de la cloro-3  $\angle$ (acetamido-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina por el ácido clorhídrico 3 N durante 5 horas
25. a reflujo y que se utiliza en bruto.

EJEMPLO 4

- Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de 7,5 g. de cloro-3  $\angle$ (amino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, 2,3 g. de metanosulfocloruro
30. y 1,6 g. de piridina en 75 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro.



- 13 - 248588 10 ABR. 1959

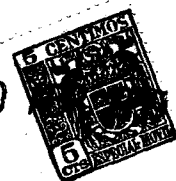
Se diluye el líquido reaccional, con 100 cm<sup>3</sup> de éter y se agita con una solución de 4,5 cm<sup>3</sup> de ácido metanosulfónico con 150 cm<sup>3</sup> de agua; se separa la fase acuosa ácida, se la alcaliniza con 40 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d - 1,33) y se extrae la base liberada con acetato de etilo; se seca la solución orgánica en carbonato de potasio anhidro y se la concentra en seco a una presión de 20 mm. Hg.

- 5.
- Se vuelve a disolver el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de benceno y se filtra la solución a través de una columna de 100 g. de alumina por cromatografía; se elue sucesivamente por benceno, por mezclas benceno-acetato de etilo de concentración creciente en éster y finalmente por acetato de etilo puro. Después de evaporación del disolvente se obtienen 5,9 g. de cloro-3 [(metanosulfonamido-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina purificada que, después de recristalización en la mezcla benceno-ciclohexano (3 : 2) se presenta en forma de un polvo cristalino blanco-orema que funde a 129-131°.
- 10.
- 15.

#### EJEMPLO 5

- 20.
- Se calienta durante 24 horas a reflujo una solución de 27,8 g. de cloro-3 (cloro-3' propil)-10 fenotiacina y de 15,1 g. de (N-metilacetamido)-4 piperidina en 270 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro con 9,6 g. de carbonato de sodio en polvo; se vuelven a añadir 4,8 g. de carbonato de sodio, se calientan durante 8 horas más a reflujo y después de una nueva adición de 4,8 g. de carbonato de sodio, se termina con un último calentamiento de 15 horas a reflujo.
- 25.

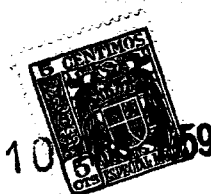
- 30.
- Se retira el etanol a presión reducida (alrededor de 30 mm. Hg.) Se vuelve a tratar el residuo con 200



- cm<sup>3</sup> de agua y se extrae con 2 veces 400 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se agota la fase orgánica con 250 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2,5 N; se alcaliniza la fase acuosa ácida con 80 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d = 1,33) y se extrae la base liberada con acetato de etilo; se seca la solución orgánica en carbonato de potasio anhidro y se la concentra en seco a presión reducida (30 mm. de mercurio, alrededor).
- 5.
- Se vuelve a disolver el residuo en 400 cm<sup>3</sup> de benceno, se filtra la solución a través de una columna de 350 g. de alumina por cromatografía y se elue con los mismos disolventes que en el ejemplo 4. Después de evaporación del disolvente, se obtienen 26,6 g. de base aceitosa que se transforma en clorhidrato por puesta en solución en etanol y adición de una solución éterea de ácido clorhídrico. Se obtienen así 25,9 g. de clorhidrato de cloro-3 [ (N-metilacetamido-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco-crema que funde a 210-213°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- La (N-metilacetamido)-4 piperidina de partida que funde a 73 - 75° se obtiene, desbencilando catalíticamente, por paladio sobre negro en metanol, la bencil-1 (N-metilacetamido)-4 piperidina que funde a 57-58°, a su vez preparada por acetilación de la bencil-1 monometilamino-4 piperidina; la bencil-1 monometilamino-4 piperidina (P.E.<sub>1,6</sub> = 140-143°) se obtiene a partir de la bencil-1 piperidona-4" por aminación reductiva por la monometilamina en presencia de platino Adams.

EJEMPLO 6.

- Se opera como en el ejemplo 3 a partir de 7,75 g. de cloro-3 [ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil]-10
- 30.



fenotiacina y 1,98 g. de cianato de potasio.

Se obtienen así 6,6 g. de cloro-3  $\square$ (N-carbamoil N-metilamino-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina que, después de recristalización en acetato de etilo, se presenta en forma de un polvo cristalino blanco que funde a 150-152°.

5.

La cloro-3  $\square$ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina de partida es un aceite espeso, preparado por desacetilación de la cloro-3  $\square$ (N-metilacetamido-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina por el ácido clorhídrico 6 N durante 7 horas a reflujo, y que se utiliza en bruto.

10.

EJEMPLO 7.

Se opera como en el ejemplo 4 a partir de 8 g. de cloro-3  $\square$ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina, 2,47 g. de metanosulfocloruro y 1,63 g. de piridina.

15.

La base bruta, en solución en 160 cm<sup>3</sup> de benceno, es cromatografiada en 80 g. de alumina y se elue sucesivamente con benceno y con la mezcla benceno-acetato de etilo (9:1).

20.

Se obtienen 5,3 g. de cloro-3  $\square$ (N-metilmetanosulfonamido-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina purificada que, después de recristalización en la mezcla benceno-ciclohexano (3:5) se presenta en forma de un polvo cristalino blanco, que funde a 134-136°.

25.

EJEMPLO 8.

Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de 10,8 g. de cloro-3  $\square$ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil $\square$ -10 fenotiacina, 4,5 g. de

30.



cloruro de morfolinocarbonilo y 2,5 g. de piridina en 60 cm<sup>3</sup> de cloroformo.

5. Se diluye el medio reaccional con 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se lava con 3 veces 250 cm<sup>3</sup> de agua, se seca la fase orgánica en carbonato de potasio anhidro y se concentra en seco a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio).

10. Se vuelve a disolver el residuo aceitoso en 160 cm<sup>3</sup> de benceno y se filtra la solución a través de una columna de 150 g. de alumina para cromatografía; se elue sucesivamente con benceno, con mezclas benceno-acetato de etilo de concentración creciente en éster y finalmente con acetato de etilo puro.

15. Después de evaporación del disolvente y recristalización del residuo sólido en etanol, se obtienen 5,85 g. de cloro-3  $\left[ \text{(N-morfolinocarbonil-N-metilamino-4'' piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco-crema que funde a 115-167^\circ} \right.$

EJEMPLO 9.

20. Se calienta durante 2 horas a reflujo, una solución de 11,5 g. de cloro-3  $\left[ \text{monometilamino-4'' piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, 3 g. de trietilamina y 5,6 g de morfolinofosforocloruro en 100 cm}^3 \text{ de cloroformo.} \right.$

25. Se retira el cloroformo a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio); se vuelve a tratar el residuo con 100 cm<sup>3</sup> de n-butanol y se lava la solución con 100 cm<sup>3</sup> de agua y 2,76 g. de carbonato de potasio; se seca la fase orgánica en carbonato de potasio y se la concentra en seco a presión reducida (alrededor de 20 mm. de mercurio).

30.



Se lava el residuo sólido triturándole en acetato de etilo y se le recristaliza en n-propanol; se obtienen así 6,3 g. de cloro-3 [N-morfolinosulfonil-N-metilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina;

5.

EJEMPLO 10.

Se opera como en el ejemplo 3, a partir de 12,4 g. de metoxi-3 [(monometilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina, 80 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N y 3,8 g. de cianato de potasio.

10.

Se disuelve la base bruta que pesa 14 g. en 300 cm<sup>3</sup> de la mezcla benceno-acetato de etilo (9:1) y se filtra la solución a través de una columna de 120 g. de alumina para cromatografía; se elue sucesivamente por mezclas benceno-acetato de etilo de concentración creciente en éster después por acetato de etilo puro. Después de evaporación del disolvente, se obtienen 4,6 g. de metoxi-3 [(N-carbamoil N-metilamino -4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina que, después de recristalización en acetoni-trilo se presenta en forma de un polvo cristalino blanco, que funde a 116-118°.

15.

20.

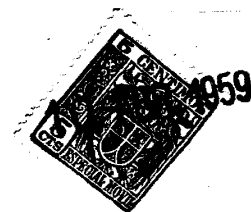
La metoxi-3 [(monometilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina es un aceite espeso que se obtiene por desacetilación de la metoxi-3 [(N-metilacetamido-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina por ácido clorhídrico 6 N a reflujo; este último compuesto se prepara a su vez por condensación de la metoxi-3 (cloro-3' propil)-10 fenotiacina con la (N-metilacetamido)-4 piperidina en etanol a reflujo en presencia de carbonato de sodio.

25.

30.

EJEMPLO 11.

Se opera como en el ejemplo 5, a partir de



5,55 g. de metoxi-3 (cloro-3' propil)-10 fenotiacina, 4,1 g. de (N-morfolinocarbonil N-metilamino)-4 piperidina 3,8 g. en total de carbonato de sodio y 150 cm<sup>3</sup> de etanol.

- Se disuelve la base bruta en 75 cm<sup>3</sup> de benceno,
5. se filtra la solución a través de una columna de 75 g. de alumina para cromatografía y se elue sucesivamente con los mismos disolventes que en el ejemplo 3. Después de evaporación del disolvente se obtienen 4 g. de base aceitosa purificada que se transforma en maleato ácido.
10. Después de recristalización en etanol, se obtienen 3,66 g. de maleato ácido de metoxi-3  $\left[ \begin{array}{l} \text{(N-morfolinocarbonil} \\ \text{N-metilamino-4'' piperidino)} \end{array} \right]$ -3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco, que funde a 174-176<sup>o</sup>.

- La (N-morfolinocarbonil N-metilamino)-4 piperidina
15. de partida se obtiene desbencilando catalíticamente, por paladio sobre negro en metanol, la bencil-1 (N-morfolinocarbonil N-metilamino)-4 piperidina, que funde a 101-103<sup>o</sup> preparada a su vez por concentración del cloruro de morfolinocarbonilo con la bencil-1 monometilamino-4
20. piperidina (P.E. = 140-143).  
1,6

EJEMPLO 12.

- Se opera como en el ejemplo 3 a partir de 7 g. de ciano-3  $\left[ \begin{array}{l} \text{(monometilamino-4'' piperidino)} \end{array} \right]$ -3' propil-10 fenotiacina, 1,75 g. de cianato de potasio y 40,5 cm<sup>3</sup>
25. de ácido clorhídrico normal.

Después de recristalización de la base bruta en acetato de etilo, se obtienen 4,15 g. de ciano-3  $\left[ \begin{array}{l} \text{(N-carbamoil} \\ \text{N-metilamino-4'' piperidino)} \end{array} \right]$ -3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino amarillo que funde a 146-148<sup>o</sup>.

30. La ciano-3  $\left[ \begin{array}{l} \text{(monometilamino-4'' piperidino)} \end{array} \right]$ -3'



propil-10 fenotiacina es un aceite espeso amarillo preparado por desacetilación de la ciano-3 [(N-metilacetamido-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina por el ácido clorhídrico 3 N en solución etanólica durante 18 horas a reflujo; este último producto se obtiene a su vez por condensación de la ciano-3 (cloro-3' propil)-10 fenotiacina con la (N-metilacetamido)-4 piperidina en etanol a reflujo en presencia de carbonato de sodio.

5.

EJEMPLO 13.

10.

Se opera como en el ejemplo 3 a partir de 10,2 g. de dimetilsulfamoil-3 [(monometilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina 1,83 g. de cianato de potasio y 47,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N.

15.

Se diluye el líquido reaccional con 200 cm<sup>3</sup> de agua, se alcaliniza mediante adición de carbonato de potasio y se extrae la base liberada con acetato de etilo; se seca la base orgánica en carbonato de potasio anhidro y se concentra en seco a presión reducida (30mm. de mercurio, alrededor).

20.

Se disuelve el residuo en 150 cm<sup>3</sup> de benceno y se filtra la solución a través de una columna de 150 g. de alumina para cromatografía; se elue con unas mezclas de acetato de etilo-metanol a 5,10 y 50% de alcohol.

25.

Después de evaporación del disolvente y recristalización en acetonitrilo, se obtienen 4,5 g. de dimetilsulfamoil-3 [(N-carbamoil N-metilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina, polvo cristalino amarillo, que funde a 106-112°.

30.

La dimetilsulfamoil-3 [(monometilamino-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina de partida es un aceite espeso amarillo preparado según el mismo principio que el compuesto ciano-3 correspondiente.



EJEMPLO 14.

5. Se opera como en el ejemplo 3, a partir de 9 g. de trifluorometil-3  $\angle$ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, 1,95 g. de cianato de potasio y 45 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N.

10. Se disuelve la base bruta, que pesa 10 g. en 200 cm<sup>3</sup> de benceno y se filtra la solución a través de una columna de 150 g. de alumina para cromatografía; se elue sucesivamente con mezclas acetato de etilo-metanol a 5 y 10% de alcohol. Después de evaporación del disolvente se obtienen 6,5 g. de trifluorometil-3  $\angle$ (N-carbamoil N-metilamino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina que, después de recristalización en la mezcla benceno-ciclohexano (2:5) se presenta en forma de un polvo cristalino amarillo-pálido, que funde a 137-139°.

15. La trifluorometil-3  $\angle$ (monometilamino-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina de partida es un aceite espeso, preparado según el mismo principio que el compuesto ciano-3 correspondiente.

20. EJEMPLO 15.

Se calientan a 130-140° durante 2 horas y media 38,8 g. de cloro-3  $\angle$ (aminometil-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina y 25 cm<sup>3</sup> de formamida.

25. Después de enfriamiento, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua y se agita con 300 cm<sup>3</sup> de benceno; se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca en carbonato de potasio anhidro y se la concentra en seco a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio).

30. Se recristaliza el residuo sólido en el



acetonitrilo y se obtienen así 37,9 g. de cloro-3  $\angle$ (formamidometil-4" piperidino)-3' propil  $\angle$ -10 fenotiacina, polvo cristalino crema, que funde a 105-106<sup>o</sup>.

- La cloro-3  $\angle$ (aminometil-4" piperidino)-3' propil  $\angle$ -10 fenotiacina de partida, es un aceite amarillo, utilizado en bruto, que se prepara por desacetilación de la cloro-3  $\angle$ (acetamidometil-4" piperidino)-3' propil  $\angle$ -10 fenotiacina por el ácido clorhídrico 4 N, durante 12 horas a reflujo.
5. EJEMPLO 16.
- En una solución de 8,3 g. de cloro-3  $\angle$ (aminometil-4" piperidino)-3' propil  $\angle$ -10 fenotiacina y de 2,6 g. de trietilamina en 80 cm<sup>3</sup> de tolueno, se vierte en 20 minutos una solución de 2,43 g. de cloroformiato de metilo en 10 cm<sup>3</sup> de tolueno; se agita después a la temperatura ordinaria durante 15 horas.
10. Se añaden 50 cm<sup>3</sup> de agua y 8 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 4 N; se separa la fase acuosa, se la alcaliniza con 5 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d - 1,33) y se extrae la base liberada con 150 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica en carbonato de potasio y se la concentra en seco a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio).
15. Se disuelve el aceite residual en 200 cm<sup>3</sup> de benceno, se filtra la solución a través de una columna de 30 g. de alumina para cromatografía y se elue con la mezcla benceno-acetato de etilo (9 : 1). Después de evaporación del disolvente se obtienen 6,5 g. de base purificada que se transforma en clorhidrato por puesta en solución en el isopropanol y adición de una solución
- 20.
- 25.
- 30.

2485880 ABR. 1950



etérea de ácido clorhídrico. Se obtiene así 5,4 g. de clorhidrato de cloro-3  $\sphericalangle$ (carbometoxiaminometil-4" piperidino)-3 propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco que funde a 189-190°.

5. EJEMPLO 17.

Se opera como en el ejemplo 3, a partir de 8 g. de cloro-3  $\sphericalangle$ (aminometil-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina 2,01 g. de cianato de potasio y 45,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N.

10. Después de recristalización de la base bruta en acetato de etilo, se obtienen 6,5 g. de cloro-3  $\sphericalangle$ (carbamoilaminometil-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco, que funde a 136°.

EJEMPLO 18.

15. Se calienta durante 2 horas a reflujo una solución de 8,0 g. de cloro-3  $\sphericalangle$ (aminometil-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, 2,36 g. de metanosulfocloruro y 1,63 g. de piridina en 75 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro.

20. Después de enfriamiento, se alcaliniza con 10 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa (d - 1,33) y se extrae con 200 cm<sup>3</sup> de cloroformo; se secan los extractos orgánicos en carbonato de potasio y se los concentra en seco a presión reducida (alrededor de 30 mm. de mercurio).

25. La base bruta así obtenida se transforma en clorhidrato poniéndola en solución en etanol y añadiéndola una solución etérea de ácido clorhídrico. Después de recristalización en metanol, se obtienen 6,2 g. de clorhidrato de cloro-3  $\sphericalangle$ (metanosulfonamidometil-4" piperidino)-3' propil-10 fenotiacina, polvo cristalino blanco-crema, que funde a 222-225°.

30.

2485818



EJEMPLO 19.

5. Se opera como en el ejemplo 5, a partir de 15,5 g. de cloro-3 (cloro-3' propil)-10 fenotiacina, 8,5 g. de (N-metilacetamidometil)-4 piperidina, 10,6 g. de carbonato de sodio y 90 cm<sup>3</sup> de etanol.

10. La base bruta se transforma en oxalato ácido poniéndola en solución en acetona y añadiéndola ácido oxálico anhidro. Después de recristalización en etanol, se obtienen 14,5g. de oxalato ácido de cloro-3 [(N-metilacetamidometil-4" piperidino)-3' propil]-10 fenotiacina: polvo cristalino amarillo pálido que funde a 150-155°.

15. La (N-metilacetamidometil)-4 piperidina de partida (P.E. - 170-173°) se obtiene por hidrogenación de la (N-metilacetamidometil)-4 piridina en estado de clorhidrato, en agua y en presencia de Platino Adams, a temperatura y presión ordinarias; esta piridina que funde a 49-50° se obtiene a su vez por acetilación por el anhídrido acético de la monometilaminometil-4 piridina; este último compuesto (P.E. - 105-106°) se prepara por aminación reductiva del isonicotinaldehido por la monometilamina, en etanol en presencia de platino Adams.

N O T A

25. 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 se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha 22 de abril de 1.958 nº 763.790, acogiéndose, por lo tanto, a los

30.

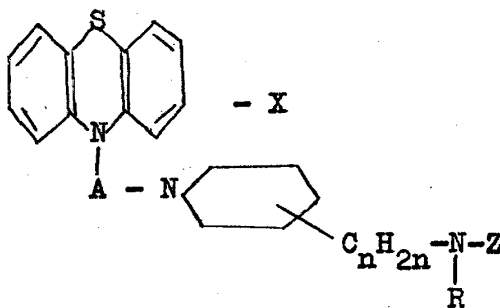
2485 10 ABR 88



beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la

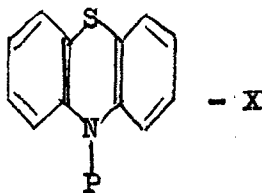
5. preparación de nuevos derivados de la fenotiacina"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la fenotiacina, de la fórmula general

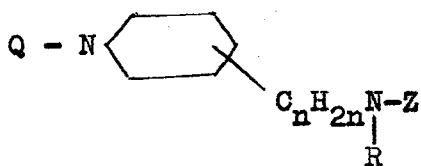


10. en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcoholo, alcoholoxilo o acilo inferior, ciano, metiltio, metanosulfonilo, dimetilsulfamoil o trifluorometilo, A un radical alcoholeno que encierra todo lo más 4 átomos de carbono, n es igual a 0 ó 1.

15. R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo y Z un radical acilo inferior, alcoholoxicarbonilo, alcanosulfonilo inferior, carbamoilo o sulfamoilo eventualmente sustituidos, caracterizándose por la reacción de una fenotiacina de la fórmula general:

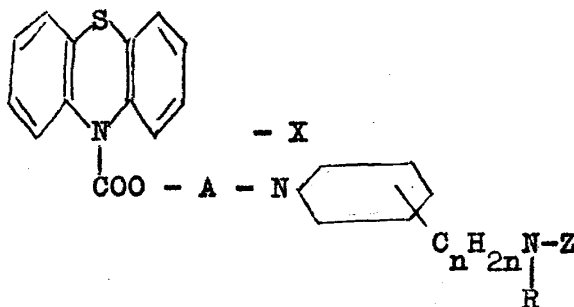


con una piperidina de la fórmula general:

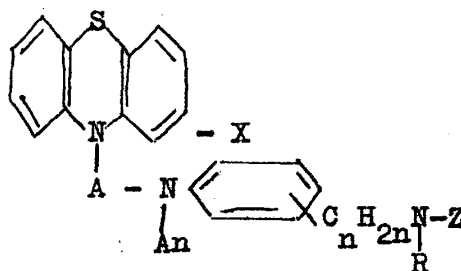


fórmulas en las que uno de los restos P y Q representan un átomo de hidrógeno y el otro un radical -A-Y en el que Y es un resto ácido.

5. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se efectúa la descomposición bajo efecto del calor de un éster de la fórmula general:



10. 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se efectúa la hidrogenación catalítica de las sales de piridinio de la fórmula general

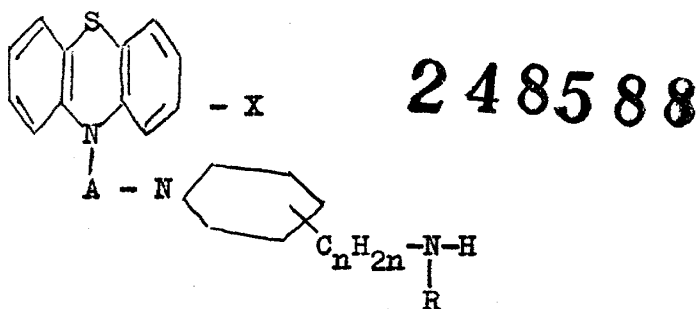


en la que An representa un anión.

- 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se hace

REPOSICION  
10 ABR 1950

reaccionar un derivado de fenotiacina de la fórmula



con un reactivo del grupo constituido por: anhídrido, cloruro o éster de ácido carboxílico, clorocarbonatos de alcoholos, halogenuros de carbamoilo, isocianatos de alcoholos, halogenuros de sulfamoilo, halogenuros de alcanosulfonilo.

5.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de fenotiacina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

10 ABR 1950

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES REGIONE POULENC.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
S. P.