

402731

P.- 50.888

Nº 1460 E

26 MAYO 1972



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. S.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL UCLAF

entidad francesa

Int. Cl.: C07D

con domicilio en 35 Boulevard des Invalides, Paris,
Francia.

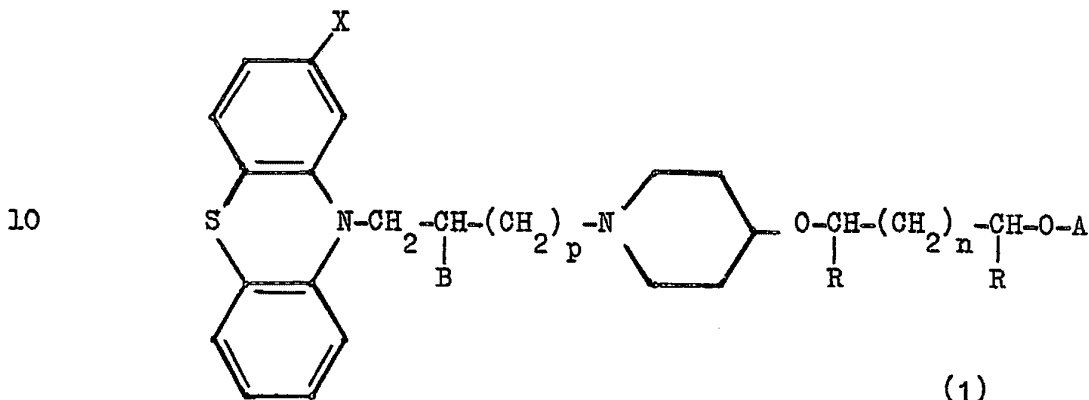
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE (ALCO
XI-4-PIPERIDINO-ALCOHIL)-10-FENOTIAZINA"
(Clase Internacional C07d)

10.5.72

402731



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de (alcoxi-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas y de sus sales por adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables que responden a la fórmula:



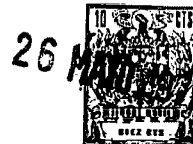
15 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B y R, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que comprende como máximo 4 átomos de carbono, p puede tomar los valores 0 ó 1, n puede

20 de tomar los valores 0, 1 ó 2, y A representa bien sea un átomo de hidrógeno, bien sea un radical $-COR_1$ en el cual R_1 representa un radical polimetoxifenilo o un radical alcoholo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede comprender un doble enlace o un radical oxi (-O-), bien sea un radical $-COOR_2$ en el cual R_2 representa un radical

25

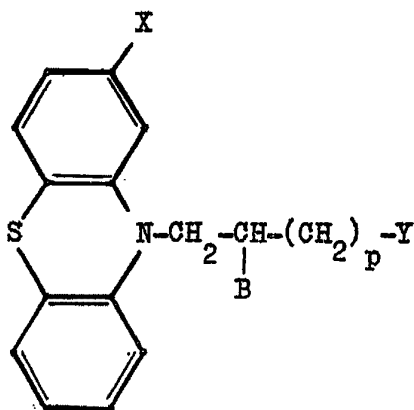
10.5.72

402731



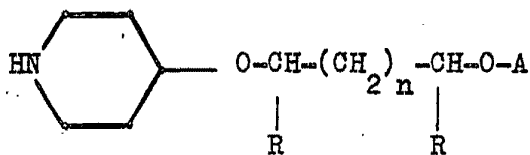
alcoholo lineal que contiene como máximo 15 átomos de carbono.

El procedimiento de preparación, objeto del invento, de los derivados de (alcoxi-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas definidos por la fórmula (1) anterior, así como de sus sales, está caracterizado porque se hace actuar una halógeno-alcohol-10-fenotiazina de fórmula:



(2)

en la cual X, B y p tienen los significados ya indicados, e Y representa un átomo de cloro o de bromo, con un derivado de piperidina de fórmula:



(3)

402731



en la cual A, R y n tienen los significados ya indicados, y porque:

5 a) o bien se aísla el producto de fórmula (1) obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo;

b) o bien, a condición de haber preparado un producto de fórmula (1) en la cual A representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar dicho producto:

10 bien sea con un cloruro de ácido de fórmula Cl-COR_1 , en la cual R_1 tiene los significados ya indicados, y luego se aísla el producto de fórmula (1) en la cual A representa un radical $-\text{COR}_1$ así obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo, bien sea con un cloroformiato de alcoholo de fórmula Cl-COOR_2 , en la cual R_2 tiene los significados ya indicados, y luego se aísla el producto de fórmula (1) en la cual A representa un radical $-\text{COOR}_2$, así obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento poseen propiedades neurolépticas, antihistamínicas, analgésicas y espasmolíticas.

25 En las condiciones preferentes de realización del invento, el procedimiento de preparación arriba descrito se realiza de la manera siguiente:

10.5.72

402731



5 a) A una solución del producto de fórmula (2), en un disolvente orgánico inerte, se añade una cantidad equimolecular de una base orgánica que puede desempeñar el papel de aceptador de hidrácido, tal como trietilamina, y luego una cantidad equimolecular del producto de fórmula (3). Además, es particularmente ventajoso, sobre todo cuando Y representa un átomo de cloro, trabajar en presencia de una cantidad equimolecular de yoduro de sodio. Se mantiene la mezcla obtenida a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del medio de reacción durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 horas y 100 horas. Al final de la reacción, se elimina por filtración la sal de trietilamina formada y se aísla del filtrado el compuesto de fórmula (I).

15 b) La reacción del producto de fórmula (1) en la cual A representa un átomo de hidrógeno, con el cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R_1 o con el cloroformiato de alcohol de fórmula Cl-COO-R_2 se realiza preferentemente a la temperatura ambiente, en un disolvente tal como benceno, y en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, susceptible de combinarse con el ácido clorhídrico formado en el curso de la reacción.

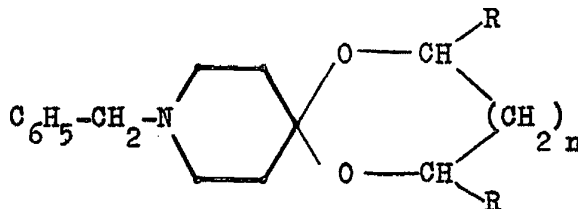
20 c) Los productos de fórmula (1) presentan un carácter básico y, según el invento, sus sales por adición con los ácidos pueden ser preparadas por acción de los ácidos.



dos minerales u orgánicos correspondientes sobre estos productos de fórmula (1), trabajando preferentemente en un disolvente. Se escogen ventajosamente disolventes anhidros tales como benceno, éter etílico, etanol y acetona. Las sales pueden ser preparadas sin aislar las bases correspondientes.

Los derivados de piperidina de fórmula (3) en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-COR_1$, necesarios para la preparación de los productos de fórmula (1), según el presente invento, están descritos en la solicitud de patente española número 402.730.

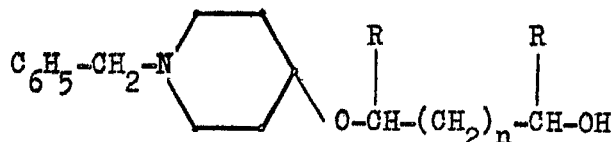
Según dicha solicitud de patente, estos derivados de fórmula (3) se obtienen por un procedimiento caracterizado porque se reduce un acetal cíclico de bencil-piperidona de fórmula:



en la cual R y n tienen los significados ya indicados, por acción de hidruro doble de litio y aluminio y de cloruro de aluminio en medio anhidro, seguida por una hidrólisis, y porque luego se hace actuar el producto de fórmula

402731

26

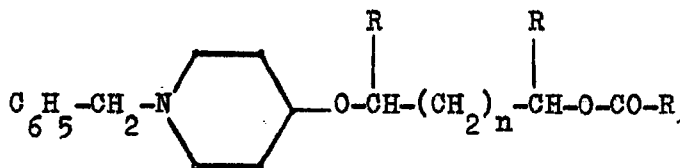


(5)

5

así obtenido, bien sea con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula (3) en la cual A representa un átomo de hidrógeno, bien sea con un cloruro de ácido de fórmula Cl-COR_1 en la cual R_1 tiene los significados ya indicados, para obtener un producto de fórmula:

10



15

en la cual R , R_1 y n tienen los significados ya indicados, producto que se hace reaccionar con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio, para obtener un producto de fórmula (III) en la cual A representa un radical $-\text{COR}_1$.

20

Los Ejemplos 33 a 38 ilustran la preparación de los derivados de piperidina de fórmula (3) en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-\text{COR}_1$.

25

Los derivados de piperidina de fórmula (3) en la



cual A representa un radical $-COOR_2$, en el cual R_2 representa un radical alcohilo lineal que contiene como máximo 15 átomos de carbono, se pueden obtener, según un procedimiento análogo al descrito en la solicitud de patente española número , reemplazando el cloruro de ácido $Cl-COR_1$ por el cloroformiato de fórmula $CR-COOR_2$. No obstante, para preparar un producto de fórmula (1) en la cual A representa un radical $-COOR_2$, se prefiere generalmente preparar en primer lugar un producto de fórmula (1) en la cual A representa un átomo de hidrógeno, y luego hacer reaccionar con dicho producto el cloroformiato de fórmula $Cl-COOR_2$.

Los cloruros de ácido de fórmula $Cl-COR_1$, cuando no son conocidos, pueden ser preparados a partir del ácido correspondiente por medios de por sí conocidos, por ejemplo por acción del cloruro de tionilo sobre estos ácidos. Ciertos de estos ácidos de fórmula R_1-COOH en los cuales R_1 es un radical alcohilo que comprende un radical oxi ($-O-$) pueden no haber sido descritos en la bibliografía. Estos pueden ser preparados según los métodos generales de preparación de los éteres por acción de un alcohol sodado sobre un halogenoalcohilo que lleva una función ácida. Los cloroformiatos de fórmula $Cl-COOR_2$, cuando no son conocidos, pueden ser preparados a partir del alcohol correspondiente por medios de por sí conocidos, por ejemplo por acción de una solución de fosgeno sobre dicho alcohol en un disolvente

402731



orgánico inerte.

Se van a dar ahora, a título no limitativo, ejemplos de realización del invento.

5 Ejemplo 1: clorhidrato de {[(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil} -10-fenotiazina.

Se disuelven 13,75 g (0,05 moles) de (cloro-3-propil)-10-fenotiazina en 200 ml de tolueno anhidro. A esta solución se añaden 5 g (0,05 moles) de trietilamina, y luego 7,25 g (0,05 moles) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol. Se calienta entonces a ebullición a reflujo durante setenta y dos horas. Después de enfriamiento, se elimina mediante filtración con succión el precipitado de clorhidrato de trietilamina formado y se lava con agua el filtrado toluénico recogido que se extrae seguidamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico. Se alcaliniza la solución ácida y se la extrae con benceno. Después de varios lavados con agua, secado y concentración de la solución bencénica, se obtienen 8,4 g de un aceite que se disuelve en éter y que se trata con una solución etérea de ácido clorhídrico. Se filtra con succión el precipitado formado y se le hace recristalizar en una mezcla de etanol de 95%-éter. Se obtienen 7,4 g (35%) de clorhidrato de {[(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil} -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos. Punto de fusión: 183°C en el microscopio de platina calefactora.

10

15

20

25

10.5.72

402731



Análisis: $C_{22}H_{29}ClN_2O_2S$

Calculado: C % 62,8 H % 6,9 N % 6,7 Cl % 8,3

Encontrado: 62,7 6,9 6,5 8,3

5 Ejemplo 2: clorhidrato de [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-7-3-propil] -10-fenotiazina.

10 Se disuelven 41,5 g (0,15 moles) de (cloro-3-propil)-10-fenotiazina en 400 ml de metiletilcetona. A esta solución se añaden 22,5 g (0,15 moles) de yoduro de sodio, 15,2 g (0,15 moles) de trietilamina, y luego 21,7 g (0,15 moles) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol. Se calienta a ebullición a reflujo con agitación durante veinte horas. Después de enfriamiento, se elimina mediante filtración con succión el precipitado formado y se evapora hasta sequedad el filtrado recogido. Se obtiene un aceite que se extrae con una solución acuosa de ácido clorhídrico. Se lava con éter la solución ácida, se la alcaliniza y luego se la extrae con benceno. Después de varios lavados con agua, seco y concentración de la solución bencénica, se obtienen 20 40 g de un aceite que se disuelve en éter y que se trata con una solución etérea de ácido clorhídrico. Se filtra con succión el precipitado formado y se le hace recrystalizar en una mezcla de etanol de 95%-éter, y se obtienen 35 g (55%) de clorhidrato de [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-7-3-propil] -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

25 Punto de fusión: 183°C en el microscopio de pla-

402731



tina calefactora. Este producto es idéntico al que se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3. clorhidrato de { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

5 Se disuelven 40 g (0,117 moles) de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 350 ml de metil-etilcetona. A esta solución se añaden 17,6 g (0,117 moles) de yoduro de sodio, 11,8 g (0,117 moles) de trietilamina, y luego 17 g (0,117 moles) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol.

10 Se calienta a ebullición a reflujo durante veinte horas. Después de enfriamiento, se elimina mediante filtración con succión el precipitado formado y se evapora hasta sequedad el filtrado recogido. Se obtiene un aceite que se agita con una mezcla de éter y ácido clorhídrico diluido.

15 Se filtra con succión el precipitado formado y se le hace recrystalizar en etanol de 95%. Se obtienen 40,5 g (71%) de clorhidrato de { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

20 Punto de fusión: 218-219°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: $C_{23}H_{28}ClF_3N_2O_2S$

Calculado: C % 56,5 H % 5,7 N % 5,7 S % 6,6

Encontrado: 56,5 5,9 5,7 6,5

25 Ejemplo 4: succinato ácido de { [(hidroxi-2-etoxi)-



4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

Se ponen en suspensión 20 g de clorhidrato de
 { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] } -10-trifluo-
 rometil-2-fenotiazina (preparado en el Ejemplo 3) en 200
 5 ml de éter anhidro. Se hace pasar por esta suspensión una
 rápida corriente de amoníaco durante una hora. Se filtra
 con succión el sólido presente y se evapora hasta sequedad
 el éter. Se disuelve el aceite obtenido en etanol absoluto
 y se le añaden 5 g de ácido succínico. Después de cuarenta
 10 y ocho horas, se filtra con succión el precipitado formado
 y se le hace recrystalizar en una mezcla de etanol absolu-
 to-éter. Se obtienen 12 g (52%) de succinato ácido de { [(hi-
 droxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] } -10-trifluorometil-
 2-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

15 Punto de fusión: 112°C en el microscopio de pla-
 tina calefactora.

Análisis: C₂₇H₃₃F₃N₂O₆S

Calculado: C % 56,8 H % 5,8 N % 4,9 S % 5,6

Encontrado: 56,9 5,7 4,8 5,7

20 Ejemplo 5. clorhidrato de cloro-2- { [(hidroxi-2-
 etoxi)-4-piperidino-3-propil] } -10-fenotiazina.

Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando
 36,3 g (0,117 moles) de cloro-2-(cloro-3-propil)-10-fenotia-
 zina, se obtienen, después de recrystalización en una mez-
 25 cla de etanol absoluto-éter, 30 g (55%) de clorhidrato de

402731



cloro-2- { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-7-3-propil } -10-
fenotiazina bajo forma de cristales blancos. P. de f. =
200-202°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₂S

5 Calculado: C % 58,0 H % 6,2 N % 6,2 S % 7,0 Cl% 15,6

Encontrado: 58,0 6,3 6,0 7,1 15,4

Ejemplo 6: { Δ (dimetil-1,2-hidroxi-2-etoxi)-4-pi-
peridino-7-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

10 Se disuelven 51,5 g (0,15 moles) de (cloro-3-pro-
pil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 400 ml de metiletil
cetona. A esta solución se añaden 22,5 g (0,15 moles) de yo-
duro de sodio, 15,2 g (0,15 moles) de trietilamina, y lue-
go 26 g (0,15 moles) de dimetil-1,2-(piperidil-4-oxi)-2-eta-
15 nol. Se calienta a ebullición a reflujo con agitación du-
rante veinte horas. Después de enfriamiento, se elimina me-
diante filtración con succión el precipitado formado y se
evapora hasta sequedad el filtrado recogido. Se obtiene un
aceite que se cromatografía sobre 1 kg de alúmina neutra.
20 Por elución con acetato de etilo, se obtienen 34,5 g (48%)
de { Δ (dimetil-1,2-hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-7-3-propil }
-10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de
color ámbar claro.

Análisis: C₂₅H₃₁F₃N₂O₂S

Calculado: C % 62,5 H % 6,5 N % 5,8 S % 6,7

25 Encontrado: 62,7 6,6 5,8 6,7

402731

26



Ejemplo 7: clorhidrato de { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-metoxi-2-fenotiazina.

Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando 36,5 g (0,12 moles) de (cloro-3-propil)-10-metoxi-2-fenotiazina, se obtienen, después de recristalización en una
 5 mezcla de etanol absoluto-éter, 34 g (63%) de clorhidrato de { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-metoxi-2-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 155°C en el microscopio de platina calefactora.
 10

Análisis: C₂₃ H₃₁ ClN₂ O₃ S

Calculado: C % 61,2 H % 6,9 N % 6,2 S % 7,1 Cl % 7,9

Encontrado: 61,3 7,2 6,2 7,1 7,8

Ejemplo 8: oxalato ácido de { [(hidroxi-3-propoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.
 15

Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando 24,8 g (0,072 moles) de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina y 11,5 g (0,072 moles) de (piperidil-4-oxi)-3-propanol, se obtienen 30 g de { [(hidroxi-3-propoxi)-4-pi
 20 peridino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite, que se disuelve en etanol absoluto y que se trata con 8 g de ácido oxálico. Se filtra con succión el precipitado formado y se le hace recristalizar en acetona. Se obtienen 18 g (60%) de oxalato ácido de { [(hidroxi-3-pro
 25 poxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotia

10.5.72

402731

26 MAY 1954



zina bajo forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 124-126°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: $C_{26}H_{31}FN_2O_2S$

5 Calculado: C % 56,1 H % 5,6 N % 5,0 S % 5,8

Encontrado: 56,2 5,5 5,0 5,8

Ejemplo 9: clorhidrato de $\{ \angle(\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-piperidino} \} \text{-3-metil-2-propil} \}$ -10-fenotiazina.

10 Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando 19,5 g (0,0675 moles) de (cloro-3-metil-2-propil)-10-fenotiazina, se obtienen, después de recristalización en acetona, 9,5 g (32%) de clorhidrato de $\{ \angle(\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-piperidino} \} \text{-3-metil-2-propil} \}$ -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

15 Punto de fusión: 105-108°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S$

Calculado: C% 63,3 H% 7,2 N% 6,4 S% 7,4 Cl% 8,2

Encontrado: 62,9 7,4 6,2 7,3 8,2

20 Ejemplo 10: clorhidrato de cloro-2- $\{ \angle(\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-piperidino} \} \text{-3-metil-2-propil} \}$ -10-fenotiazina.

25 Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando 30 g (0,0925 moles) de cloro-2-(cloro-3-metil-2-propil)-10-fenotiazina, se obtienen, después de recristalización en etanol absoluto, 12,2 g (28%) de clorhidrato de cloro-2-

402731



{ Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-metil-2-propil } -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 212°C en el microscopio de platina calefactora.

5 Análisis: $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_2S$
 Calculado: C% 58,8 H% 6,4 N% 6,0 S% 6,8 Cl% 15,1
 Encontrado: 58,9 6,7 5,6 6,8 14,9

Ejemplo 11: clorhidrato de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-2-propil-1 } -10-fenotiazina.

10 Trabajando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 4,7 g (0,0147 moles) de (bromo-2-propil-1)-10-fenotiazina, se obtienen, después de recristalización en acetonitrilo, 3,6 g (58%) de clorhidrato de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-2-propil-1 } -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos. Punto de fusión: 204-209°C en el microscopio de platina calefactora.

15 Análisis: $C_{22}H_{29}ClN_2O_2S$
 Calculado: C% 62,8 H% 6,9 N% 6,7 S% 7,6 Cl% 8,4
 Encontrado: 62,3 7,1 6,8 7,5 8,6

20 Ejemplo 12: clorhidrato de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-2-etil } -10-fenotiazina.

25 Trabajando como en el Ejemplo 2, pero utilizando 22,4 g (0,0855 moles) de (cloro-2-etil)-10-fenotiazina, se obtienen, después de recristalización en acetonitrilo, 10,6 g (30%) de clorhidrato de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-

11.5.72

402731



2-etil } -10-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 175-178°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: $C_{21}H_{27}ClN_2O_2S$

5 Calculado: C% 62,0 H% 6,7 N% 6,9 S% 7,9 Cl% 8,7

Encontrado: 62,2 6,7 6,8 8,0 8,3

Ejemplo 13: clorhidrato de [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] -10-metiltio-2-fenotiazina.

10 a) Clorhidrato de [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] -10-metiltio-2-fenotiazina.

Se disuelven 15,1 g (0,0469 moles) de (cloro-3-propil)-10-metiltio-2-fenotiazina en 250 ml de metiletilcetona. A esta solución se añaden 7 g (0,0469 moles) de yoduro de sodio, 4,74 g (0,0469 moles) de trietilamina, y luego 6,8 g (0,0469 moles) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol. Se calienta a ebullición a reflujo agitando durante veinte horas. Después de enfriamiento, se elimina el precipitado formado y se evapora hasta sequedad el filtrado recogido. Se obtiene un aceite que se disuelve en cloruro de metileno. Se lava esta solución orgánica con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, luego con agua, se la seca y se la concentra, lo cual proporciona un aceite que se disuelve en etanol. Se trata la solución obtenida con una solución etérea de ácido clorhídrico; se filtra con succión el precipitado obtenido y se le hace recrystalizar dos veces en una

15

20

25

11.5.72

402731

26



mezcla de etanol absoluto y de éter; se obtienen 9 g (41%) de clorhidrato de $\left\{ \left[\text{(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-metiltio-2-fenotiazina bajo forma de cristales blancos. Punto de fusión: 158-160°C en el microscopio de platina calefactora.

5

Análisis: $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S_2$

Calculado: C% 59,1 H% 6,7 N% 6,0 S% 13,7 Cl% 7,6

Encontrado: 58,8 6,8 6,0 13,7 7,3

b) La (cloro-3-propil)-10-metiltio-2-fenotiazina ha sido preparada por acción del bromo-1-cloro-3-propano sobre la metiltio-2-fenotiazina en presencia de amido de sodio y trabajando en heptano, seguido por una purificación por cromatografía.

10

Punto de fusión instantáneo: 58°C.

15

Análisis: $C_{16}H_{16}ClNS_2$

Calculado: C % 59,7 H % 5,0 Cl % 11,0

Encontrado: 59,8 4,9 11,0

Ejemplo 14: clorhidrato de $\left\{ \left[\text{(hidroxi-2-etoxi-4-piperidino} \right] \text{-3-metil-2-propil} \right\}$ -10-metoxi-2-fenotiazina.

20

Trabajando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 9,5 g (0,0297 moles) de (cloro-3-metil-2-propil)-10-metoxi-2-fenotiazina, se obtiene la $\left\{ \left[\text{(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-metil-2-propil} \right\}$ -10-metoxi-2-fenotiazina bajo forma de un aceite que se disuelve en éter. Se trata la solución obtenida con una solución etérea de ácido clorhídrico; se filtra con succión el precipitado obtenido y se le hace re

25

12.5.72

402731



5 cristalizar en una mezcla de etanol absoluto y éter; se obtienen 4,8 g (35%) de clorhidrato de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino γ -3-metil-2-propil } -10-metoxi-2-fenotiazina en forma de cristales blancos. Punto de fusión: 207°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: C₂₄H₃₃ClN₂O₃S

Calculado: C% 62,0 H% 7,2 N% 6,0 S% 6,9 Cl% 7,6

Encontrado: 62,0 7,3 6,0 7,0 7,4

10 Ejemplo 15: clorhidrato de { Δ (hidroxi-4-butoxi)-4-piperidino γ -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

15 Trabajando como en el Ejemplo 1, pero utilizando 49,7 g (0,145 moles) de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina y 25,5 g (0,145 moles) de (piperidil-4-oxi)-4-butanol, se obtienen 29 g (39%) de clorhidrato de { Δ (hidroxi-4-butoxi)-4-piperidino γ -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 67°C en el microscopio de platina calefactora:

Análisis: C₂₅H₃₂ClF₃N₂O₂S

20 Calculado: C% 58,1 H% 6,2 N% 5,4 S% 6,2 Cl% 6,9

Encontrado: 58,0 6,4 5,5 6,3 6,7

Ejemplo 16: { Δ (hexanoilosil-2-etoxi)-4-piperidino γ -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

25 Se disuelven 18,1 g (0,04 moles) de { Δ (hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino γ -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina

402731

26



zina, preparada tal como se indica en el Ejemplo 3, en 150 ml de benceno anhidro que contienen 4,04 g (0,04 moles) de trietilamina. Se añade gota a gota a esta solución, una solución de 5,36 g (0,04 moles) de cloruro de hexanoílo en 50 ml de benceno anhidro. Se agita esta mezcla durante cuarenta y ocho horas a la temperatura ambiente. Se elimina entonces el precipitado formado y se lava el filtrado bencénico recogido con una solución acuosa normal de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Después de secado y concentración de la solución bencénica, se disuelve el aceite obtenido en éter y se añade una solución de éter clorhídrico, lo que hace precipitar el clorhidrato de { [(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina que no ha reaccionado. Se filtra con succión este precipitado y se hace borbotear una corriente de amoníaco por el filtrado etéreo. Después de filtración del cloruro de amonio formado y de evaporación del éter, se obtienen 15 g (68%) de { [(hexanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: $C_{29}H_{37}F_3N_2O_3S$

Calculado: C % 63,2 H % 6,8 N % 5,1 S % 5,8

Encontrado: 63,3 7,0 4,9 5,8

Ejemplo 17: { [(heptanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina y oxalato

402731

20



ácido.

a) Preparación de la base

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 5,26 g (0,0353 moles) de cloruro de heptanoilo, se obtienen 8,2 g (41%) de { Δ (heptanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: $C_{30}H_{39}F_3N_2O_3S$

Calculado: C % 63,8 H % 7,0 N % 5,0 S % 5,7

Encontrado: 63,8 7,2 4,9 5,8

b) Preparación del oxalato ácido

Se disuelve en etanol absoluto la { Δ (heptanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina obtenida anteriormente, y se añade a la solución así formada la cantidad estequiométrica de ácido oxálico. Se aísla el oxalato ácido de { Δ (heptanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina y se le hace recristalizar en etanol de 95°.

Punto de fusión: 150°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: $C_{32}H_{41}F_3N_2O_7S$

Calculado: C % 58,7 H % 6,3 N % 4,3 S % 4,9

Encontrado: 58,8 6,4 4,3 4,9

Ejemplo 18: { Δ (octanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.



Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 6,48 g (0,04 moles) de cloruro de octanoilo, se obtienen 10,2 g (44%) de $\left\{ \left[\text{Octanoiloxi-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \left. \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

5

Análisis: $C_{31}H_{41}F_3N_2O_3S$
 Calculado: C % 64,3 H % 7,1 N % 4,8 S % 5,5
 Encontrado: 64,5 7,4 4,8 5,4

Ejemplo 19: $\left\{ \left[\text{nonanoiloxi-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \left. \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

10

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 7,05 g (0,04 moles) de cloruro de nonanoilo, se obtienen 12 g (50%) de $\left\{ \left[\text{nonanoil-oxi-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \left. \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

15

Análisis: $C_{32}H_{43}F_3N_2O_3S$
 Calculado: C % 64,8 H % 7,3 N % 4,7 S % 5,4
 Encontrado: 64,8 7,4 4,7 5,5

Ejemplo 20: $\left\{ \left[\text{decanoiloxi-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \left. \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

20

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 3,45 g (0,0182 moles) de cloruro de decanoilo, se obtienen 7,8 g (70%) de $\left\{ \left[\text{decanoiloxi-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \left. \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

25

402731

26 JUN 1972

Análisis: $C_{33}H_{45}F_3N_2O_3S$

Calculado: C % 65,3 H % 7,5 N % 4,6 S % 5,3

Encontrado: 65,5 7,5 4,6 5,3

5 Ejemplo 21: $\left[\left[\text{heptiloxi-3-propioniloxi} \right] \text{-2-eto-} \right.$
 $\left. \text{xi} \right] \text{-4-piperidino} \left\} \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina.}$

a) $\left[\left[\text{heptiloxi-3-propioniloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-pi-}$
 $\text{peridino} \left\} \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina.}$

10 Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando
8,26 g (0,04 moles) de cloruro de heptiloxi-3-propionilo,
se obtienen 14,9 g (60%) de $\left[\left[\text{heptiloxi-3-propioniloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-pi-}$
 $\text{peridino} \left\} \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-feno-}$
tiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: $C_{33}H_{45}F_3N_2O_4S$

15 Calculado: C % 63,6 H % 7,3 N % 4,5 S % 5,2

Encontrado: 63,7 7,5 4,4 5,1

b) Preparación del ácido heptiloxi-3-propiónico.

20 Se disuelven 25,3 g (1,1 moles) de sodio en 464,8
g (4 moles) de alcohol heptílico calentado a 150°C. A con-
tinuación se añaden gota a gota bajo agitación 54 g (0,49
moles) de ácido cloro-3-propiónico, y luego se continúa ca-
lentando a esta temperatura durante dos horas; hay apari-
ción de un precipitado. Se enfría, se añaden 1,5 litros de
25 agua y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con
ácido sulfúrico concentrado y se extrae con éter. Se lava

80747

402731



con agua la fase etérea, se la seca y se la concentra. Se destila el residuo y se obtienen 49 g (52%) de ácido heptiloxi-3-propiónico bajo forma de un aceite incoloro. P. de eb. ₁₅ = 165°C; $n_D^{22} = 1,436$.

5 Análisis: C₁₀H₂₀O₃
 Calculado: C % 63,8 H % 10,7
 Encontrado: 64,2 10,9

c) Preparación del cloruro de heptiloxi-3-propionilo.

10 Se disuelven 49 g del ácido precedente en 75 ml de cloruro de tionilo y se lleva a ebullición a reflujo durante tres horas. Se evapora el cloruro de tionilo en exceso y se destila el residuo. Se obtienen 40,5 g (76%) de cloruro de heptiloxi-3-propionilo bajo forma de un líquido de color amarillo claro.

15

P. de eb. _{0,01} = 76°C; $n_D^{22} = 1,437$.

Análisis: C₁₀H₁₉ClO₂
 Calculado: Cl % 17,2
 Encontrado: 17,6

20

Ejemplo 22: [(undecilen-9-oiloxi)-2-etoxi-4-piperidino] -3-propil-10-trifluorometil-2-fenotiazina y oxalato ácido.

a) Preparación de la base.

25

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 8,08 g (0,04 moles) de cloruro de undecilen-9-oilo, se ob-

402731

26



tienen 7,3 g (30%) de $\left[\left(\left[\text{undecilen-9-oiloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: C H F N O S
34 45 3 2 3

5 Calculado: C % 66,0 H % 7,3 N % 4,5 S % 5,2

Encontrado: 66,2 7,4 4,5 5,2

b) Preparación del oxalato ácido.

Trabajando como en el párrafo b) del Ejemplo 17, pero utilizando la base anteriormente preparada, se obtiene el oxalato ácido de $\left[\left(\left[\text{undecilen-9-oiloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ que se hace recristalizar en la mezcla de acetona-éter.

Punto de fusión: 122°C en el microscopio de platina calefactora.

15 Análisis: C H F N O S
36 47 3 2 7

Calculado: C % 61,0 H % 6,7 N % 4,0 S % 4,5

Encontrado: 61,1 6,9 3,9 4,6

Ejemplo 23: $\left[\left(\left[\text{decanoiloxi-4-butoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina y oxalato ácido.}$

20 a) Preparación de la base.

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 12,9 g (0,0269 moles) de $\left[\left(\left[\text{hidroxi-4-butoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$, preparada como se indica en el Ejemplo 15, y 5,65 g (0,0298 moles) de cloruro de decanoílo, se obtienen 8 g (47%) de $\left[\left(\left[\text{decanoilo} \right] \right. \right.$

402731

402731

26



xi-4-butoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: C₃₅H₄₉F₃N₂O₃S

Calculado: C % 66,2 H % 7,8 N % 4,4 S % 5,1

5 Encontrado: 66,1 7,9 4,4 5,1

b) Preparación del oxalato ácido.

Trabajando como en el párrafo b) del Ejemplo 17, pero utilizando la base anteriormente preparada, se obtiene el oxalato ácido de { [(decanoiloxi-4-butoxi)-4-piperidino-3-propil] -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace re-
10 cristalizar en la mezcla de etanol-éter.

Punto de fusión: 120°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: C H F N O S
37 51 3 2 7

15 Calculado: C % 61,3 H % 7,1 N % 3,9

Encontrado: 61,4 7,0 4,0

Ejemplo 24: { [(hexadecanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] -10-trifluorometil-2-fenotiazina y oxalato ácido.

20 a) Preparación de la base.

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 15,2 g (0,0553 moles) de cloruro de hexadecanoilo, se obtienen 11,5 g (30%) de { [(hexadecanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil] -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de
25 un aceite de color ámbar claro.

402731

26



Análisis: C₃₉H₅₇F₃N₂O₃S
 Calculado: C % 67,8 H % 8,3 N % 4,1 S % 4,6
 Encontrado: 67,7 8,5 3,9 4,5

b) Preparación del oxalato ácido.

5 Trabajando como en el párrafo b) del Ejemplo 17, pero utilizando la base anteriormente preparada, se obtiene el oxalato ácido de $\left\{ \left[\text{(hexadecanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace recristalizar en etanol de 95%.

10 Punto de fusión: 130°C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: C₄₁H₅₉F₃N₂O₇S
 Calculado: C % 63,1 H % 7,6 N % 3,6 S % 4,1
 Encontrado: 63,0 7,8 3,5 4,2

15 Ejemplo 25: $\left\{ \left[\text{(decanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-fenotiazina y clorhidrato.

a) Preparación de la base.

20 Se disuelven 31 g (0,081 moles) de $\left\{ \left[\text{(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-fenotiazina (preparada tal como se indica en el Ejemplo 1 o en el Ejemplo 2) en 200 ml de benceno anhidro que contiene 8,2 g (0,081 moles) de trietilamina. Se añade gota a gota a esta solución, una solución de 15,4 g (0,081 moles) de cloruro de decanoilo en 100 ml de benceno anhidro. Se agita esta mezcla durante cuarenta y ocho horas a la temperatura ambiente. Se filtra con

25

8:7:75

402731

26



succión entonces el precipitado formado y se lava el filtra-
do bencénico recogido con una solución acuosa de bicarbona-
to de sodio y luego con agua.

5 Después de secado y concentración de la solución
bencénica, se disuelve en éter el aceite obtenido y se aña-
de una solución de éter clorhídrico. Se filtra con succión
el precipitado formado y se recristaliza dos veces en etanol
absoluto, lo cual proporciona el clorhidrato de { Δ (decanoil-
loxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-fenotiazina bajo
10 forma de cristales blancos higroscópicos.

Se pone este precipitado en suspensión en éter an-
hidro y se hace borbotear por él una corriente de amoníaco.
Después de separación del cloruro de amonio formado, por
15 filtración y evaporación del éter, se obtienen 20 g (46%)
de { Δ (decanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil } -10-fe-
notiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: $C_{32}H_{46}N_2O_3S$

Calculado: C % 71,3 H % 8,6 N % 5,2 S % 6,0

Encontrado: 71,5 8,8 5,2 5,8

20 b) Preparación del clorhidrato.

El clorhidrato de { Δ (decanoiloxi-2-etoxi)-4-pipe-
ridino-3-propil } -10-fenotiazina, preparado como se indi-
ca anteriormente, es aislado y recristalizado en etanol ab-
soluto.

25 Punto de fusión instantáneo: 50°C (higroscópico).

12.5.72

402731

26



Análisis: C₃₂ H₄₇ ClN₂ O₃ S
 Calculado: C% 66,8 H% 8,2 N% 4,9 S% 5,6 Cl% 6,2
 Encontrado: 66,9 8,3 4,8 5,7 6,3

5 Ejemplo 26: $\left[\left[\text{trimetoxi-3,4,5-benzoiloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \left] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina.}$

10 Trabajando como en el Ejemplo 25, pero utilizando 18,7 g (0,04 moles) de $\left\{ \left[\text{(hidroxi-3-propoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\} \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ (preparada tal como se indica en el Ejemplo 8) y 9,2 g (0,04 moles) de cloruro de trimetoxi-3,4,5-benzoilo, se obtienen 8,5 g (33%) de $\left[\left[\text{trimetoxi-3,4,5-benzoiloxi} \right] \text{-2-etoxi} \right] \text{-4-piperidino} \left] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

15 Análisis: C₃₃ H₃₇ F₃ N₂ O₆ S
 Calculado: C % 61,3 H % 5,8 N % 4,3 S % 5,0
 Encontrado: 61,5 5,9 4,2 5,0

20 Ejemplo 27: $\left[\left[\text{acetoxi-3-propoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina.}$

25 Trabajando como en el Ejemplo 25, pero utilizando 18,7 g (0,04 moles) de $\left\{ \left[\text{(hidroxi-3-propoxi)-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\} \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina}$ (preparada tal como se indica en el Ejemplo 8) y 3,14 g (0,04 moles) de cloruro de acetilo, se obtienen 10 g (49%) de $\left[\left[\text{acetoxi-3-propoxi} \right] \text{-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right] \text{-10-trifluorometil-2-fenotiazina.}$

12.5.72



tiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

Análisis: $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3S$

Calculado: C % 61,4 H % 6,1 N % 5,5 S % 6,3

Encontrado: 61,3 6,2 5,6 6,4

5 Ejemplo 28: { [(acetoxi-4-butoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

Trabajando como en el Ejemplo 25, pero utilizando 14,8 g (0,0308 moles) de { [(hidroxi-4-butoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina (preparada tal como se indica en el Ejemplo 15) y 2,65 g (0,0338 moles) de cloruro de acetilo, se obtienen 10,6 g (66%) de { [(acetoxi-4-butoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

15 Análisis: $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3S$

Calculado: C % 62,0 H % 6,4 N % 5,4 S % 6,1

Encontrado: 62,0 6,5 5,2 6,1

20 Ejemplo 29: { [(octanoiloxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

Se disuelven sucesivamente, en 250 ml de metiletilcetona, 6,16 g (0,0412 moles) de yoduro de sodio, 14,1 g (0,0412 moles) de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina, 11,2 g (0,0412 moles) de octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo y 4,16 g (0,0412 moles) de trietilamina. Se calienta a ebullición a reflujo con agitación durante vein

402731



te horas. Después de enfriamiento, se elimina el precipita-
do formado y se evapora hasta sequedad el filtrado recogido.
Se obtiene un aceite que se disuelve en cloruro de metileno.
Se lava esta solución orgánica con una solución
5 acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua, se la seca
y se la concentra, lo cual proporciona un aceite, que se dis-
suelve en éter. Se trata la solución obtenida con una solu-
ción etérea de ácido clorhídrico, lo cual hace precipitar
el clorhidrato del octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo
10 que no ha reaccionado. Se filtra con succión este precipi-
tado y se hace borbotear amoníaco por el filtrado etéreo.
Se filtra con succión el cloruro de amonio formado, se eva-
pora el éter y se obtienen 17,8 g (75%) de { [(octanoiloxi-
2-etoxi)-4-piperidino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-feno-
15 tiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

El espectro de infrarrojos y la cromatografía en
capa delgada indican que este producto es idéntico al obte-
nido en el Ejemplo 18.

20 Ejemplo 30: { [(acetoxi-2-etoxi)-4-piperidino] -3-
propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

Trabajando como en el Ejemplo 29, pero utilizan-
do 17,5 g (0,093 moles) de acetato de (piperidil-4-oxi)-2-
etilo, se obtienen 9,7 g (21%) de { [(acetoxi-2-etoxi)-4-pi-
peridino] -3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo
25 forma de un aceite de color ámbar claro.



Análisis: C₂₅ H₂₉ F₃ N₂ O₃ S
 Calculado: C % 60,7 H % 5,9 N % 5,7 S % 6,5
 Encontrado: 60,9 6,0 5,6 6,5

5

Ejemplo 31: { [(heptiloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina y oxalato ácido.

a) Preparación de la base.

10

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 7,27 g (0,0407 moles) de cloroformiato de heptilo en lugar de 5,36 g de cloruro de hexanoílo, se obtienen 8,9 g (37%) de { [(heptiloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

15

Análisis: C₃₁ H₄₁ F₃ N₂ O₄ S
 Calculado: C % 62,6 H % 7,0 N % 4,7 S % 5,4
 Encontrado: 62,8 7,1 4,7 5,4

b) Preparación del oxalato ácido.

20

Trabajando como en el párrafo b) del Ejemplo 17, pero utilizando la base anteriormente preparada, se obtiene el oxalato ácido de { [(heptiloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace recristalizar en la mezcla de acetona-éter.

Punto de fusión: 114°C en el microscopio de platina calefactora.

25

Análisis: C₃₃ H₄₃ F₃ N₂ O₈ S

12.5.72

402731

26



Calculado: C % 57,8 H % 6,3 N % 4,1 S % 4,7

Encontrado: 58,0 6,3 4,1 4,7

Ejemplo 32: { [(undeciloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina.

5

a) Preparación de la base.

Trabajando como en el Ejemplo 16, pero utilizando 9,6 g (0,0407 moles) de cloroformiato de undecilo, en lugar de 5,36 g de cloruro de hexanoílo, se obtienen 8 g (30%) de { [(undeciloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

10

Análisis: C₃₅H₄₉F₃N₂O₄S

Calculado: C % 64,6 H % 7,6 N % 4,3 S % 4,9

Encontrado: 64,3 7,6 4,4 4,9

15

b) Preparación del oxalato ácido.

Trabajando como en el párrafo b) del Ejemplo 17, pero utilizando la base preparada anteriormente, se obtiene el oxalato ácido de { [(undeciloxicarboniloxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil } -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se hace recrystalizar en etanol de 95%.

20

Punto de fusión: 115° C en el microscopio de platina calefactora.

Análisis: C₃₇H₅₁F₃N₂O₈S

Calculado: C % 60,0 H % 6,9 N % 3,8 S % 4,3

25

Encontrado: 59,3 6,9 3,8 4,4

12.5.72



c) El cloroformiato de undecilo ha sido preparado según el método descrito por H. NAJER, P. CHABRIER y R. GIU DICELLI, Bull. Soc. Chim., 1955, página 1.189, por acción de una solución toluénica de fosgeno sobre el alcohol undecílico.

5 P. de eb. $0,05 = 95 - 100^{\circ}\text{C}$; $n_D^{23} = 1,437$.

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$

Calculado: Cl % 15,1

Encontrado: 15,5

Ejemplo 33: (piperidil-4-oxi)-2-etanol.

10 a) [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etanol.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros se introducen 106,8 g (0,8 moles) de cloruro de aluminio, y luego, enfriando enérgicamente, 800 ml de éter anhidro. Después de haber agitado durante media hora, se aña de una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de litio y de aluminio en 200 ml de éter anhidro.

15 Después de haber agitado durante media hora, se añade gota a gota una solución de 93,2 g (0,4 moles) de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano en 400 ml de éter anhidro. Se agita todavía durante dos horas más a la temperatura ambiente después del final de la adición. Se enfría enérgicamente y luego se añade muy suavemente 1 litro de agua. Se alcaliniza la mezcla con 90 g de hidróxido de sodio en forma de pastillas.

25
12.5.72

Se decanta el éter y luego se extrae de nuevo la
- 34 -

402731

26 MAYO 1972

fase acuosa con éter. Se secan las fases etéreas reunidas, se evapora el éter y se destila el residuo. Se obtienen 63 g (67%) de Δ (bencil-1-piperidil-4)-oxi-2-etanol bajo forma de un aceite claro.

5 P. de eb. $_{0,1} = 140^{\circ}\text{C}$; $/n/_{\text{D}}^{20} = 1,633$.

Análisis: C H NO
14 21 2

Calculado: N % 6,0

Encontrado: 5,9

b) (piperidil-4-oxi)-2-etanol.

10 Se disuelven 48 g (0,204 moles) de Δ (bencil-1-piperidil-4)-oxi-2-etanol en 500 ml de etanol absoluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 5 g de paladio sobre carbón al 5% hasta que sea absorbida la cantidad teórica de hidrógeno.

15 Se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 22 g (74%) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol bajo forma de un aceite incoloro que cristaliza al efectuar el enfriamiento.

P. de eb. $_{0,01} = 110^{\circ}\text{C}$.

20 Se deja recrystalizar el producto en ciclohexano.

P. de $f_{\text{K}} = 72^{\circ}\text{C}$.

Análisis: C H NO
7 15 2

Calculado: C % 57,9 H % 10,4 N % 9,7

Encontrado: 57,5 10,5 9,8

25 c) El bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-deca

402731



no se puede obtener del siguiente modo:

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 litros equipado con una entrada para gas y un separador del tipo Dean & Stark, se mezclan 68,3 g (1,1 moles) de etilen glicol y 1 litro de benceno anhidro.

5

Se calienta a ebullición para eliminar el agua eventualmente presente y luego se añaden 189 g (1 mol) de bencil-1-piperidona-4. Se prosigue el calentamiento a ebullición, al mismo tiempo que se hace pasar por la solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso anhidro, hasta que se hayan recogido 18 ml (1 mol) de agua (lo cual exige aproximadamente 6 horas).

10

Después de enfriamiento, se filtra con succión el precipitado obtenido, se le lava con benceno y se le deja recristalizar en etanol absoluto. Se obtienen 213 g (79%) de clorhidrato de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano bajo forma de cristales blancos. P. de f. $\text{K} = 262^{\circ}\text{C}$.

15

Se pone al producto precedente en suspensión en 1 litro de éter anhidro y luego se hace pasar durante cuatro horas una corriente de amoníaco. Se separa por filtración el sólido restante y se evapora el éter. Se obtienen 178 g (76% calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano bajo forma de un aceite de color ámbar claro que cristaliza en nevera (p. de f. $< 50^{\circ}\text{C}$).

20

25

402731

26



Análisis: C₁₄H₁₉NO₂

Calculado: N % 6,0

Encontrado: 6,0

Ejemplo 34: (piperidil-4-oxi)-3-propanol.

5

a) [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-3-propanol.

Trabajando como en el Ejemplo 38a), pero utilizando 98,8 g (0,4 moles de bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-espiro-(5,5)-undecano, se obtienen 48 g (48%) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-3-propanol bajo forma de un aceite claro.

10

P. de eb. $_{0,1} = 160^{\circ}\text{C}$, $/n/_{\text{D}}^{20} = 1,531$.

Análisis: C₁₅H₂₃NO₂

Calculado: N % 5,6

Encontrado: 5,7

b) (piperidil-4-oxi)-3-propanol.

15

Trabajando como en el Ejemplo 38 b), pero utilizando 47,5 g (0,19 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-3-propanol, se obtienen 22,2 g (73%) de (piperidil-4-oxi)-3-propanol bajo forma de un aceite incoloro.

P. de eb. $_{0,01} = 112^{\circ}\text{C}$, $/n/_{\text{D}}^{20} = 1,488$.

20

Análisis: C₈H₁₇NO₂

Calculado: C % 60,3 H % 10,8 N % 8,8

Encontrado: 60,4 10,7 9,0

c) El bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-espiro-(5,5)-undecano se puede obtener trabajando como en el Ejemplo 38 c), pero utilizando 83,6 g (1,1 moles) de propanodiol-1,3 se

25

402731



obtienen 180 g (73%) (calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4), de bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-espiro-(5,5)-undecano bajo forma de un aceite de color ámbar claro que cristaliza en nevera (p. de f. < 50°C).

5 Análisis: C₁₅H₂₁NO₂
 Calculado: N % 5,7
 Encontrado: 5,6

Ejemplo 35: (piperidil-4-oxi)-2-dimetil-1,2-etanol.

10 a) [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol.

Trabajando como en el Ejemplo 38a, pero utilizando 130,6 g (0,5 moles) de bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro-(4,5)-decano, se obtienen 83,3 g (63%) de

15 [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol bajo forma de un aceite claro.

P. de eb. 0,01 = 150-155°C: $\frac{20}{D} = 1,521.$

Análisis: C₁₆H₂₅NO₂
 Calculado: N % 5,3
 20 Encontrado: 5,5

b) (piperidil-4-oxi)-2-dimetil-1,2-etanol:

Trabajando como en el Ejemplo 38b), pero utilizando 83,3 g (0,315 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol, se obtienen, después de recristalización en ciclohexano, 37,5 g (75%) de (piperidil-4-oxi)-2-

25

402731



dimetil-1,2-etanol bajo forma de cristales blancos. P. de

f. $t_K = 88^{\circ}\text{C}$:

Análisis: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Calculado: C % 62,4 H % 11,1 N % 8,1

5 Encontrado: 62,2 10,9 8,0

c) El bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro-(4,5)-decano se puede obtener trabajando como en el Ejemplo 38c), pero utilizando 99,1 g (1,1 moles) de butilenglicol; se obtienen 200 g (77% calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro-(4,5)-decano bajo forma de un aceite de color ámbar claro.

10

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Calculado: N % 5,4

15 Encontrado: 5,6

Ejemplo 36: (piperidil-4-oxi)-4-butanol.

a) Δ [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-4-butanol.

Trabajando como en el Ejemplo 38a), pero utilizando 110 g (0,421 moles) de bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro-(5,6)-dodecano, se obtienen 71,5 g (65%) de Δ [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-4-butanol bajo forma de un aceite claro.

20

P. de eb. $t_{0,05} = 165^{\circ}\text{C}$.

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

Calculado: N % 5,3

25 Encontrado: 5,6

12.5.72

b) (piperidil-4-oxi)-4-butanol.

Trabajando como en el Ejemplo 38b), pero utilizando 82,9 g (0,314 moles) de [(bencil-1-piperidil)-4-oxi]-4-butanol, se obtienen 34,1 g (61%) de (piperidil-4-oxi)-4-butanol bajo forma de un aceite incoloro.

P. de eb. $0,05 = 120^{\circ}\text{C}$, $n_D^{22} = 1,486$.

Análisis: C H NO
 9 19 2
 Calculado: C % 62,4 H % 11,1 N % 8,1
 Encontrado: 61,9 11,2 8,0

10 c) El bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro-(5,6)-dodecano se puede obtener trabajando como en el Ejemplo 38c), pero utilizando 57,6 g (0,64 moles) de butanodiol-1,4; se obtienen 139,6 g (92% a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro-(5,6)-dodecano bajo forma de un aceite de color ámbar claro que cristaliza en nevera. Punto de fusión instantáneo: 52°C .

Análisis: C H NO
 16 23 2
 Calculado: N % 5,4
 Encontrado: 5,2

20 Ejemplo 37: acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo.

a) acetato de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etilo.

A una solución de 47 g (0,2 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etanol, preparado según el Ejemplo 38a), y de 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina en 300 ml de bence-

402731

26



no, se añaden gota a gota, enfriando a 20°C con ayuda de un
 baño de hielo exterior, 15,6 g (0,2 moles) de cloruro de
 acetilo. Se deja en reposo a la temperatura ambiente duran
 te cuarenta y ocho horas, y luego se filtra con succión el
 5 precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico con una
 solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua.
 Después de secado y evaporación de la solución bencénica,
 se destila el residuo y se obtienen 36,5 g (66%) de aceta-
 to de Δ (bencil-1-piperidil-4)-oxi-2-etilo bajo forma de
 10 un aceite claro.

P. de eb. $0,1 = 160^{\circ}\text{C} - 170^{\circ}\text{C}; /n/_{\text{D}}^{20} = 1,512.$

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Calculado: C % 69,3 H % 8,4 N % 5,1

Encontrado: 68,7 8,4 4,9

15 b) acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo.

Se disuelven 36,4 g (0,131 moles) de acetato de
 Δ (bencil-1-piperidil-4)-oxi-2-etilo en 200 ml de etanol ab
 soluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 3,5
 g de paladio al 5% sobre carbón hasta que sea absorbida la
 20 cantidad teórica de hidrógeno.

Se separa el catalizador por filtración, se evapo
 ra el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 18,2 g
 (74%) de acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo, bajo forma
 de un aceite claro.

25 P. de eb. $0,1 = 102^{\circ}\text{C}; /n/_{\text{D}}^{20} = 1,4665$

12.5.72

. - 41 -

402731



Análisis: $C_9H_{17}NO_3$
 Calculado: C % 57,7 H % 9,2 N % 7,5
 Encontrado: 57,5 9,2 7,5

Ejemplo 38: octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo.

5

10

15

20

A una solución de 47 g (0,2 moles) de Δ (bencil-1-piperidil-4)-oxi-2-etanol, preparado según el Ejemplo 38a), y de 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina en 300 ml de benceno, se añaden, gota a gota, enfriando a 20°C con ayuda de un baño de hielo exterior, 32,4 g (0,2 moles) de cloruro de octanoílo. Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y luego se filtra con succión el precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico recogido con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Después de secado y evaporación de la solución bencénica, se disuelve el residuo obtenido en 300 ml de etanol absoluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 4,5 g de paladio al 5% sobre carbón, hasta que se absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 35,5 g (64%) de octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo bajo forma de un aceite claro.

25

P. de eb._{0,1} = 150°C - 156°C; $n_D^{20} = 1,464$.

Análisis: $C_{15}H_{29}NO_3$

402731



Calculado: C % 66,4 H % 10,8 N % 5,2

Encontrado: 66,0 10,7 5,3

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 14 de Mayo de 1971, con el número 71-17510, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

Reivindicaciones

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

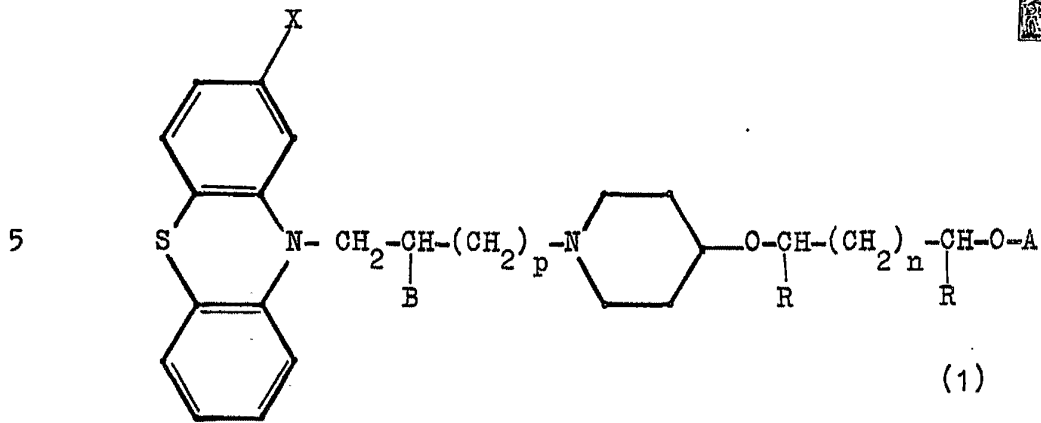
1.- Procedimiento de preparación de derivados de (alcoxi-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazina de fórmula (1):

20

25

12.5.72

- 43 -



10 en la cual X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o
un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B y R, que
pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de
hidrógeno o un radical alcohilo que comprende como máximo
4 átomos de carbono, p puede toma los valores 0 ó 1, n pue
15 de tomar los valores 0, 1 ó 2 y A representa bien sea un
átomo de hidrógeno, bien sea un radical $-COR_1$ en el cual
R₁ representa un radical polimetoxi-fenilo o un radical al
cohilo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que
puede comprender un doble enlace o un radical oxi (-O-), o
20 bien un radical $-COOR_2$ en el cual R₂ representa un radical
alcohilo lineal que contiene como máximo 15 átomos de car-
bono, así como de sus sales farmacéuticamente compatibles,
caracterizado porque se hace actuar una halógeno-alcohol-
10-fenotiazina de fórmula

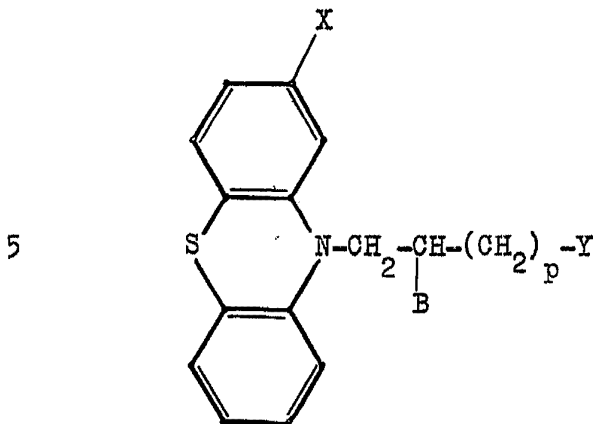
25

12.5.72

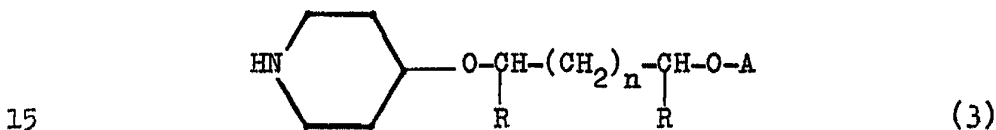


402731

26 MAY 1962



10 en la cual X, B y p tienen los significados anteriormente
indicados e Y representa un átomo de cloro o de bromo, con
un derivado de piperidina de fórmula:



20 en la cual A, R y n tienen los significados anteriormente
indicados, y porque, o bien se aísla el producto de fórmula
la (1) obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho
producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal
del mismo, o bien, a condición de haber preparado un producto
de fórmula (1) en la cual A representa un átomo de
hidrógeno, se hace reaccionar dicho producto bien sea con
un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R_1 , en la cual R_1 tie
25 ne los significados anteriormente indicados, y luego se

12.5.72

- 45 -

402731

26 MAYO 1972



aisla el producto de fórmula (1), en la cual A representa un radical $-COR_1$, así obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo, bien sea con un cloroformiato de alcoholo de fórmula $Cl-COOR_2$, en la cual R_2 tiene los significados anteriormente indicados, y luego se aisla el producto de fórmula (1), en la cual A representa un radical $-COOR_2$, así obtenido, y eventualmente se hace actuar sobre dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

2.- Procedimiento de preparación de derivados de (alcoxi-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazina.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina, por una sola cara.

26 MAYO 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Foder

12.5.72 A.R.A.

- 46 -