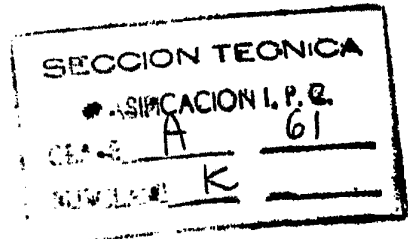


330320



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE AÑOS

en España, a favor de ASTA-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT,
CHEMISCHE FABRIK, de nacionalidad alemana, residente en
BRACKWEDE / WESTFALEN, Bielefelder Str. 79-91, Alemania,
cuya Patente de Invención se refiere a:

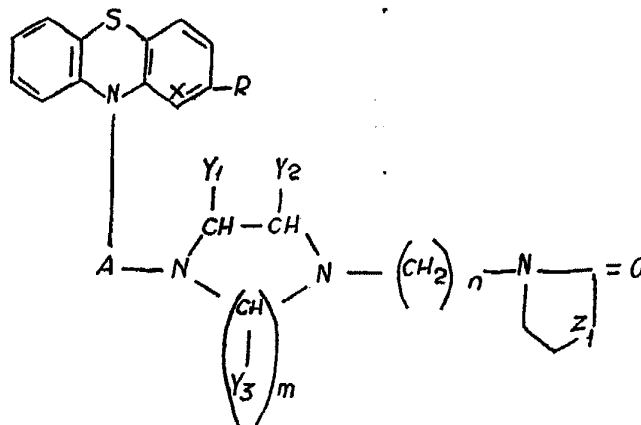
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE

FENOTIACINA"

====oOo====

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención concierne a nuevos deri
vados de fenotiacina de la fórmula general I



5. donde A es un resto de alquileno de cadena recta o rami
ficada, con 2-4 átomos de carbono, R es un átomo de hi
drógeno o de halógeno, un resto de alquilo inferior que



- puede estar sustituido por halógeno, como por ejemplo el resto de trifluorometilo, un resto de alcoxi inferior, de alquilmercapto inferior, de alquilsulfonilo inferior o de alcanóilo inferior, o el grupo ciano X
5. representa un grupo metino enlazado con el anillo o un átomo de nitrógeno enlazado con el anillo, e Y_1 , Y_2 e Y_3 , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o restos de alquilo de bajo peso molecular, Z_1 es oxígeno o el resto $>N - R'$, siendo R' el -
10. resto de metilo o de etilo, y representando m y n que pueden ser iguales o distintos la cifra 2 ó 3 y sus sales ácidas de adición farmacológicamente inofensivas. Quedan excluidos aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales en los cuales X representa el grupo metino
15. enlazado con el anillo, R un átomo de cloro, A el resto de propileno 1,3, Y_1 , e Y_3 son hidrógeno, m es la cifra 2, n es la cifra 2 ó 3 y Z_1 es el resto $>N - R'$ y R' es el resto de metilo o de etilo .

- Por sus propiedades favorables, se prefieren
20. aquellos compuestos de la fórmula I en los que R es un resto de hidrógeno o el resto de trifluorometilo o un átomo de halógeno, y preferiblemente el átomo de cloro, A es un resto de alquileo de cadena recta o ramificada con 3 ó 4 átomos de carbono, m es la cifra 2 ó 3, n es
25. la cifra 2 e Y_1 , Y_2 e Y_3 , que pueden ser iguales o distintos, son grupos de hidrógeno o de metilo, siendo sin embargo a lo sumo uno de estos sustituyentes un grupo - metilo.

- Son preferidos de manera muy especial los com
30. puestos de la fórmula I en los que X es el grupo metilo



enlazado con el anillo.

- Los nuevos derivados de fenotiacina según la invención de la fórmula general I se distinguen - farmacológicamente por su acción específicamente sedante, que es característica de las sustancias de acción neuroléptica. Esta acción resultó aumentada en medida - sorprendente en comparación con el hidrato clorhídrico de N-(3-dimetilamino-propil)-tiofenilpiridilamina del comercio (sustancia de ensayo A).
- 5.
10. Para una comparación cuantitativa de la intensidad de la acción, se aplicaron a ratones, por vía intraperitoneal las sustancias de ensayo. Dentro de un espacio de tiempo de observación de 24 horas, se comprobó la acción sedante máxima. En ello, se distinguieron los
15. grados siguientes :
- 1 = si se sacan de la jaula los animales y se ponen sobre la mesa de observación, no deben presentarse durante 15 segundos movimientos espontáneos.
- 2 = como en 1, pero tampoco tocando ligeramente los animales con una varilla de vidrio, deben producirse movimientos.
- 20.
- 3 = ningún movimiento después de levantar los animales y de volver a colocarlos sobre la mesa.
- Los ensayos fueron interpretados cuantitativa
25. mente y se determinó como DE 1,00 aquella dosis con la cual se alcanzaba el grado de sedación. Los resultados están reproducidos en la Tabla siguiente:



TABLA I

Acción sedante en el ratón.

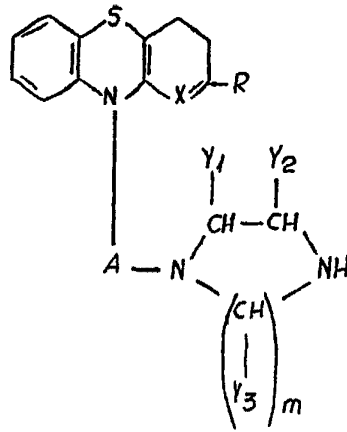
Ejemplo	DE 1,00 /umol/Kg	Eficacia relativa I = 1,0
1	4,33	8,50
2	1,43	25,73
3	4,4	8,36
4	0,97	37,94
5	14,9	2,47
6	2,54	14,49
8	10,3	3,57
10	17,7	2,08
13	1,77	20,79
14	6,41	5,74
A	36,8	1,00

15. Los compuestos de la fórmula I son obtenidos por procedimientos en sí conocidos

A) transformando un derivado de fenotiacina de la fórmula general II

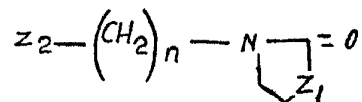


II



donde A, R, X, Y₁, Y₂, Y₃ y m tienen el mismo significado que en la fórmula I con un compuesto de la fórmula general III

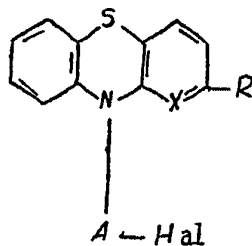
III



5. donde Z₂ es el resto de un éter capaz de reacción, especialmente un átomo de halógeno o un resto de sulfonato de alquilo inferior, y de manera muy especialmente preferida un átomo de halógeno, especialmente un átomo de bromo o de yodo, y Z₁ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I o

B) transformando un derivado de fenotiacina de la
10. fórmula general IV

IV

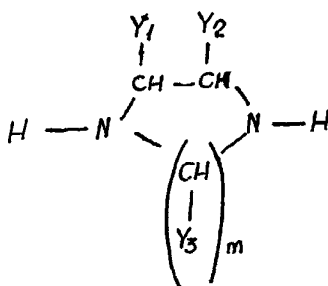




- vente orgánico inerte, como por ejemplo acetona, o en un éter, como por ejemplo dioxano, o en un hidrocarburo aromático, como por ejemplo tolueno o xilol. Las transformaciones son ejecutadas con preferencia de un agente antiácido, empleándose ventajosamente, como tal, una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los componentes de la reacción son empleados por regla general en la misma relación molar y la reacción es ejecutada a temperatura elevada, especialmente al punto de ebullición de la correspondiente mezcla de reacción.

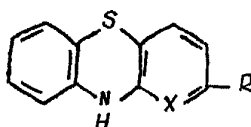
5. agente antiácido, empleándose ventajosamente, como tal, una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los componentes de la reacción son empleados por regla general en la misma relación molar y la reacción es ejecutada a temperatura elevada, especialmente al punto de ebullición de la correspondiente mezcla de reacción.
10. de ebullición de la correspondiente mezcla de reacción.
- Los derivados de fenotiacina de la fórmula general II pueden también obtenerse por procedimientos conocidos generalmente, bien por transformación de los derivados de fenotiacina de la fórmula general IV con el derivado de piperacina y respectivamente de homopiperacina de la fórmula general VIII

VIII



donde Y₁, Y₂, Y₃ y m tienen el mismo significado que en la fórmula I, o por transformación de un derivado de fenotiacina de la fórmula general VI:

VI

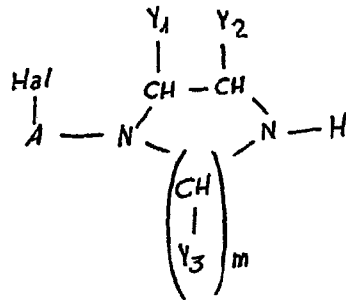


20. donde X y R tienen el mismo significado que en la



fórmula I, con un compuesto de la fórmula general IX:

IX



- donde A, Y₁, Y₂, Y₃ y m tienen el mismo significado que en la fórmula I y Hal representa un átomo de halógeno, y especialmente un átomo de cloro o de bromo,
5. ejecutándose ventajosamente ambas reacciones, en presencia de un disolvente inerte y de un agente antiácido, a temperatura elevada. Como agente antiácido - puede emplearse, por ejemplo, también un exceso del compuesto de las fórmulas VIII y respectivamente IX.
 10. En lugar del compuesto de la fórmula VIII, puede también emplearse el correspondiente compuesto de N-alcoxicarbonilo inferior, u otro compuesto con un grupo protector corriente en el átomo de nitrógeno, habiendo que disociar a continuación por procedimientos en sí conocidos, por ejemplo por hidrogenación, el resto de alcoxicarbonilo inferior.
 - 15.

Los derivados de oxazolidona de la fórmula general III empleados en la variante A del procedimiento de obtención, pueden obtenerse según la Patente alemana 1.163.836.



Como sales ácidas de adición farmacológica-mente inofensivas son de considerar particularmente los clorhidratos, sulfatos, maleinatos, embonatos, citratos y tartratos. Los clorhidratos son sales preferidas.

5. Se explica la presente invención mediante los ejemplos siguientes, en los cuales los compuestos están indicados de acuerdo con la nomenclatura de Beilstein.

10. Los productos V empleados en la variante B de procedimiento de obtención pueden obtenerse por transformación de un compuesto de la anterior fórmula VIII, con un compuesto de la fórmula III, como por ejemplo se describe para correspondientes derivados de imidazolidona en la Patente alemana 1.243.199, pudiéndose emplear aquí también en lugar de los compuestos de la fórmula VIII, el correspondiente compuesto con un grupo corriente de protección en uno de los dos átomos de nitrógeno, y disociar luego el grupo protector antes de la ejecución de la reacción B anteriormente descrita. Los compuestos
15. VII empleados en la variante C del procedimiento pueden ser transformados de manera en sí conocida, por ejemplo por reacción de los compuestos de la fórmula III anteriormente descritos con los compuestos, anteriormente descritos de la fórmula IX.

25. EJEMPLO 1

Diclorhidrato de N- {gamma- [fenotiacinil-(10)]
-n-propil} -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-etil]
- piperacina.

30. Se disuelven en 50 cm³ de acetona 8,1 g
(0,025 mol) de N- {gamma- [fenotiacinil-(10)] -n-propil}



- piperacina, luego se añaden 6 g. (0,025 Mol) de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 2,5g, (0,025 Mol) de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 8 horas, con reflujo, hasta la ebullición.
5. Previo enfriamiento, se separa mediante filtración por aspiración del yodhidrato de trietilamina precipitado y se elimina la acetona sobre baño de vapor. Se absorbe en benceno el residuo que queda y se lava varias veces con agua. Previo enfriamiento de la solución benzólica, se destila el disolvente orgánico, se absorbe en éter absoluto la base en bruto que queda y se transforma en frío en diclorhidrato con un exceso de éter clorhídrico. Se recristaliza en una mezcla de acetona y metanol. P.f. : 216 - 218° C. Rendimiento
10. 5,5 g (43,0% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 2

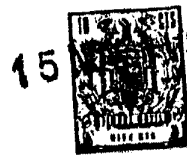
Diclorhidrato de N- {gamma- [3-cloro-fenotiacinil-(10)] -n-propil } -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil) -etil] -piperacina.

- Se disuelven en 50 cm³ de acetona 9 g de
20. N- {gamma- [3-cloro-fenotiacinil-(10)] -n-propil } -piperacina, luego se añaden 6 g de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 2,5 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 8 horas, con reflujo, hasta la ebullición. El tratamiento se verifica como
25. en el ejemplo 1. El diclorhidrato obtenido de la base en bruto es recristalizado en metanol : P.f. : 214 - 215° C. Rendimiento 7 g (51,3% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 3

Diclorhidrato de N- {gamma- [fenotiacinil-(10)] -beta-metil-propil } -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazo

30.



lidil)-etil} -piperacina.

- Se disuelven en 50 cm³ de dioxano 6,8 g (0,02 Mol) de N- {gamma- [fenotiacinil-(10)] -beta-metil-propil} -piperacina, luego se añaden 4,8 g
5. (0,02 Mol) de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona y 2 g (0,02 Mol) de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previo enfriamiento, se separa por filtración mediante aspiración del yodhidrato de
10. trietilamina precipitada y se elimina el dioxano en vacío en baño de vapor. Se absorbe en benceno el residuo y se lava varias veces con agua. Previo secado de la fase orgánica, se destila el benceno, se absorbe en acetona la base en bruto que queda y se
15. precipita el diclorhidrato en frío con éter clorhídrico. Se recristaliza el diclorhidrato en metanol. P. f. : 215 - 216°. Rendimiento : 6 g (50,9% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 4

20. Diclorhidrato de N- {gamma- [3-trifluorometil- fenotiacinil-(10)] -n-propil} -N'- [beta-(2'-oxo-3' -oxazolidil) -etil] -piperacina.

- Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 4 g de N- {gamma- [3-trifluorometil- fenotiacinil -
25. (10)] -n-propil} -piperacina., luego se añaden 2,4



g de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 1 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas, con reflujo, hasta la ebullición. El tratamiento se verifica como se describe en el ejemplo 3. El diclorhidrato obtenido de la base en bruto es cristalizado en acetona / metanol. P. f. : 210 - 211°C. Rendimiento : 2,5 g (43,1% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 5

10. Diclorhidrato de N- { gamma- [3-metoxifenotiacinil - (10)] -n-propil } -N' - [gamma-(2'-oxo-3'-oxazolidil) -n-propil] -piperacina.

Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 7,05 g de N- { gamma- [3-metoxifenotiacinil - (10)] -n-propil } -piperacina, luego se añaden 4,2 g de 3-(gamma-bromopropil)-oxazolidona-(2) y 2 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 6 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previo enfriamiento, se separa mediante filtración por aspiración del bromhidrato de trietilamina precipitado. El ulterior tratamiento se verifica de la manera descrita en el ejemplo 3. El diclorhidrato obtenido de la base en bruto es recristalizado en metanol. P.f. : 213-215° C. Rendimiento : 4,5 g (40,5% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 6

Diclorhidrato de N- { gamma- [3 cloro-feno



.tiacinil-(10)} -n-propil} -N'- {beta-(2'-oxo-3'-oxazo
lidil)-etil} -2'' metilpiperacina.

5. Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 11,2 g (0,03 Mol) de N-{gamma-[3-cloro-fenotiacinil-(10)] -n-propil} -2''-metilpiperacina, luego se añaden 7,2 g (0,03 Mol) de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 3 g (0,03 Mol) de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previamente enfriamiento, se separa mediante filtración por aspiración del yodhidrato de trietilamina precipitado. El resto del tratamiento se verifica como se describe en el ejemplo 3. Se recristaliza en metanol. P.f. : 200° C. Rendimiento : 8 g (47,6% del rendimiento teórico).

15. EJEMPLO 7

Diclorhidrato de N-{gamma-[3-clorofenotiacinil-(10)] -n-propil} -N'- {beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-etil} -trans-2'', 5''-dimetilpiperacina.

20. Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 11,6 g de N-{gamma-[3-cloro-fenotiacinil-(10)] -n-propil} -trans-2'', 5''-dimetilpiperacina, luego se añaden 7,2 g de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 3 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas, con reflujo, hasta la ebullición. El tratamiento se verifica de la manera descrita en el ejemplo 3. El diclorhidrato obtenido de la base en bruto es recristalizado en metanol. P.f. : 214 - 216°C. Rendimiento : 7 g (40,6% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 8

30. Diclorhidrato de N-{gamma-[3-cloro-fenotia



cinil-(10)} -n-propil} -N'- {beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-etil} -homopiperacina.

5. Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 11,2 g de N- {gamma- {3-cloro-fenotiacinil-(10)} -n-propil} -homopiperacina, luego se añaden 7,2 g de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 3 g de trietilamina, y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas, con reflujo, hasta la ebullición. El tratamiento se verifica de la manera descrita en el ejemplo 3. El diclorhidrato obtenido de la base en bruto es recristalizado en metanol.
10. P.f. : 203 - 205°C. Rendimiento : 8 g (47,6% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 9

15. Triclorhidrato de N- {gamma- {4-azafenotiacinil-(10)} -n-propil} -N'- {gamma-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-n-propil} -piperacina.

20. Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 6,5 g de N- {gamma- {4-azafenotiacinil-(10)} -n-propil} -piperacina, luego se añaden 4,2 g de 3-(gamma-bromopropil)-oxazolidona-(2) y 2 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 8 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previo enfriamiento, se separa mediante filtración por aspiración el bromhidrato de trietilamina precipitado y se concentra el dioxano en vacío sobre baño de vapor. Se adiciona el residuo que queda con 100 cm³ de benceno y se agita con solución de sosa cáustica diluída hasta que se ha disuelto completamente en benceno. Se lava varias veces con agua la fase bencénica, se seca sobre carbonato potásico y se concentra sobre baño de vapor. Se absorbe en éter absoluto
- 25.
- 30.



- el residuo que queda, En esta solución, se precipita en frío la base con éter clorhídrico en forma de triclорhidrato, que luego se recrystaliza en una mezcla de acetona y poco metanol. P.f. : 195^o C. rendimiento : 5. (31,1% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 10

Triclорhidrato de N- { gamma- [4-azafenotia
cinil-(10)] -n-propil } -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)
-etil] -piperacina.

10. Se disuelven en 100 cm³ de acetona 5 g de N- { gamma- [4-azafenotiacinil-(10)] -n-propil } -piperacina, luego se añaden 3,6 g de 3-(beta-yodoetil)-oxazolidona-(2) y 1,5 g de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas, con reflujo, hasta la 15. ebullición, Previo enfriamiento, se separa, mediante filtración por aspiración, del yodhidrato de trietilamina precipitado y se elimina la acetona sobre baño de vapor. La base en bruto que queda es absorbida en 20. éter absoluto y transformada en frío en triclорhidrato con un exceso de éter clorhídrico, que se recrystaliza en una mezcla de acetona y poco metanol. P.f. : 230 - 232^o C., rendimiento : 4 g (48,6% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 11

25. Diclорhidrato de N- { gamma- [3-cloro-fenotia
cinil-(10)] -n-propil } -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-
etil] -piperacina.

30. Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 6,2 g de 3-cloro-10-(3'-cloro-n-propil)-fenotiacina (0,02 Mol) y, previa adición de 5.4 g de N- [beta-(2-oxo-3-oxazolidil)



- etil] -piperacina (0,02 Mol) y 2 g de trietilamina - (0,02 Mol) se calientan durante 15 horas, con reflujo, hasta la ebullición. A continuación, se separa mediante filtración por aspiración del clorhidrato de trietilamina precipitado y se concentra el filtrado en vacío. Se absorbe en éter el residuo que queda y se lava varias veces con agua la fase etérea. En esta solución, previo secado sobre K_2CO_3 , se precipita en frío la base con éter clorhídrico en forma de diclorhidrato y se recristaliza en metanol previa filtración por aspiración. Rendimiento : 3,5 g (32% del rendimiento teórico), P.f. 207 - 209°.

EJEMPLO 12

15. Dimaleinato de N- {gamma- [3-cloro-fenotiacinil-(10)] / -n-propil} -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-etil] / -2''-metilpiperacina.

- Se disuelven en 100 cm³ de acetona 4,9 g de N- {gamma- [3-cloro-fenotiacinil-(10)] / -n-propil} -N'- [beta-(2'-oxo-3'-oxazolidil)-etil] / -2''-metilpiperacina (0,01 Mol) y se adicionan con 2,9 g de ácido maleico (0,025 Mol). Se deja reposar por la noche y se separa mediante filtración por aspiración de sal precipitada. Se recristaliza en metanol. P.f. : 154 - 155°, rendimiento : 6 g (83,3% del rendimiento teórico).

EJEMPLO 13

25. Diclorhidrato de N- {gamma- [3-trifluorometil-fenotiacinil-(10)] / -n-propil} -N'- [beta-(1'-metil-2'-oxo-3'-imidazolidil)-etil] / -piperacina.

- Se disuelven en 100 cm³ de dioxano 5,2 g de 3-trifluorometil-10-(3'-cloropropil)-fenotiacina (0,015 Mol), y previa adición de 3,2 g de N- [beta-(1-metil-



- 2-oxo-imidazolidil)-etil }/-piperacina (0,015 Mol) y
1,5 g de trietilamina (0,015 Mol), se calienta durante
10 horas, con reflujo, hasta la ebullición. Previo enfria
5. miento, se separa, mediante filtración por aspiración,
del clorhidrato de trietilamina precipitado y se concen
tra en vacío el dioxano. Se absorbe en benceno el resi
duo que queda y se trata con HCl 1 n la fase benzólica.
Se adiciona la solución ácida con NaOH diluído y se ab
sorbe en éter la base que se separa. En esta solución,
10. se transforma en frío la base en diclorhidrato con éter
clorhídrico y, previa filtración por aspiración, se re
cristaliza en metanol. Rendimiento : 4 g (45,04% del ren
dimiento teórico), P.f. : 214 - 217° C.

EJEMPLO 14

15. Diclorhidrato de N- {gamma- [fenotiacinil -
(10)]/ -n-propil } -N'- [beta-(1'-metil-2'-oxo-3'-imida
zolidil)-etil]-piperacina.
- Se añaden 6 g (0,03 Mol) de fenotiacina a una
suspensión de 1,2 g (0,03 Mol) de amida sódica en 250
20. ml de amoníaco líquido. Después de 1 hora, se añaden,
agitando ulteriormente, 8,6 g (0,03 Mol) de N- [beta-
(1-metil-2-oxo-imidazolidino)-etil-(3)]/-N'-(gamma-clo
ro-n-propil)-piperacina y, a continuación, 200 ml de xi
lol absoluto. Previa evaporación del amoníaco, se calien
25. ta durante 5 horas con reflujo. La fase en xilol es la
vada, previo enfriamiento, con H₂O y extraída a continua
ción con HCl 1 n. Se alcaliniza la solución ácida con
solución de hidróxido sódico diluída y se extrae con ben
ceno la solución obtenida. Se secan los extractos con
30. benceno sobre K₂ CO₃ y se concentran sobre baño de vapor.



Se absorbe en acetona la base en bruto que queda, se transforma en frío en diclorhidrato con éter clorhídrico y se recristaliza en acetona con poco metanol previa filtración por aspiración. P.f. : 207 - 210° C. Rendimiento : 6,95 g (51% del rendimiento teórico).

Las materias activas según la invención pueden ser elaboradas, por procedimientos en sí conocidos, en preparados medicinales corrientes.

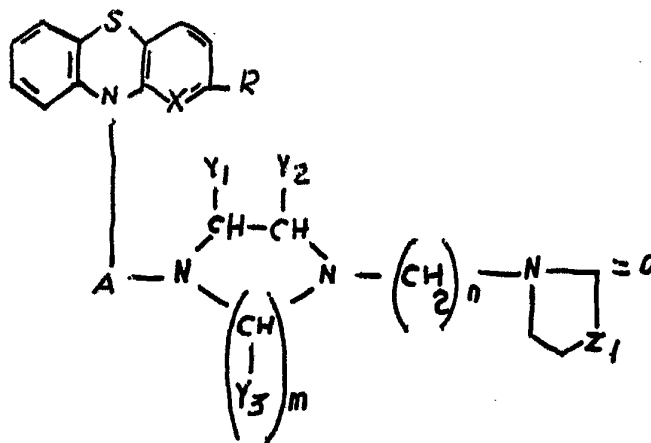
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, con fecha 29 de Noviembre de 1.967, bajo el número P 1670009,7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Se declara como de propiedad y novedad, para todo el territorio español, el contenido de las siguientes:

REIVINDICACIONES

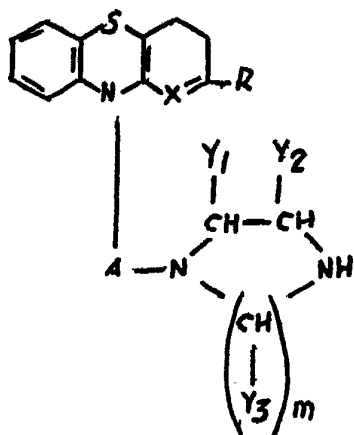
1ª.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de fenotiacina", de la fórmula general I





- donde A es un resto de alquileo de cadena recta o ramificada con 2 - 4 átomos de carbono, R es un átomo de hidrógeno ó de halógeno, un resto de alquilo inferior que puede estar sustituido por halógeno, un resto de alcoxi inferior, de alquilmercapto inferior, de alquilsulfonilo inferior o de alcanóilo inferior, o el grupo ciano, X es un grupo metino enlazado al anillo o un átomo de nitrógeno enlazado al anillo, Y₁, Y₂ e Y₃, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o restos de alquilo de bajo peso molecular, Z₁ representa oxígeno o el resto > N - R', siendo R' el resto de metilo o de etilo, y m y n representan la cifra 2 ó 3, pudiendo ser iguales o distintos - y sus sales ácidas de adición farmacológicamente inofensivas,
5. to de alcoxi inferior, de alquilmercapto inferior, de alquilsulfonilo inferior o de alcanóilo inferior, o el grupo ciano, X es un grupo metino enlazado al anillo o un átomo de nitrógeno enlazado al anillo, Y₁, Y₂ e Y₃, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o restos de alquilo de bajo peso molecular, Z₁ representa oxígeno o el resto > N - R', siendo R' el resto de metilo o de etilo, y m y n representan la cifra 2 ó 3, pudiendo ser iguales o distintos - y sus sales ácidas de adición farmacológicamente inofensivas,
10. drógeno o restos de alquilo de bajo peso molecular, Z₁ representa oxígeno o el resto > N - R', siendo R' el resto de metilo o de etilo, y m y n representan la cifra 2 ó 3, pudiendo ser iguales o distintos - y sus sales ácidas de adición farmacológicamente inofensivas,
15. exceptuados los compuestos de la fórmula I, en los que A es el resto de propileno-1,3 R es un átomo de cloro, X es el grupo metino enlazado al anillo, Y₁, Y₂ e Y₃ son hidrógeno, m es la cifra 2, n es la cifra 2 ó 3, Z₁ es el resto > N-R' y R' es el resto de metilo o el resto de etilo, caracterizado por el hecho de :
20. A) transformarse un derivado de fenotiacina de la fórmula general III

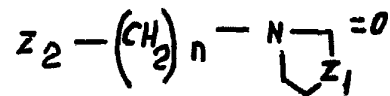
II





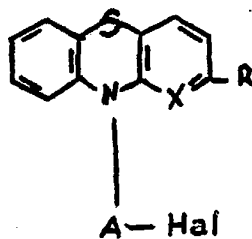
donde A, R, X, Y₁, Y₂, Y₃ y m tienen el mismo significado que en la fórmula I, - con un compuesto de la fórmula general III

III

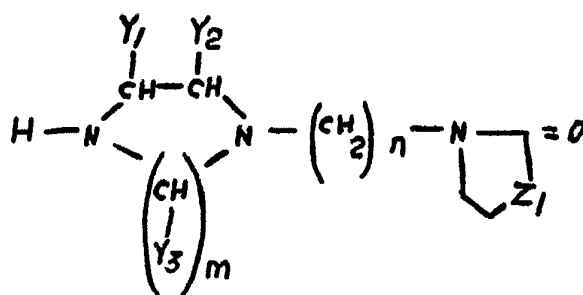


5. donde Z₂ es el resto de un éter capaz de reacción, especialmente un átomo de halógeno y un resto de alqu_{il} sulfonato inferior, y con preferencia muy especial un átomo de halógeno, especialmente un átomo de bromo o de yodo, y Z₁ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I - o
10. B) transformarse un derivado de fenotiacina de la fórmula general IV

IV

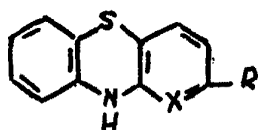


15. donde A, X y R tienen el mismo significado que en la fórmula I, y Hal representa halógeno, preferiblemente cloro y bromo - c-n un compuesto de la fórmula general V

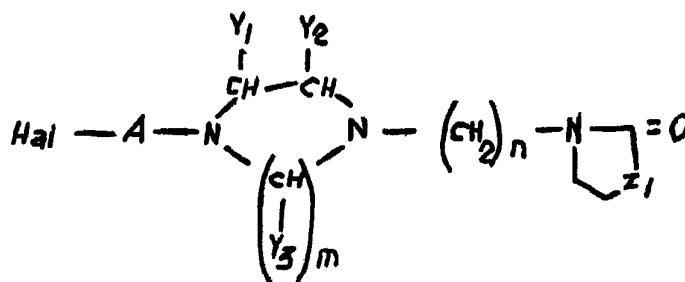


donde Y_1, Y_2, Y_3, Z_1, m y n tienen el mismo significado que en la fórmula I - o

C) transformarse un derivado de fenotiacina de la fórmula general VI



5. donde X y R tienen el mismo significado que en la fórmula I - con un compuesto de la fórmula general VII



donde A, Y_1, Y_2, Y_3, Z_1, m y n tienen el mismo significado que en la fórmula I, y Hal representa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

10.



2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
NUEVOS DERIVADOS DE FENOTIACINA".

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente Memoria, que consta de veintidós hojas, escritas a máquina por una sólo de sus caras.

Madrid, a quince de noviembre de mil novecientos sesenta y ocho.

G. GONZALEZ VACAS
P.P.