

532627



PATENTE DE INVENCION

SC. 2776/ 2981

Memoria Descriptiva
sobre

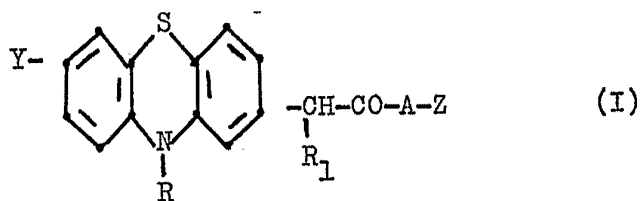
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA".

.=. =. =. =. =. =.

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa,
residente en : 22, Avenue Montaigne,
PARIS-8e, Francia.

. =. =. =. =. =.

La presente invención concierne a nuevos
derivados de la fenotiazina de fórmula general:



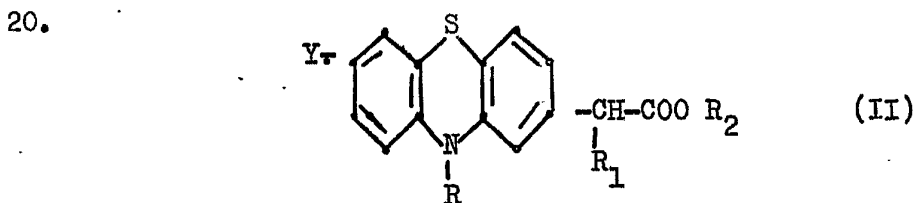


así como a sus sales y su procedimiento de preparación.

En la fórmula (I):

- 5. - R representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo.
- A representa un radical alquileo recto o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono,
- 10. - Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo o alquiloilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y
- Z representa un radical amino, monoalquilamino o dialquilamino, en los que los radicales alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono.
- 15.

Según la invención, los nuevos derivados de la fenotiazina de fórmula general (I) pueden prepararse por transesterificación de los derivados de la fenotiazina de fórmula general:



25. en la que R, R₁ e Y se definen como anteriormente y R₂ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con un aminoalcohol de fórmula general:



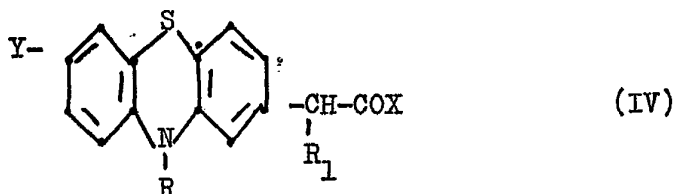


en la que A y Z se definen como anteriormente.

5. Se opera en las condiciones habituales de las reacciones de transesterificación, es decir, utilizando preferentemente un exceso del aminoalcohol de fórmula general (III) y destilando el alcohol formado en curso de la reacción.

10. Cuando se quieren obtener productos de fórmula general (I) en las que Z representa un grupo amino o monoalquilamino, es preferible efectuar la reacción de transesterificación con un aminoalcohol de fórmula (III) en la que el grupo Z ha sido previamente protegido por reacción con uno de los productos habitualmente utilizados para la protección de la función amina; se puede transformar, por ejemplo el aminoalcohol de fórmula (III) en una base de Schiff por reacción con un derivado carbonílico. Se efectúa entonces la transesterificación entre un derivado de la fenotiazina de fórmula (II) y un aminoalcohol de fórmula (III) así protegido, después se trata el producto de transesterificación para regenerar la función amina, aplicando los métodos habituales utilizados a este efecto.
- 15.
- 20.

Los derivados de la fenotiazina de fórmula (I) pueden ser preparados igualmente por acción de un derivado de la fenotiazina de fórmula general:





, en la que R, R₁ e Y se definen como anteriormente y X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, con un aminoalcohol de fórmula general (III).

5. La reacción se efectúa calentando el derivado de la fenotiazina de fórmula general (IV), preparado eventualmente in situ, con el aminoalcohol de fórmula general (III) en un hidrocarburo aromático, tal como el benceno.

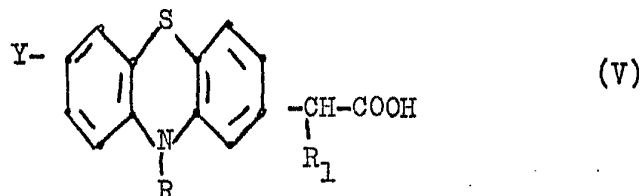
10. Para este procedimiento, cuando se quieren obtener productos de fórmula general (I) en la que Z representa un grupo amino o monoalquilamino, es preferible efectuar la reacción con un aminoalcohol de fórmula (III) cuyo grupo Z ha sido previamente protegido por reacción con uno de los productos habitualmente utilizados para la protección de la función amina. Como agrupamiento protector se utiliza preferentemente un grupo benciloxicarbonilo. Se efectúa entonces la condensación entre un derivado

15. de la fenotiazina de fórmula (IV) y un aminoalcohol de fórmula (III) así protegido, después se trata el producto de condensación para regenerar la función amina aplicando los métodos habituales utilizados a este efecto. Se puede, por ejemplo, efectuar una hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre carbón como catalizador.

20.

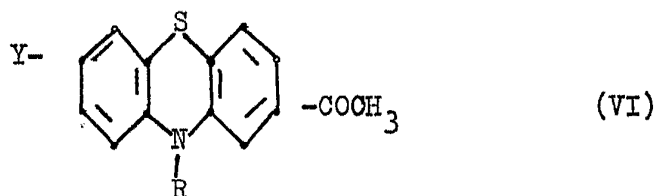
25.

Los derivados de la fenotiazina de fórmulas generales (II) y (IV) pueden ser preparados a partir de los ácidos correspondientes de fórmula general:



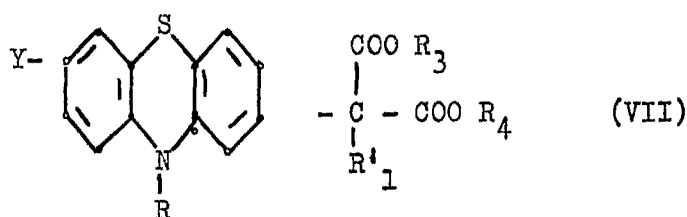
5. en la que R, R₁ e Y se definen como anteriormente
 Los métodos habituales de esterificación y de obtención de los cloruros de ácidos pueden ser empleados a este efecto.

10. Cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno, los derivados de la fenotiazina de fórmula general (V) pueden ser preparados, por ejemplo, según los métodos descritos por S.P. MASSIE y colaboradores, J.Org.Chem 21 1006 (1956 para la preparación del ácido fenotiazinil-3 acético, es decir, sometiendo
 15. las cetonas de fórmula general:



20. en la que R, e Y se definen como anteriormente a una reacción de Willgerodt seguida de una hidrólisis de las amidas o de las tioamidas así formadas.

25. Cuando R₁ representa un radical metilo o etilo, los derivados de la fenotiazina de fórmula general (V) pueden prepararse por hidrólisis y descarboxilación simultáneas de los derivados de la fenotiazina de fórmula general:



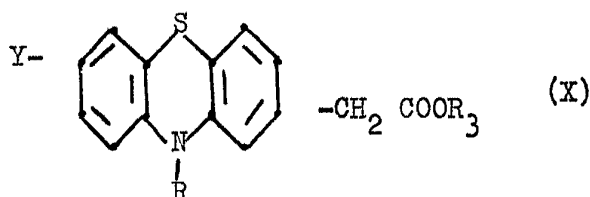
30.



metal alcalino, en un disolvente orgánico, tal como el benceno, el tolueno, el etanol o el éter.

Los derivados de la fenotiazina de fórmula general (IX) pueden prepararse a partir de los derivados de la fenotiazina de fórmula general:

5.

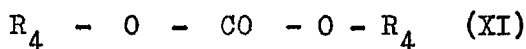


10.

en la que Y, R y R₃ se definen como anteriormente.

Esta reacción puede efectuarse bien directamente por acción de un carbonato de alquilo de fórmula general:

15.



en la que R₄ se define como anteriormente, bien por acción de un oxalato de alquilo de fórmula general:



20.

en la que R₄ se define como anteriormente, seguido de una descarbonilación.

Los nuevos derivados de fórmula general (I) pueden ser purificados eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de las sales) cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino.

25.

En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que sea bien definido y fácilmente cristalizabile.

30.

Los nuevos productos preparados, según la



invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternario.

- Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre los ácidos
5. en disolventes apropiados: como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo, alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita después de concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.
10. Las sales de amonio cuaternarias pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.
15. Los nuevos productos de la fenotiazina de fórmula general (I) y sus sales presentan interesantes propiedades farmacodinámicas: son particularmente activos como antiinflamatorios, antireumáticos y espasmolíticos y han dado buenos resultados en los ensayos fisiológicos sobre animales a dosis de 10 mg a
20. 100 mg por kilogramo de animal.
- Para el empleo medicinal puede hacerse uso de los nuevos productos de fórmula general (I), bien en forma de bases, bien en forma de sales de adición
25. o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas a las dosis de utilización.
- Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos
30. minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos,



5. nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, teofilino-acetatos, salicilatos, fenolftaleinatos, metilen bis- β -oxinaftoatos) o de los derivados de sustitución de estos ácidos.

10. Como sales de amonio cuaternarias farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres 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.

15. Entre los productos de fórmula (I) es preciso señalar como más particularmente interesantes aquellos para los que:

20. R representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo
 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo
A representa un radical etileno o trimetileno
Y representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxilo
Z representa un radical amino o dialquilamino

25. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo y en los que la nomenclatura utilizada es la de Beilstein, muestran como puede ser puesta en práctica la invención.

EJEMPLO 1 -

30. Se calienta al reflujo durante 13 horas una mezcla de 27,1 g de (fenotiazinil-3) acetato de metilo,



- 15,4 g de dimetilamino-3 propanol y 0,1 g de sodio en 1000 cc de ciclohexano, separando el metanol formado por destilación azeotrópica. Se separa a continuación por filtración un ligero insoluble, después
5. se extrae el filtrado con 300 cc de ácido acético al 10%. Se alcaliniza el extracto acético con 50 cc de amoníaco ($d = 0,92$). Se extiende un aceite que se extrae con 400 cc de cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos con 200 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se separan los productos volátiles bajo presión reducida (20 mm de mercurio) y se recogen así 20 g de aceite oscuro. Se disuelve este aceite en 200 cc de acetona y se añaden 26 cc de éter
10. clorhídrico 2,4 N. Cristaliza un producto que se separa por filtración. Se recogen así 16,1 g de un producto que funde hacia los 154°C . Se le recrystaliza en 130 cc de acetonitrilo y se obtienen así 12,7 g de clorhidrato de (fenotiazinil-3) acetato de dimetilamino-
15. -3 propilo, que funde a 157°C .

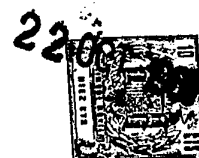
El (fenotiazinil-3) acetato de metilo se prepara, según S.P. MASSIE, I. COOKE y W.A. HILLS, J. Org. Chem. 21 1006 (1956).

EJEMPLO 2 -

25. 11,9 g de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo, 7,04 g de dietilaminoetanol, 0,2 g de sodio y 600 cc de ciclohexano se calientan al reflujo durante 26 horas. Se evapora a continuación el ciclohexano bajo presión reducida (20 mm de mercurio),
30. y se recibe el residuo con 250 cc de éter y 250 cc de



- agua. Se decanta la capa etérea, y se extrae la fase acuosa con 300 cc de éter. Se reúnen los extractos orgánicos, y se lavan con agua hasta neutralización. La solución etérea se trata con 300 cc de ácido clor
5. hídrico N. Se decanta la solución acuosa, se lava con éter, y se alcaliniza con 60 cc de sosa 6 N. Se forma un aceite que se extrae con éter. Se seca la solución orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente bajo presión reducida (40 mm de mercurio).
10. El residuo oleaginoso (7 g) se disuelve en 25 cc de acetato de etilo y la solución obtenida se mezcla con una solución de 1,8 g de ácido oxálico anhidro en 295 cc de acetato de etilo. Precipita un producto sólido. Se le separa por filtración y se le seca bajo vacío sulfúrico. Se obtienen 7,2 g de un producto que se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen así 2,2 g de oxalato ácido de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de dietilaminoetilo, solvatado por acetato de etilo y que funde a 89-90°C.
20. El (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo de partida se prepara de la manera siguiente:
Se calienta al reflujo durante una hora una mezcla de 72,9 g de ácido (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propiónico, 24,6 g de metanol, 3,6 cc de ácido metano-
25. sulfónico y 75 cc de dicloro-1,2 etano. Se añaden a continuación 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y 550 cc de cloruro de metileno. Se decanta la fase orgánica, se lava con 450 cc de agua, se trata por 20 g de negro decolorante, se filtra, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se
- 30.



obtiene un residuo cristalizado (73 g) que se recristaliza en 250 cc de ciclohexano hirviendo. Se obtienen así 64,5 g de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo que funde a 70-71°C.

5. 8,1 g de ácido (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propiónico (PF = 144°C) pueden prepararse por calentamiento al reflujo en etanol en presencia de 138 cc de sosa N, de 25,6 g de metil (metil-10 fenotiazinil-3) malonato de metilo y de etilo.
10. 25,6 g de metil (metil-10 fenotiazinil-3) malonato de metilo y etilo son preparados por acción de 12,9 g de yoduro de metilo sobre 27 g de (metil-10 fenotiazinil-3) malonato de metilo y etilo en presencia de etilato sódico.
15. 27,2 g de (metil-10 fenotiazinil-3) malonato de metilo y etilo (PF = 120°C) se obtienen por acción de 73 g de carbonato de etilo sobre 25 g de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de metilo en etanol.
25,6 g de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de metilo (PF = 100-101°C) se preparan por acción de 10 g de metanol sobre 27,1 g de ácido (metil-10 fenotiazinil-3) acético en dicloro-1,2 etano al reflujo en presencia de ácido metanosulfónico.
20. 21,4 g de ácido (metil-10 fenotiazinil-3) acético (PF = 146°C) se preparan por reacción de Willgerodt (acción del azufre y de la morfolina seguida de hidrólisis) a partir de 43,9 g de metil-10 acetil-3 fenotiazina.
25. La metil-10 acetil-3 fenotiazina se prepara según G. CAUQUIL y A. CASADEVALL, Bull. Soc. Chim. p.
- 30.



768 (1955).

EJEMPLO 3 -

5. En una suspensión de 45,4 g de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato sódico en 625 cc de benceno anhidro, se añade en 20 minutos, bajo nitrógeno, una solución de 12,3 g de oxiclورو de fósforo en 100 cc de benceno. Se calienta a continuación 1 h 30 mn a 55°C, después se enfría y añade una solución de 28,3 g de N-(hidroxi-2 etil) carbamato de bencilo en 10. 140 cc de benceno y se calienta al reflujo durante 4 h 15 mn bajo nitrógeno. Se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se agita el residuo con 750 cc de agua, alcalinizada con 14 cc de amoníaco 4N, después 100 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con 650 cc de acetato de 15. etilo.

Se lava la solución orgánica con 350 cc. de agua, se secan los extractos orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se tratan por 3 g de negro decolorante, 20. se filtran y se evaporan bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 51 g de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de benciloxicarbonilamino-2 etilo utilizado en bruto y al estado de aceite.

Se introducen 51 g de catalizador de paladio 25. (paladio sobre negro al 2,91%) en una solución de los 51 g de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de benciloxicarbonilamino-2 etilo en 640 cc de metanol. Se añaden a continuación 27,8 cc de metanol clorhídrico 3,77 N y se hace borbotear hidrógeno en la mezcla 30. calentada a 40°C (hasta que cesa el desprendimiento de



- CO₂) durante 1 h 40 mn. Se separa el catalizador por filtración, se añaden 5 g de negro decolorante, se filtra de nuevo, y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se agita el residuo obtenido con 350 cc de acetato de etilo calentado a 40°C. Se enfría a 25°C, se deposita una laca que cristaliza lentamente. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 110 cc de acetato de etilo después con 40 cc de éter de petróleo y se obtienen 24 g de un producto que funde hacia 132°C.
- 5.
- 10.

Después de dos recristalizaciones de este producto en benceno se obtienen 16,5 g de un producto que funde a 144°C.

- Después de dos recristalizaciones de 15 g de este producto en isopropanol se obtienen finalmente 9,2 g de clorhidrato de (metil-10 fenotiazinil-3)-2 propionato de amino-2 etilo, que funde a 149°C.
- 15.

- El N-(hidroxi-2 etil) carbamato de bencilo utilizado en esta preparación, se prepara según W. GORDON ROSE, J. Am. Chem. Soc., 69, 1384 (1947).
- 20.

EJEMPLO 4 -

- Se calienta al reflujo una solución de 28,5 g de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de metilo en 1 litro de ciclohexano y se destilan 100 cc de disolvente. Se introduce entonces una mezcla de 0,1 g de sodio en 4 g de dietilaminoetanol y se calienta al reflujo durante 3 h. El mismo tratamiento se repite tres veces, después se enfría, se añaden 300 cc de agua, se acidifica con 40 cc de ácido acético y se disuelve la goma formada en 150 cc de acetato de etilo.
- 25.
- 30.



Se decanta, se añaden de nuevo 35 cc de ácido acético a la solución acuosa y se la lava con 225 cc de acetato de etilo. Se reúnen las soluciones orgánicas (solución A).

5. Se alcaliniza la solución acuosa ácida con 70 cc de amoníaco ($d = 0,92$): se forma un aceite. Se extrae con 300 cc de cloruro de metileno, se lava con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 13,6 g de aceite.

10. Se extrae la solución A por 300 cc de ácido clorhídrico N. Se alcaliniza la solución acuosa con 55 cc de amoníaco ($d = 0,92$): se forma un aceite. Se extrae con 300 cc de cloruro de metileno, se lava con 200 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 14 g de aceite. Se reúnen los dos aceites obtenidos, se disuelven 24,8 g de esta mezcla en 310 cc de acetona y se añade una solución de 6,04 g de ácido oxálico anhidro en 75 cc de acetona.

15. El oxalato cristaliza. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 45 cc de acetona y después con 75 cc de éter y se obtienen 22 g de un producto que se transforma en goma hacia los 50°C .

20. Se recristalizan 21 g de este producto en 230 cc de acetona y se obtienen 19 g de oxalato ácido de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de dietilamino-2 etilo, que funde alrededor de 80°C .

EJEMPLO 5 -

25. En una suspensión de 46,4 g de (metil-10 feno-



- tiazinil-3) acetato de sodio en 720 cc de benceno anhidro, se añade en 15 minutos, bajo nitrógeno, una solución de 13,44 g de oxícloruro de fósforo en 80 cc de benceno. Se calienta a continuación durante 1 h 15 mn a 55°C, se enfría, se añade una solución de 31,2 g de N-(hidroxi-2 etil) carbamato de bencilo en 320 cc de benceno y se calienta al reflujo durante 7 horas bajo nitrógeno. Se concentra a sequedad bajo presión reducida, (20 mm de mercurio), se agita el residuo con 1 litro de agua, se alcaliniza con 420 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con 1,8 litros de acetato de etilo. Se lava la solución orgánica con 1,6 litro de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio).
15. Se obtienen así 63 g de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de benciloxicarbonilamino-2 etilo utilizado bruto al estado de aceite.
- Se introducen 59 g de catalizador de paladio (paladio sobre negro al 2,91%) en una solución de 59 g de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de benciloxicarbonilamino-2 etilo en 740 cc de metanol. Se añaden a continuación 39,5 cc de metanol clorhídrico 3,18 N y se hace borbotear hidrógeno durante 1 hora en la mezcla calentada a 40°C (hasta que cesa el desprendimiento de CO₂). Se separa el catalizador por filtración, se añaden 30 g de negro decolorante, se filtra de nuevo y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se agita el residuo obtenido con 440 cc de acetona; el producto cristaliza. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 200 cc de ace-

2200 

- 17 -

5. tona y 100 cc de éter, se obtienen así 24,8 g de un producto que funde a 148^oC. Después de dos recristalizaciones en etanol se obtienen 15,5 g de clorhidrato de (metil-10 fenotiazinil-3) acetato de amino-2 etilo, que funde a 158^oC.

EJEMPLO 6 -

10. Se calienta al reflujo una solución de 12,5 g de (metil-10 metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo en 600 cc de ciclohexano y se destilan 100 cc de disolvente. Se introducen entonces 0,2 g de sodio y 6,7 g de dietilaminoetanol y se calienta al reflujo durante 26 horas.

15. Se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio), se recoge el residuo por 250 cc de agua y 250 cc de éter. Se decanta, se extrae la solución acuosa con 100 cc de éter, se reúnen las soluciones orgánicas y se lavan con 100 cc de agua. Se extrae la solución etérea con 200 cc de ácido clorhídrico N, se lava la solución acuosa obtenida con 100 cc de éter y se alcaliniza con 100 cc de sosa 4N. Se extrae el aceite formado por 300 cc de éter, se lava la solución etérea con 100 cc de agua. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio).

25. Se obtienen así 10,5 g de (metil-10 metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de dietilamino-2 etilo cuyo oxalato, obtenido en acetato de etilo funde hacia los 102-104^oC.

30. El (metil-10 metoxi-7 fenotiazinil-3)-2 propionato de metilo utilizado como producto de partida

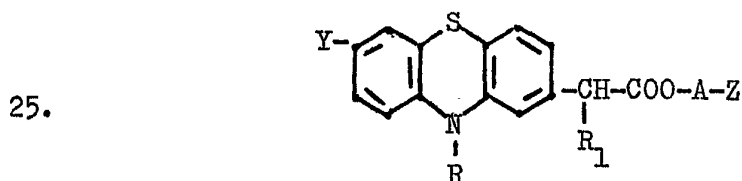


se prepara, según el ejemplo 9 de la patente belga Nº 671.573.

N O T A

5. 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
10. corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Francia, con fechas 22 de Octubre de 1965 y 25 de Agosto de 1966, bajo los Números PV.35.977 y PV.74.150, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se colicita Patente de Invención,
15. por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la fenotiazina, de fórmula general



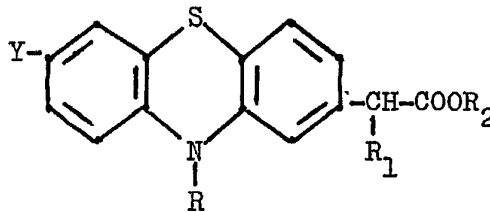
30. en la que los símbolos tienen los siguientes significados: R representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo, A representa un radical alquilenos



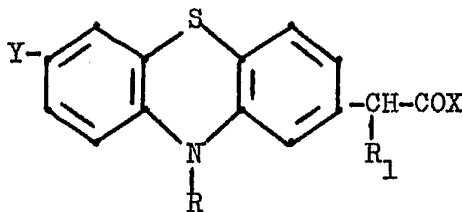
- recto o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo o alquiloilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, Z representa un radical amino, monoalquilamino o dialquilamino, en los que los radicales alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un aminoalcohol de fórmula general



10. en la que A y Z se definen como anteriormente, bien sobre un derivado de la fenotiazina de fórmula general:



bien sobre un derivado de la fenotiazina de fórmula general:



- en las que los símbolos Y, R y R₁ de estas fórmulas, se definen como anteriormente, R₂ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y X representa un átomo de halógeno, estas reacciones, cuando Z es un radical amino o monoalquilamino, se hacen preferentemente con un aminoalcohol cuyo grupo Z ha sido previamente protegido, siendo entonces seguida de una operación destinada a eliminar el agru-
- 25.
- 30.



pamiento que ha asegurado la protección del grupo Z.

2ª.-"Procedimiento para la preparación de derivados de la fenotiazina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de veinte hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 OCT. 1966
RHONE-POULENC, S.A.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado: F. Hernández Ruiz