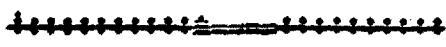


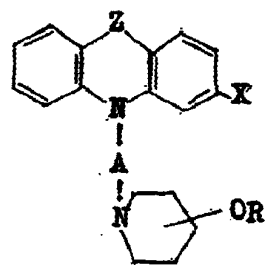


282 748

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA
LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ALCOXI-
PIPERIDINA Y DE SUS SALES".



El presente invento se refiere a la fabricación de nuevos
derivados de alcóxipiperidina de la fórmula general



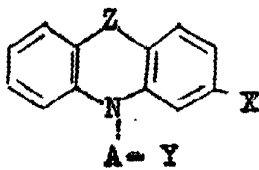
5

en la que significa X hidrógeno, halógeno, o un resto alquilo, alcoxi,
alquilmercapto, trifluorometil, dialquilamidosulfonilo o acil, A una
cadena alquileno recta o ramificada con 2-4 átomos C, Z una línea de
valencia, un átomo de oxígeno o azufre o un puente CH_2-CH_2 o bien
10 $\text{CH}=\text{CH}$, y R un resto alquílico inferior



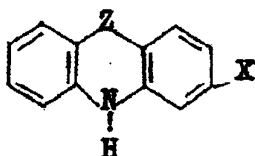
Estos compuestos tienen interesantes propiedades farmacológicas y, por sus efectos psicotr6picos han de tener aplicaci3n en la farmacoterapia psiqui6trica. La fabricaci3n de los nuevos derivados de alcoxipiperidina se lleva a cabo seg6n uno de los siguientes procedimientos:

1.) Reacci3n de un 6ster reaccionable de la f3rmula general

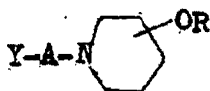


con una alcoxipiperidina, en donde A, X, y Z tienen el significado sealado m6s arriba e Y representa un resto 6cido susceptible de reacci3n tal como, por ejemplo, hal3geno. La reacci3n se realiza convenientemente en un disolvente apropiado (por ejemplo acetona, butanona) con adici3n simult6nea de sustancias fijadoras de 6cido, tal como carbonatos alcalinos.

2.) Condensaci3n de una amina de la f3rmula general



con un derivado de alcoxipiperidina de la f3rmula general

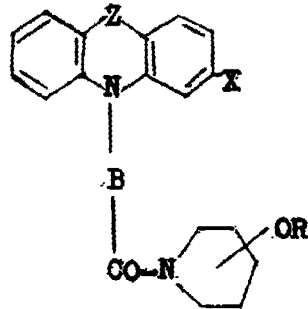


en donde A, R, X, Y y Z tienen el significado sealado m6s arriba. En este procedimiento se hace reaccionar convenientemente la amina (por ejemplo fenoxazina o fenotiazina) primero en un disolvente inerte (por ejemplo toluol) con amido s3dico, hidruro s3dico u otros reactivos metalizantes, y a la ami-



35 na obtenida de esta manera metalizada en el nitrógeno, se la hace
 reaccionar con el derivado de alcoxipiperidina. Los derivados de
 alcoxipiperidina empleados aquí como productos de partida se ob-
 tienen, por ejemplo por reacción de alcoxipiperidinas con dihalo-
 40 genalcanos o con halogenalcanoles; los alcoholes básicos que se
 obtienen primeramente en el caso citado en último lugar pueden
 transformarse entonces, por ejemplo por halogenación, en los desea-
 dos ésteres básicos.

3.) Reducción de derivados de amida de ácido de la fórmula general



45 de preferencia con hidruro de litio-aluminio. En la fórmula ante-
 rior R, X y Z tienen el significado señalado más arriba, mientras
 que B, en comparación con A, representa una cadena alquileo acor-
 tada en un átomo C. Las amidas de ácido necesarias como materiales
 50 de partida pueden obtenerse por la acción de los correspondientes
 halogenuros de ácido sobre las alcoxipiperidinas, o bien se hace
 reaccionar una amina, como por ejemplo iminodibencil o el corres-
 pondiente compuesto N-metalizado con una amida de ácido de la fór-
 mula general



55 Las amidas de ácido citadas en último lugar se obtienen, por ejem-
 plo, por reacción de un halogenuro de radicales ácidos halogenados

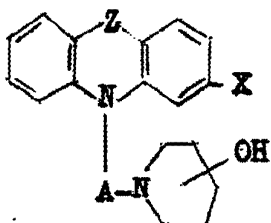
282748 23



con una alcóxipiperidina.

- 4.) Eterificación de un compuesto de hidroxipiperidina de la fórmula general

60

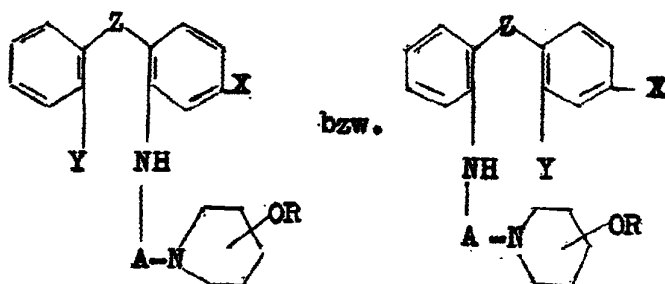


en la que A, X y Z tienen el significado señalado más arriba. La alcoholación se realiza de preferencia con diazoalcanos en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, dioxano absoluto o cloruro de metileno; como catalizadores sirven eterato de borfluoruro o alcoholatos de aluminio.

65

- 5.) En el caso de que Z represente un átomo de oxígeno o de azufre los nuevos compuestos pueden obtenerse también por condensación de derivados de óxido de difenilo o de sulfuro de difenilo de la fórmula general

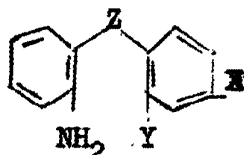
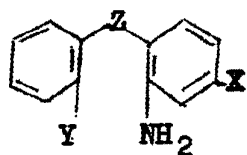
70



75

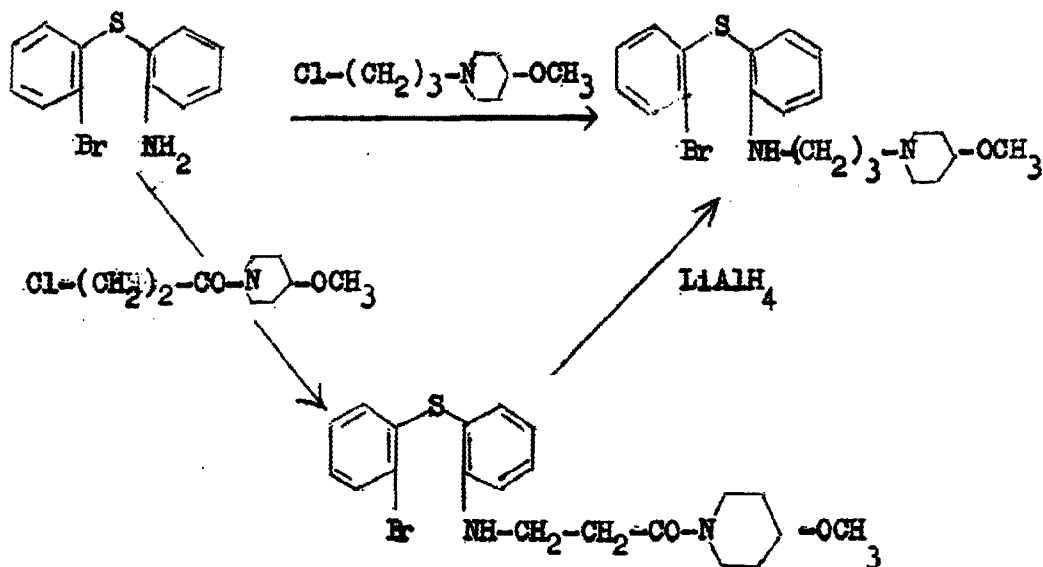
en la que A, R, X, Y y Z tienen el significado oportunamente señalado. Esta reacción con cierre de anillo se realiza convenientemente en presencia de un medio combinador de ácido, tal como carbonato alcalino, así como cantidades catalíticas de cobre. Para la fabricación de los materiales de partidas se trabaja a partir de óxidos de difenilo o sulfuros de difenilo de la fórmula general

80



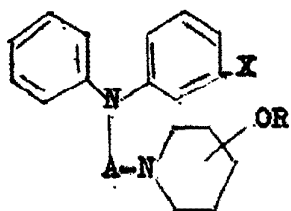
y se aplica la cadena lateral básica según el procedimiento descrito en 1-3), por ejemplo

85



90

6.) Por último, en el caso especial de que Z represente un átomo de azufre, los nuevos compuestos pueden prepararse también por reacción de un derivado de difenilamina de la fórmula general



95

en la que A, R y X tienen el significado señalado más arriba, con azufre o dicloruros de azufre. Los derivados de difenilamina que sirven de material de partida pueden obtenerse por introducción de la cadena lateral básica en las correspondientes difenilaminas



100 según el procedimiento descrito en 1-3.

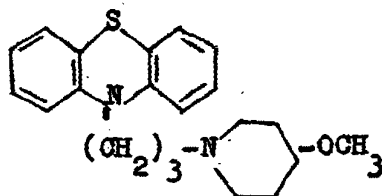
En la fabricación de los nuevos compuestos con X = acil se recomienda utilizar como materiales de partida los correspondientes etilacetales y, al finalizar la síntesis, saponificarlos con ácido mineral diluido para obtener los deseados derivados de acil.

105 Los nuevos derivados de alcoxipiperidina pueden traspasarse a sus sales si, de modo ya conocido, se les hace reaccionar con un ácido mineral (por ejemplo cloruro de hidrógeno) o con un ácido orgánico (por ejemplo ácido oxálico).

En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el procedimiento sugerido por el invento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: 10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenotiazina

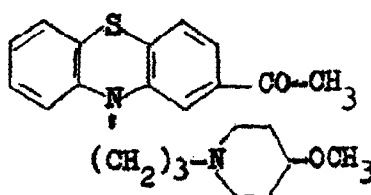


115 A una solución de 13 g de 10- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxipiperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenotiazina (preparada por reducción catalítica del correspondiente derivado de piperidon-(4).) y 10 g de isopropilato de aluminio en 100 cm³ de dioxano absoluto se añade en el curso de 8 horas a porciones una solución etérea de diazometano, preparada como de costumbre a base de 36 g
120 de nitrosometilurea. Después de una remoción de varias horas se vierte la solución en ácido clorhídrico 2 n, se desecha la capa que contiene éter, se alcaliniza la fase acuosa y se extrae con éter. Se concentra el extracto etéreo, se le recoge en un poco de etanol y luego se mezcla con ácido oxálico etanólico. El oxalato insoluble se recristaliza a par-



125 tir de etanol. Rendimiento: 12 g (70 % del teórico) de 10- $\overline{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil $\overline{7}$ -fenotiazin-oxalato del punto de fusión de 185-186°. A partir del oxalato se puede preparar como de costumbre la base; tratando la misma con cloruro de hidrógeno en dióxano, suministra un hidrocioruro del punto de fusión de 157-158°.

130 Ejemplo 2: 2-acetil-10- $\overline{3}$ -(4-metoxi -piperidil)-propil $\overline{7}$ -fenotiazina



32 g de 2-acetil-10-(3-clorpropil)-fenotiazin-etilenacetal
 14 g de carbonato potásico pulverizado, 2 g de yoduro sódico y 9
 135 g de 4-metoxi-piperidina (cfr. R.R. Renshan y R.C. Corne, J. Amer. chem. Soc. 60, 745/ 1938) se hierven al reflujo durante 4 horas en 450 ml de dietilcetona, después de lo cual se añaden otros 7 g de carbonato potásico y se hierve durante otras 4 horas. Luego se aspiran las sales inorgánicas, se concentra el filtrado por evaporación a sequedad, se disuelve en benzol y se extrae con ácido clorhídrico
 140 2 n. El extracto HCl se lava con benzol, se alcaliniza con lejía de sosa diluida y se recoge la base en benzol. El extracto de benzol se seca y se concentra por evaporación. El residuo se disuelve en éter, y con ácido clorhídrico etéreo se precipita el hidrocioruro el cual es recristalizado a partir de isopropanol. Se obtienen 19,2
 145 g (57 % del teórico) de hidrocioruro de 2-acetil-10- $\overline{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil $\overline{7}$ -fenotiazina del punto de fusión de 130°.

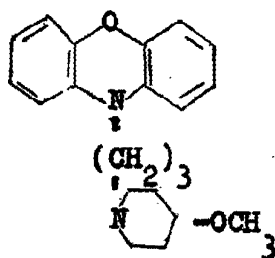
El 2-acetil-10-(3-clorpropil)-fenotiazin-etilenacetal
 empleado como material de partida se obtiene a partir de 2-acetil-
 150 fenotiazin-etilenacetal (J. Nakazawa y M. Watatani, Takamine



Kenkyusho Nempo 12, 25/1960; cfr. Chemical Abstracts 55, 6483/1961) por reacción con 1,3-clor-brom-propano y amida sódica en amoniaco líquido. Se volatiliza el amoniaco se extrae el residuo con éter y se recristaliza a partir de éter/ligroina; punto de fusión: 87a.

155

Ejemplo 3: 10-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-fenoxazina



160

Una mezcla de 25,9 g de 10-(3-clorpropil)-fenoxazina, 11,5 g de 4-metoxi-piperidina, 13 g de carbonato potásico 1 g de yoduro sódico y 250 cm³ de butanona se hierven durante 8 horas bajo reflujo. Se aspira y concentra el filtrado al vacío. El residuo se recoge con ácido clorhídrico diluido y se agota con éter. A continuación se alcaliniza la solución ácida y se extrae con cloruro de metileno. El residuo de la concentración del extracto de cloruro de metileno puede ser recristalizado a partir de isopropanol, y se obtienen 27 g (80 % del teórico) de 10-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-fenoxazina del punto de fusión de 46-47a. El hidrocloreuro funde a 192-193a.

165

170

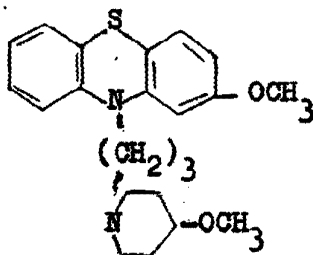
La 10-(3-clorpropil)-fenoxazina empleada como producto de partida fué preparada en analogía al compuesto de fenotiazina según H. Gilman y D.A. Shirley (J.Amer. chem.Soc. 66, 888, 1944) a partir de fenoxazinil-(10)-litio y de ester del ácido 3-clorpropil-p-toluolsulfónico,

282748



25 Nov

Ejemplo 4: 2-metoxi-10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil-7-fenotiazina



175

180

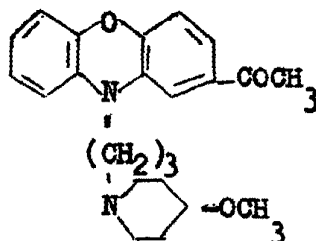
185

Una solución de 23 g de 2-metoxi-fenotiazina en 150 cm³ de toluol se hierve al reflujo durante 3 horas con 4 g de amida sódica. Se agregan 19 g de 1-(3-clor-propil)-4-metoxi-piperidina y se hierve durante otras 6 horas al reflujo. La mezcla enfriada se agita bien, primero con agua y luego con ácido acético diluido. Después de la alcalinización con sosa, la solución acuosa segrega un aceite, al que se recoge con éter. La solución etérea se concentra después del secado a través de carbonato potásico y al residuo se le destila al alto vacío. Se obtienen 23 g (60 % del teórico) de 2-metoxi-10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidinil)-propil-7-fenotiazina del punto de ebullición, 0,1 230-240°.

190

La 1-(3-clor-propil)-4-metoxi-piperidina empleada como material de partida se obtiene de la siguiente manera: a partir de 4-metoxi-piperidina se prepara primero con 3-clorpropanol en presencia de carbonato potásico y butanona la 1-(3-hidroxipropil)-4-metoxi-piperidina (punto de ebullición 0,2 85-88°. Por reacción con cloruro de tionilo en cloroformo se obtiene de ahí la 1-(3-clorpropil)-4-metoxi-piperidina del punto de ebullición, 1,3 123-126°.

Ejemplo 5: 2-acetil-10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil-7-fenoxazina



195

200

205

210

Una mezcla de 34,6 g de 2-acetil-10-(3-clorpropil)-feno-
 xazin-etilenacetal 12 g de 4-metoxi-piperidina 14 g de carbonato
 potásico, 0,5 g de yoduro sódico y 350 cm³ de butanona se hierven
 durante 10 horas al reflujo. A continuación se aspira, se lava con
 butanona y se concentran los filtrados reunidos. El residuo se re-
 cristaliza a partir de isopropanol y se obtienen 33 g (78 % del teó-
 rico) de 2-acetil-10-(3-(4-metoxi-piperidil)-propil)-feno-
 xazin-etile
 nacetel del punto de fusión de 102-103°. Para la saponificación se
 disuelve este acetal en ácido clorhídrico diluído y se deja durante
 2 horas a unos 50°. Se alcaliniza la solución ácida y se la agota
 con éter. Al extracto etéreo seco se le deslie por agitación simultá-
 nea con ácido clorhídrico etéreo, precipitándose un hidrocioruro
 amarillento. Rendimiento: 29 g (70 % del teórico) de hidrocioruro
 de 2-acetil-10-(3-(4-metoxi-piperidil)-propil)-feno-
 xazina del punto
 de fusión de 179-180°.

215

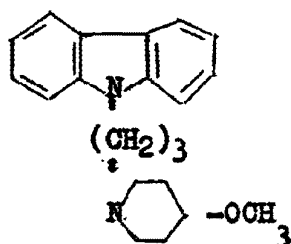
El 2-acetil-10-(3-clorpropil)-feno-
 xazin-etilenacetal em-
 pleado como material de partida se obtiene de la siguiente manera:
 2-acetil-feno-
 xazin-etilenacetal (Vanderhaeghe, J, org. Chem. 25
 747/1960) se trata en amoniaco líquido y en presencia de amida só-
 dica con 1,3-clor-brom-propano. Se deslie con éter, se deja evaporar
 al amoniaco, se separa la capa etérea y se la concentra. El residuo
 se disuelve en benzol; con ligroína se precipitan sebos oscuros,
 se vuelve a concentrar la solución y se hace que cristalice el resi-
 duo por trituración con éter. Rendimiento: 55 % del teórico de

282748₂₃



220 2-acetil-10-(3-clorpropil)-fenoxazin-etilenacetal del punto de fusión de 85-86°.

Ejemplo 6: 9-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-carbazol



225 Una mezcla de 17 g de 9-(3-clorpropil)-carbazol, 8 g de 4-metoxi-piperidina 9 g de carbonato potásico, 0,5 g de yoduro sódico y 180 cm³ de butanona se hierve al reflujo durante 8 horas. Se aspira, se disuelve el residuo en éter y se le extrae con ácido clorhídrico diluído. Se alcaliniza la solución ácida y se la extrae con cloruro de metileno. El residuo del extracto de cloruro de metileno se recristaliza a partir de isopropanol. Rendimiento: 18 g

230 (80 % del teórico). 9-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-carbazol del punto de fusión 95-96°.

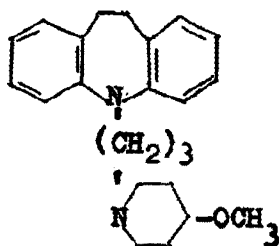
El 9-(3-clorpropil)-carbazol empleado como producto de partida se prepara en analogía a la prescripción de Gilman y Shirley (J. Amer. chem. Soc. 66 888, 1944) a partir de carbazolil-(9)-litio y éster del ácido trimetilen-clorhidrin-p-toluolsulfónico

235 punto de fusión 37-38°.

Ejemplo 7: 5-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-iminodibenzilo



23 NOV



240

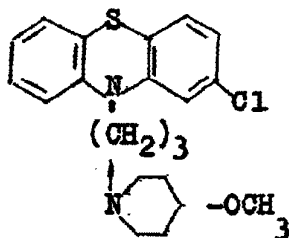
A partir de 27 g de 5-(3-clorpropil)-iminodibenzilo, 11, 5 g de 4-metoxi-piperidina, 14 g de carbonato potásico, 4 g de yoduro sódico y 280 cm³ de butanona se obtiene, en forma análoga a lo descrito en el ejemplo 6, un extracto de cloruro de metileno el cual es disuelto en isopropanol y, luego, neutralizado con ácido clorhídrico etéreo. El hidrocioruro cristaliza durante el enfriamiento. Rendimiento 25 g (65 % del teórico) de hidrocioruro de 5- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil/-iminodibenzilo del punto de fusión de 170-171°.

250

El 5-(3-clorpropil)-iminodibenzilo empleado como producto de partida se prepara en analogía a la prescripción de Gilman y Shirley (cfr. ejemplo 6) a partir de iminodibenzilil-(5)-litio y de éster del ácido trimetilen-clorhidrin-p-toluol-sulfónico; punto de ebullición_{0,3} 185-190°.

255

Ejemplo 8: 2-clor-10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil/-fenotiazina



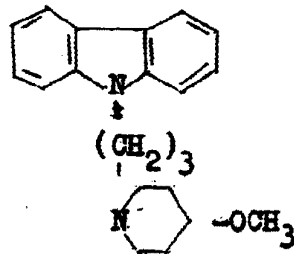
282748



260 A partir de 31 g de 2-clor-10-(3-clorpropil)-fenotiazina
 11,5 g de 4-metoxi-piperidina 14 g de carbonato potásico 1 g de
 yoduro sódico y 280 cm³ de butanona se obtiene, en forma análoga
 a lo descrito en el ejemplo 6, un extracto de cloruro de metileno
 cuyo residuo se destila al alto vacío. Rendimiento: 33 g (85 % del
 teórico) de 2-clor-10-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-fenotiazina
 del punto de ebullición _{0,09} 230-235°.

Ejemplo 9: 9-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7-carbazol

265



270 A una suspensión de 2 g de hidruro de litio-aluminio en
 70 cm³ de tetrahidrofurano se agregan a gotas, con remoción si-
 multánea 17 g de 1-3-(carbazolil-9)-propionil7-4-metoxi-piperidina
 en 100 cm³ de tetrahidrofurano. Después de un calentamiento de 2
 horas hasta 50° se enfría y se descompone con unos 10 cm³ de agua.
 Se aspira la mezcla reaccionante y se lava con tetrahidrofurano. Los
 filtrados reunidos se concentran al vacío. y el residuo se recrís-
 taliza a partir de isopropanol. Rendimiento: 13 g (80 % del teóri-
 co) de 9-3-(4-metoxi-piperidil)-propil7- carbazol del punto de fu-
 sión 95-96°.

275

Ejemplo 10: 10-3-(4-etoxi-piperidil)-propil7-fenotiazina

282748



280 Una mezcla de 16 g de 10-(3-clorpropil)-fenotiazina
7 g de carbonato potásico, 0,5 g de yoduro sódico, 6,5 g de 4-eto
xi-piperidina y 150 cm³ de butanona se trata igual que en el ejem
plo 6, y se la termina. El residuo del extracto de cloruro de meti
leno se disuelve en isopropanol y se le neutraliza con ácido
285 clorhídrico etéreo. Los cristales se aspiran despues del enfria-
miento. Rendimiento: 21 g (87 % del teórico) de hidrocioruro de
10-3-(4-etoxi-piperidil)-propil7-fenotiazina del punto de fusión
de 156-157º.

Ejemplo 11: 10-3-(4-etoxi-piperidil)-propil7-fenoxazina

290 18 g de fenoxazina y 3,9 g de amida sódica se hierven al
reflujo durante 3 horas en 180 cm³ de toluol. Después se agregan
20 g de 1-(3-clorpropil)-4-etoxi-piperidina y se hierven durante
8 horas más. La mezcla enfriada se deslíe con unos 100 cm³ de agua
y se la agita bien. Se separa la capa de toluol y se extrae con
ácido acético diluido. Se alcaliniza la fase ácida, se agota con
éter, se seca el extracto etéreo y se le concentra por evaporación.
El residuo se tritura con ligroina-isopropanol (1:1) y se aspira
295 después de haber reposado un poco. Rendimiento: 21 g (61 % del
teórico) de 10-3-(4-etoxi-piperidil)-propil7-fenoxazina del punto
de fusión 59-60º. Hidrocioruro: punto de fusión 199-200º (isopropa-
nol).

300 La 1-(3-clorpropil)-4-etoxi-piperidina empleada como
producto de partida se obtiene de la siguiente manera: a partir
de 4-etoxi-piperidina se prepara primero con 3-clorpropanol en pre-
sencia de carbonato potásico y butanona, la 1-(3-hidroxi-propil)-
4-etoxi-piperidina (punto de ebullición₁₄ 136-138º). Por reacción
con cloruro de tionilo en benzol se obtiene de ahí hidrocioruro



232748

23

305 de 1-(3-clorpropil)-4-etoxi-piperidina del punto de fusión de 177-178°, del cual puede obtenerse la base por el procedimiento (punto de ebullición₁₈ 130-132°).

Ejemplo 12: 2-acetil-10- $\sqrt{3}$ -(4-etoxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxazina

310 Se trata como en el ejemplo 5 una mezcla de 25 g de 2-acetil-10-(3-clorpropil)-fenoxazin-etilenscetal (ofr. ejemplo 5), 10 g de carbonato potásico, 0,5 g de yoduro sódico, 250 cm³ de butanona y 9,5 g de 4-etoxi-piperidina. Se obtiene primero el 2-acetil-10- $\sqrt{3}$ -(4-etoxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxazin-etilenscetal del punto de fusión de 87-88° (24 g) al que se disuelve en 315 100 cm³ de ácido clorhídrico 1 n y se deja reposar durante 1 hora. Se le alcaliniza y extrae con éter. El residuo de la concentración del extracto etéreo cristaliza al triturarlo con éter. Rendimiento: 20 g (70% del teórico) de 2-acetil-10- $\sqrt{3}$ -(4-etoxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxazina del punto de fusión de 72°. Hidrocloruro: punto fusión 209-210° (isopropanol).

320

Ejemplo 13: 10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxazina

325 A una solución de 12,5 g de 10- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-piperidil)-propil $\sqrt{7}$ -fenoxazina y 10 g de isopropilato de aluminio en 100 cm³ de dioxano absoluto se agrega a porciones, en el curso de 8 horas una solución etérea de diazometano preparada por el procedimiento corriente a partir de 36 g de nitrosometilurea. Después de agitar durante varias horas se vierte la solución en ácido clorhídrico 2 n, se desecha la capa etérea, se alcaliniza la fase acuosa y se la extrae con éter. El residuo del extracto etéreo se recristaliza a partir de isopropanol y se obtienen 7,7 g (59 % del

330



teórico) de 10- $\sqrt{3}$ -(4-metoxi-piperidil)-propil-7-fenoxazina del punto de fusión de 47°. Hidrocloruro: punto de fusión 192-193°.

335 La 10- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-piperidil)-propil-7-fenoxazina (punto de fusión 95°) se obtiene por hidrogenación catalítica (Raney en metanol) de 10- $\sqrt{3}$ -(4-oxo-piperidil)-propil-7-fenoxazina.

Ejemplo 14: 10- $\sqrt{3}$ -(4-isopropoxi-piperidil)-propil-7-fenotiazina

340 Una mezcla de 14 g de 10-(3-clorpropil)-fenotiazina 7 g de carbonato potásico 0,5 g de yoduro sódico 7 g de 4-isopropoxi-piperidina y 150 cm³ de butanona se trata como en el ejemplo 6 y se la termina. El residuo del extracto de cloruro de metileno se disuelve en dioxano y se neutraliza con ácido clorhídrico etéreo. Los cristales se aspiran después del enfriamiento. Rendimiento: 14,7 g (74 % del teórico) de hidrocloruro de 10- $\sqrt{3}$ -(4-isopropoxi-piperidil)-propil-7-fenotiazina del punto de fusión de 155-157°.

Ejemplo 15: 2-acetil-10- $\sqrt{3}$ -(4-etoxi-piperidil)-propil-7-fenotiazina.

350 Una mezcla de 18,2 g de 2-acetil-10-(3-clorpropil)-fenotiazin-etilenacetal 6,5 g de 4-etoxipiperidina 8 g de carbonato potásico 1 g de yoduro sódico y 200 ml de dietilcetona se trata como en el ejemplo 2 y se la termina. La base obtenida por el procedimiento corriente de purificación se destila al alto vacío. Rendimiento: 11 g (54 % del teórico), punto de ebullición 233-240°/10⁻⁵ mm Hg.



Ejemplo 16: 10- \int 3-(4-n-propoxi-piperidil)-propil \int -fenotiazina

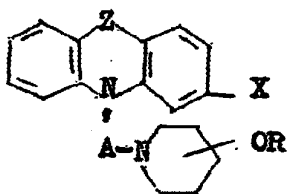
20 g de fenotiazina se hierven al reflujo durante 3 horas con 8 g de amida sódica en 200 cm³ de toluol. Luego se añaden 26 g de hidrocioruro de 1-(3-clorpropil)-4-n-propoxi-piperidina y se siguen hirviendo durante 8 horas más al reflujo. La mezcla se deslíe con unos 100 cm³ de agua. Se separa la capa de toluol y se la extrae con ácido acético diluido. Se alcaliniza la solución ácida se extrae con éter, se seca el extracto etéreo y se le concentra por evaporación. Después del secado al alto vacío a unos 100° se disuelve el residuo en isopropanol y se neutraliza con ácido clorhídrico etéreo. Se mezcla la solución con éter hasta que empieza a enturbiarse y se la deja cristalizar. Rendimiento: 25 g (60 % del teórico) de hidrocioruro de 10- \int 3-(4-n-propoxi-piperidil)-propil \int -fenotiazina del punto de fusión 157-158°.

El hidrocioruro de 1-(3-clorpropil)-4-n-propoxi-piperidina empleado como material de partida se obtiene, análogamente a lo que se explica en el ejemplo 4, a partir de 4-n-propoxi-piperidina, punto de fusión 187-188°.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

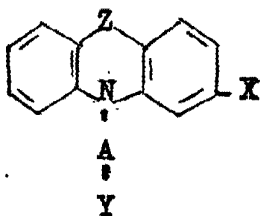
1.- Procedimiento para la fabricación de nuevos derivados de alcoxipiperidina y de sus sales, caracterizado porque a partir de la fórmula general



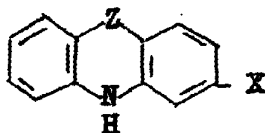


380 en la que significan X hidrógeno, halógeno o un resto alquilo
 alcoxi, alquilmercapto, trifluormetil, dialquilamidosulfonilo
 o acil, A una cadena alquilenos recta o ramificada con 2-4 áto-
 mos C, Z una línea de valencia, un átomo de oxígeno o azufre o
 un puente CH_2-CH_2 o bien $CH=CH$, y R un resto alquílico infe-
 385 rior,

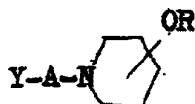
y de sus sales se hace reaccionar un éster susceptible de reacción
 de la fórmula general



390 en la que A, X y Z tienen el significado anterior e Y representa un
 resto ácido susceptible de reacción, con una alcoxipiperidina, o
 se condensan aminas de la fórmula general

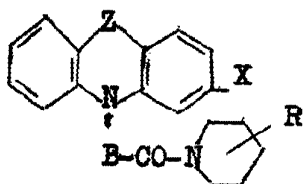


395 en la que X y Z tienen el significado anterior, o los correspondien-
 tes compuestos N-metalizados con un derivado de alcoxipiperidina de
 la fórmula general



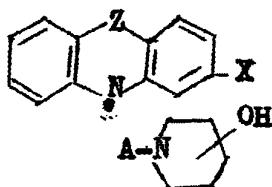
400 en la que Y, A y R tienen el significado señalado más arriba, o
 se reduce una amida de ácido de la fórmula general

282748



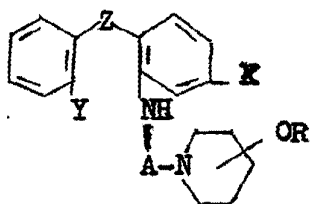
405

en la que R, X y Z tienen el significado señalado más arriba, mientras que B, en la relación con A, representa una cadena alquilo acortada en un átomo C, ó se trata de un derivado de hidroxipiperidina de la fórmula general

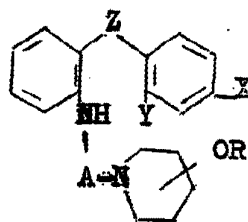


410

en la que A, X y Z tienen el significado anteriormente indicado con un agente de alcoholación, o se someten los derivados de óxido de difenilo o de sulfuro de difenilo de la fórmula general

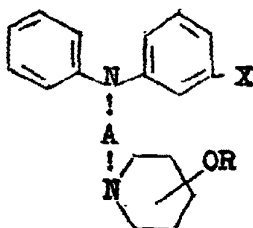


bzw



415

en la que A, R X e Y tienen el significado anteriormente mencionado y Z representa un átomo de oxígeno o de azufre, a una condensación intramolecular, o bien se tratan los derivados de difenilamina de la fórmula general



282748²³

420

en la que A, R y X tienen el significado señalado más arriba,
con azufre o dicloruros de azufre,
después de lo cual, si interesa, se traspasan los compuestos obte-
nidos a sus sales por el procedimiento ya conocido.

425

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE ALCOXIPIPERIDINA Y DE SUS SALES"

Ta^l como se describe y reivindica en la presente Memo-
ria Descriptiva que consta de veinte hojas escritas a máquina por
una sola cara.

Madrid, 23 NOV. 1962

CARLOS FERRAZZANDELAS
P. P.