

340244



PATENTE DE INVENCION

=====
Case No. 2414/II.37/KU/MK.
=====

A61K00/00

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina".

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

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

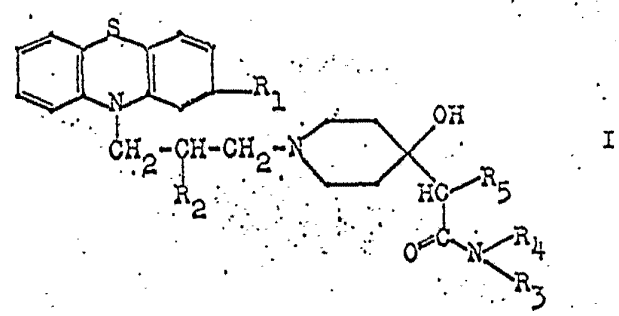
. La presente invención se relaciona con nuevos derivados de fenotiacina y con procedimientos para su producción.

5. La presente invención proporciona derivados de fenotiacina de fórmula general I,



8 MAY 1967

340244



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical acilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo o ciano,

5

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y

o cada una de

R_3 y R_4 significa un radical alquilo que contiene de

10

1 a 4 átomos de carbono,

o

R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno significa un radical pirrolidina, piperidina, morfolina o N-metil-piperacina, y

15

R_5 significa un átomo de hidrógeno,

o

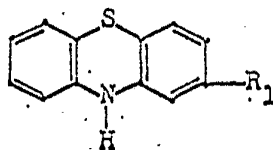


340244

R₃ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

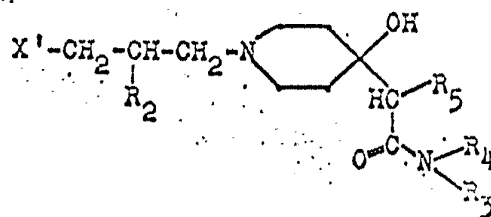
R₄ junto con R₅ significa un radical dimetileno, y sus sales de adición de ácido.

5 La presente invención proporciona además el siguiente procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general II,



II

10 en la que R₁ tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,



III

en la que R₂ a R₅ tienen los significados arriba indicados, y X' significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de una amida de metal alcalino, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.



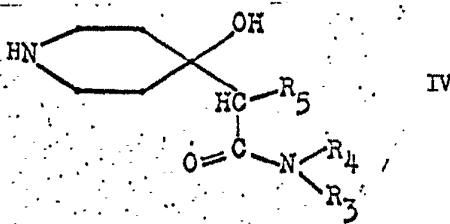
340244

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse

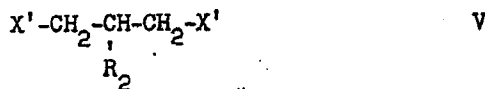
como sigue:

Se añade un compuesto de fórmula general III a una suspensión de un compuesto de fórmula general II y una amida de metal alcalino, por ejemplo amida sódica, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo amoniaco líquido, éter absoluto o dioxano absoluto o mezclas de los mismos. Después de haberse finalizado la reacción, se aísla el compuesto de fórmula general I de la mezcla de la reacción y se purifica en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general III usados como materiales iniciales también son nuevos y junto con el procedimiento para su producción también forman parte de la presente invención. Pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV,



en la que R₃ a R₅ tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula general V,





340244

20 MAY 1951

ejemplo, añadiendo lentamente un compuesto de fórmula general VI a una suspensión de amida de litio en amoníaco líquido, y después de agitar durante aproximadamente media hora se añade por gotas 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 5 aproximadamente 2 horas, se deja evaporar el amoníaco, se añade éter absoluto al residuo y se agita la mezcla durante 4 a 5 horas a la temperatura de ebullición del disolvente con el fin de completar la reacción. Seguidamente se descompone el complejo de la reacción con una solución acuosa de cloruro 10 amónico mientras se enfría, se lava la fase de éter con agua, se seca y se concentra mediante evaporación.

La disociación hidrogenolítica del radical bencilo se efectúa hidrogenando el compuesto obtenido como residuo, por ejemplo en ácido acético glacial sobre un catalizador de 15 paladio a aproximadamente 50°C en un recipiente a presión a 6 atmósferas.

Los compuestos de las fórmulas generales II, V y VI usados como materiales iniciales son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

20 Los compuestos de fórmula general I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Son compuestos



340244

básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, 5 sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, hidrogenfumárico, maleico, tartárico, p-toluenosulfónico y metanosulfónico.

Los compuestos de fórmula general I se caracterizan por propiedades sedantes y neurolépticas, por ejemplo un efecto potenciador de la narcosis, una inhibición de las re- 10 acciones condicionadas y emocionales y de la actividad motriz. Los compuestos también exhiben un pronunciado efecto adrenolítico y efectos hipotensivos o antihipertensivos, bradicardíacos y analgésicos. Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 10 a 500 mg. Los 15 compuestos de fórmula general I pueden usarse en la medicina interna como sedantes, en el tratamiento de enfermedades circulatorias, especialmente condiciones hipertónicas y en el tratamiento de distonías vegetativas, en cuyo caso se usan preferentemente en la forma de sus sales hidrosolubles, 20 fisiológicamente toleradas.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en



340244

forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales

5 : adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

10 Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

15 La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturan están indicadas en grados Centígrado ; los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

20 La estructura de fenotiacina ha sido numerada de conformidad con el reglamento de la IUPAC.



340244

EJEMPLO 1 : 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Se añaden en porciones 11.9 g de 2-cloro-fenotiacina a una suspensión de amida sódica en amoníaco líquido (producida de 2.4 g de sodio en aproximadamente 700 cc de amoníaco líquido), se agita la mezcla de la reacción durante 2 horas y luego se añade por gotas una solución de 14.0 g de 1-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidina bruta en 70 cc de benceno absoluto. Se deja evaporar el amoníaco y se añaden 400 cc de tolueno, seguidamente se descomponen la mezcla de la reacción con 200 cc de una solución de cloruro de amonio al 20 % mientras se enfría con



MAY 1957

2414/II

340244

hielo, se separa la fase orgánica y se extrae la capa acuosa una vez más con tolueno. Se lavan los extractos combinados de tolueno con agua hasta neutralidad y se extrae con una solución de ácido tartárico al 10 %. Se alcalinizan los extractos ácidos con carbonato potásico y se extrae la base liberada con benceno. Después de secar sobre sulfato magnésico se evapora el benceno. Después de recrystalizar el residuo de acetona, se obtiene la 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina pura con un P.F. de 122-124°.

La 1-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina usada como material inicial se produce como sigue:

Se pasa amoníaco a través de una solución de 19.8 g de 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina en 50 cc de benceno absoluto mientras se enfría con hielo y se agita vigorosamente, y se añade por gotas simultáneamente una solución de 31.5 g de 1-bromo-3-cloropropano en 30 cc de benceno absoluto. Seguidamente se añade ácido clorhídrico al 20 % hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo, se separa la fase acuosa y se alcaliniza mediante la adición de carbonato potásico. Se extrae la base liberada con benceno. Después de secar los extractos de benceno sobre sulfato

340244⁸



magnésico y de evaporar el disolvente, se obtiene la
1-(3-cloropropil)-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-
piperidina bruta en forma de aceite de color ligeramente
amarillo.

5

La 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-
piperidina usada como material inicial puede, por ejemplo,
producirse como sigue:

a) 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-
piperidina.

10

Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 300 cc de
amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar
amida de litio. Seguidamente se añaden por gotas a esta

340244



suspensión de amida de litio 20.8 g de 1-metil-2-pirrolidona. Se agita la mezcla durante media hora a la temperatura del amoniaco líquido y luego se añaden lentamente por gotas 18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2 5 horas se deja evaporar el amoniaco y se añaden al residuo 500 cc de éter absoluto. Se agita al punto de ebullición durante 4 horas y media y seguidamente se descompone la mezcla de la reacción con 100 cc de solución de cloruro amónico al 10 % mientras se enfría con hielo. Se lava la 10 fase de éter 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina pura a $155-170^{\circ}/10^{-4}$ mm de Hg (temperatura tomada en el baño 15 de aire).

b) 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina.

Se disuelven 11.8 g de 1-bencil-4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina en 150 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de 2.5 g de un 20 catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50° . La cantidad calculada de hidrógeno para la desbencilación se absorbe después de 4 horas. Se separa el catalizador por



340244

filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo en una solución de carbonato potásico al 40 % y cloroformo. Se añade carbonato potásico sólido a la fase acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se
5 extrae varias veces con cloroformo y se concentran mediante evaporación los extractos que han sido secados sobre sulfato sódico. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la 4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidina pura a $120-140^{\circ}/10^{-4}$ mm de Hg
10 (temperatura tomada en el baño de aire).

EJEMPLO 2: 2-cloro-10-{3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Se añaden en porciones 11.7 g de 2-cloro-fenotiacina a una suspensión de amida sódica en amoníaco líquido
15 (producida de 2.3 g de sodio en 400 cc de amoníaco líquido). Se agita la mezcla de la reacción durante 2 horas y seguidamente se añade por gotas una solución de 13.2 g de
1-(3-cloropropil)-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina bruta en 70 cc de benceno absoluto. Se deja evapo-
20 rar el amoníaco, se añaden 400 cc de tolueno, se descompone la mezcla con aproximadamente 200 cc de una solución de cloruro amónico al 20 % mientras se enfría con hielo, se separa la fase orgánica y se extrae la capa acuosa una vez más con tolueno. Se lavan los extractos de tolueno combinados



MAY 1967

con agua hasta neutralidad y luego se extrae con una solución de ácido tartárico al 10 %. Se alcalinizan los extractos ácidos con carbonato potásico y se extrae la base liberada con benceno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora el benceno. Se disuelve el residuo resultante en 100 cc de acetona y se añade al filtrado una solución caliente de la cantidad calculada de ácido fumárico en etanol. Después de reposar durante un tiempo prolongado en un refrigerador, cristaliza el fumarato de hidrógeno de 2-cloro-10-
5 {3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil}-
10 fenotiacina puro. P.F. 197-200° (descomp.)

La 1-(3-cloropropil)-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

15 Se pasa amoníaco a través de una solución de 18.6 g de 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina en 50 cc de benceno absoluto mientras se enfría con hielo y se agita vigorosamente y se añade simultáneamente por gotas una solución de 31 g de 1-bromo-3-cloropropano en 30 cc de
20 benceno absoluto. Seguidamente se añade ácido clorhídrico al 20 % hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo, se separa la fase acuosa y se alcaliniza mediante la adición de carbonato potásico. Se extrae la base liberada con benceno y se seca el extracto sobre sulfato magnésico.
25 Después de evaporar el disolvente se obtiene la 1-(3-cloropropil)-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina bruta.



340244

8 MAY. 1951

La 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina

usada como material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue:

a) 1-bencil-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

5 Se hacen reaccionar 1.4 g de litio en 300 cc de amoníaco líquido en presencia de nitrato férrico para dar amida de litio. Luego se añaden por gotas a esta suspensión de amida de litio 18.3 g de N,N-dimetilacetamida. Se agita la mezcla a la temperatura del amoníaco líquido durante media
10 hora y luego se añaden lentamente por gotas 18.9 g de 1-bencil-4-piperidona. Después de agitar durante 2 horas se añaden cuidadosamente 10 g de cloruro de amonio, se evapora el amoníaco y se añaden 100 cc de agua al residuo mientras se
15 lavan los extractos combinados 2 veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el benceno. Se destila el residuo a una presión fuertemente reducida, con lo cual destila la 1-bencil-4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina pura a 164-167°/10⁻⁴ mm de Hg.



8 MAY. 1951

340244

b) 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-piperidina.

Se disuelven 23.0 g de l-bencil-4-(dimetil-
carbamoilmetil)-4-hidroxipiperidina en 170 cc de ácido
acético glacial y se hidrogena en presencia de 4.5 g de un
5 catalizador de paladio (10 % sobre carbón) a una presión
inicial de 6 atmósferas y a una temperatura de 50°. La canti-
dad calculada de hidrógeno para la desbencilación se absorbe
después de 2 horas. Se separa el catalizador por filtración,
se evapora el filtrado hasta sequedad y se recoge el residuo
10 en una solución acuosa de carbonato potásico al 40 % en
cloroformo. Se añade carbonato potásico sólido a la fase
acuosa hasta que quede saturada o virtualmente saturada; se
extrae varias veces con cloroformo y se concentran los ex-
tractos que han sido secados sobre sulfato sódico mediante
15 evaporación. Se destila el residuo a una presión fuertemente
reducida, con lo cual destila la 4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-
hidroxipiperidina pura a 140-160°/0.01 mm de Hg (temperatura
tomada en el baño de aire).

340244⁻¹⁷



2414/II

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 1 y 2:

- 5 EJEMPLO 3: 2-ciano-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.
P.F. 152-153° (acetona).
- EJEMPLO 4: 2-trifluorometil-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.
P.F. 129.5-130.5° (acetona/éter).
- 10 EJEMPLO 5: 10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidino]propil}fenotiacina.
Bromhidrato: P.F. 185-187° (metanol/acetona).
- EJEMPLO 6: 2-bromo-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.
P.F. 116-118° (isopropanol).
- 15 EJEMPLO 7: 2-acetil-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.
Bromhidrato: P.F. 191-194° (acetona).
- EJEMPLO 8: 2-cloro-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)-piperidino]-2-metilpropil}fenotiacina.
20 Maleato de hidrógeno: P.F. 121-125° (acetona/éter).
- EJEMPLO 9: 2-metilmercapto-10- β -[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.
Masa vítrea, clara.

25 Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1667 cm⁻¹ (C=O) y 3450 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
263.5 m μ (log ϵ 4.56) y
315.5 m μ (log ϵ 3.64)

340244



EJEMPLO 10: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-etil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1662 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
256.5 mμ (log ε 4.52),
311 mμ (log ε 3.62)

EJEMPLO 11: 2-cloro-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-isopropil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1658 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
256.5 mμ (log ε 4.51),
306 mμ (log ε 3.63)

EJEMPLO 12: 2-metoxi-10-{3-[4-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-3-pirrolidinil)piperidino]propil}fenotiacina.

Masa vítrea, clara.

Espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas características a
1667 cm⁻¹ (C=O), 3400 cm⁻¹ (OH)

Espectro ultravioleta (CH₃OH) máximos de absorción a
253.5 mμ (log ε 4.41),
308 mμ (log ε 3.66)

340244



EJEMPLO 13: 10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxi-
piperidino]propil}fenotiacina.

P.F. 112-113.5° (acetona).

EJEMPLO 14: 2-bromo-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-
hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.

P.F. 100-101° (isopropanol).

EJEMPLO 15: 2-metilmercapto-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-
4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.

Fumarato de hidrógeno: P.F. 162-164° (etanol).

EJEMPLO 16: 2-metoxi-10-3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-
4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Maleato de hidrógeno: P.F. 120-122° (acetona).

EJEMPLO 17: 2-cloro-10-3-[4-hidroxi-4-(piperidinocarbonil-
metil)piperidino]propil}fenotiacina.

Maleato de hidrógeno: P.F. 162-165°

(acetona/éter de petróleo).

EJEMPLO 18: 2-cloro-10-3-[4-dietilcarbamoilmetil)-
4-hidroxi-piperidino]propil}fenotiacina.

Fumarato de hidrógeno: P.F. 137-139° (acetona).

EJEMPLO 19: 2-trifluorometil-10-3-[4-(dietilcarbamoilmetil)-
4-hidroxipiperidino]propil}fenotiacina.

Fumarato de hidrógeno: P.F. 153-155° (acetona).

EJEMPLO 20: 2-cloro-10-3-[4-hidroxi-4-(4-metil-1-piperacil-
carbonilmetil)piperidino]propil}fenotiacina.

Dibromhidrato: P.F. 247-249° (descomp.) (etanol).

340244

- 20 -



2414/II

8 MAY 1967

EJEMPLO 21: 2-cloro-10- $\{$ 3-[4-hidroxi-4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil)piperidino]propil $\}$ fenotiacina.

Maleato de hidrógeno: P.F. 163-165° (acetona).

EJEMPLO 22: 2-cloro-10- $\{$ 3-[4-hidroxi-4-(morfolino-carbonilmetil)piperidino]propil $\}$ fenotiacina.

Fumarato de hidrógeno: P.F. 159-162° (acetona).

EJEMPLO 23: 2-acetil-10- $\{$ 3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil $\}$ fenotiacina.

P.F. 98-101° (acetato etílico/pentano).

(sinterizando a 85°).

EJEMPLO 24: 2-ciano-10- $\{$ 3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil $\}$ fenotiacina.

P.F. 125.5-126.5° (isopropanol).

EJEMPLO 25: 2-trifluorometil-10- $\{$ 3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]propil $\}$ fenotiacina.

P.F. 120.5-121.5° (isopropanol).

EJEMPLO 26: 2-cloro-10- $\{$ 3-[4-(dimetilcarbamoilmetil)-4-hidroxipiperidino]-2-metilpropil $\}$ fenotiacina.

Maleato de hidrógeno: P.F. 196-198° (etanol).

340244

- 21 -

8 MAY. 1967

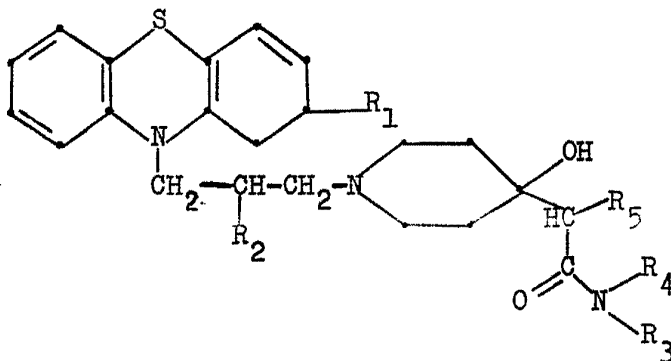


NOTA

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 corresponde a una adición presentada en Suiza con el número 3371/67 de 8 de marzo de 1967, 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 solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA",
10. caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina de fórmula general I,

20.



I

340244

5 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical acilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi o alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo o ciano,

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y

o cada una de

10 R_3 y R_4 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,
o

R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno significan un radical pirrolidina, piperidina, morfolina o N-metil-piperacina, y

15 R_5 significa un átomo de hidrógeno,
o

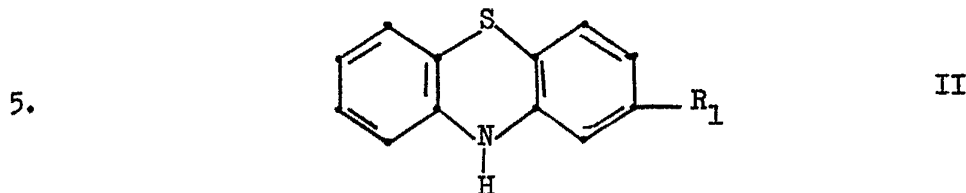
R_3 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

R_4 junto con R_5 significa un radical dimetileno,

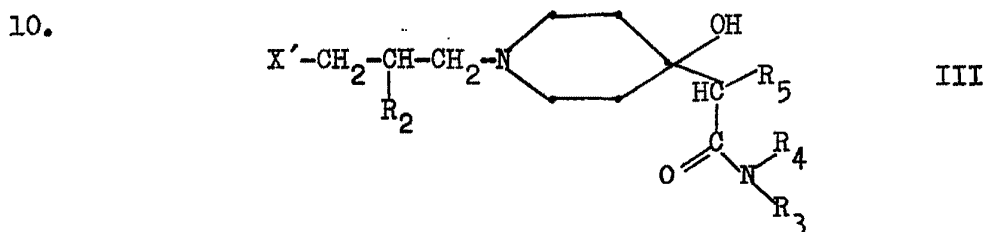
- 23 -
340244



caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general II,



en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,



15. en la que R_2 a R_5 tienen los significados arriba indicados, y

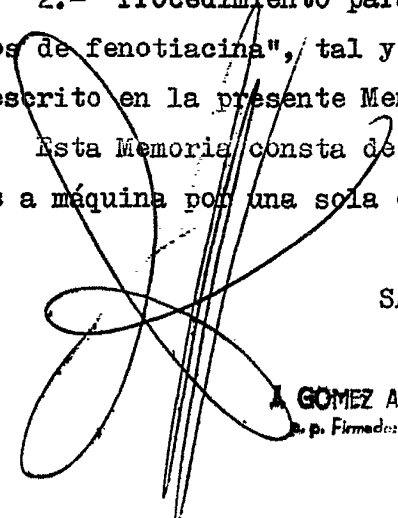
X' significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de una amida de metal alcalino.

20. 2.-" Procedimiento para la producción de derivados de fenotiacina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de veintitres hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 MAY. 1957

SANDOZ, A.G.


A. GÓMEZ ACEBO Y MODET
c. p. Firmados: F. Sandoz, J. Díaz