

4 1 2 5 8 5



P - 53.529

Nº 1525 E

F.E. 11-4-75

Memoria descriptiva

IND. CL: C07D//A61K
---------------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides,  
París 7<sup>e</sup>, Francia.

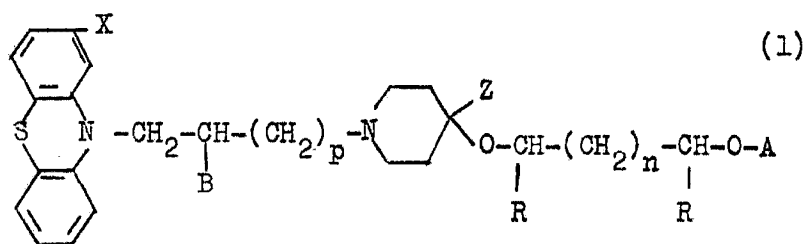
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE  
(ALCOXI-4-ALCOHIL-4-PIPERIDINO-ALCOHIL)-10-  
-FENOTIAZINAS" (Clase Internacional C07d)

412585



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas y de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula:

5



10

en la cual X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B y R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono, Z representa un radical alcoholilo, lineal o ramificado, que contiene como máximo 10 átomos de carbono, p representa los valores 0 ó 1, n representa los valores 0, 1 ó 2, y A representa un átomo de hidrógeno o un radical  $-\text{COR}_1$ , en el cual  $\text{R}_1$  representa un radical polimetoxi-fenilo o un radical alcoholilo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede contener un enlace doble o un radical oxo (-O-), o bien A representa un radical  $-\text{COOR}_2$  en el que  $\text{R}_2$  representa un radical alcoholilo lineal que contiene como máximo 15 átomos de carbono.

15

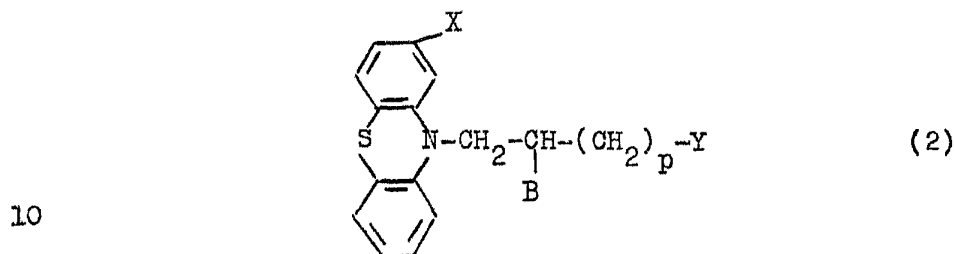
20

25

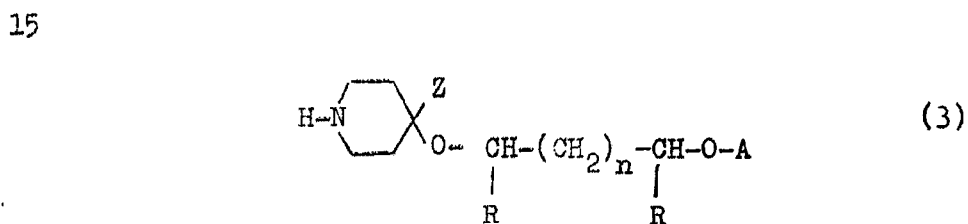
412585



El procedimiento de preparación de los derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas definidos por la fórmula 1 anterior, así como sus sales, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una halogeno-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 la piperidina de fórmula 3:



20 en la cual A, Z, R y n tienen los significados ya indicados, y por el hecho de que:

a) o bien se aísla el producto de fórmula 1 obtenido y, si se desea, se hace reaccionar con dicho producto un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo;

25

412585



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

5                   - bien sea con un cloruro de ácido de fórmula  $\text{Cl-CO-R}_1$ , en la que  $\text{R}_1$  tiene el significado ya indicado, después de lo cual se aísla el producto de fórmula 1 en la que A representa un radical  $-\text{COR}_1$  así obtenido y, si se desea, se hace reaccionar sobre dicho producto un ácido mine

10                   - o bien con un cloroformiato de alcohol de fórmula  $\text{Cl-COOR}_2$ , en la cual  $\text{R}_2$  tiene el significado ya indicado, después de lo cual se aísla el producto de fórmula 1, en la que A representa un radical  $-\text{COOR}_2$ , así obtenido, y si se desea, se hace reaccionar sobre dicho producto un áci

15 do mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

En las condiciones preferentes de puesta en práctica de la invención, el procedimiento de preparación arriba descrito se realiza de la manera siguiente:

20 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 la función de aceptor de hidrógeno, tal como la trietilamina, y luego una cantidad equimolecular del producto de fórmula 3. Además, es particularmente ventajoso, sobre todo cuando Y representa

25 un átomo de cloro, operar en presencia de una cantidad equi



412585

- molecular de yoduro de sodio. Se mantiene la mezcla obteni-  
da a una temperatura comprendida entre la temperatura am-  
biente y la temperatura de ebullición del medio de reacción  
durante un período de tiempo comprendido entre diez horas  
5 y cien horas. Terminada la reacción, se elimina por filtra-  
ción la sal de trietilamina formada y se aísla del filtra-  
do el compuesto de fórmula 1.
- b) La reacción del producto de fórmula 1 en la cual A re-  
presenta un átomo de hidrógeno con el cloruro de ácido de  
10 fórmula  $\text{Cl-CO-R}_1$ , o con el cloroformiato de alcoholo de  
fórmula  $\text{Cl-COO-R}_2$  se realiza preferiblemente a la tempera-  
tura ambiente, en un disolvente tal como el benceno y en  
presencia de una base orgánica tal como la trietilamina,  
susceptible de combinarse con el ácido clorhídrico formado  
15 en el curso de la reacción.
- c) Los productos de fórmula 1 presentan un carácter básico  
y, según la invención, sus sales de adición con los ácidos  
se pueden preparar por acción de los ácidos minerales u or-  
gánicos correspondientes sobre estos productos de fórmula  
20 1, operando preferiblemente en presencia de un disolvente.  
Se eligen ventajosamente disolventes anhidros tales como  
el benceno, el éter etílico, el etanol y la acetona. Las  
sales se pueden preparar sin aislar las bases correspon-  
dientes.
- 25 d) Las sales de adición con los ácidos pueden ser, por



412585

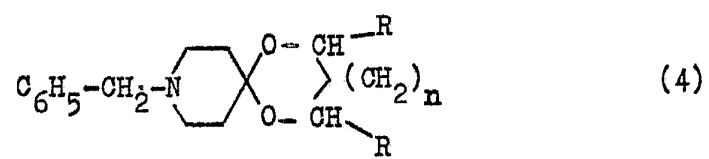
ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, alcano-sulfónicos y arilsulfónicos.

5 Los derivados de fórmula 1 y sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas notables; están dotados particularmente de propiedades neurolépticas, antihistamínicas, analgésicas y espasmolíticas.

10 Los derivados de la piperidina de fórmula 3 en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un radical -COR<sub>1</sub>, necesarios para la preparación de los productos de fórmula 1 según la presente invención, se describen en la solicitud de patente española N<sup>o</sup> 412.584.

15 Según dicha solicitud de patente, estos derivados de fórmula 3 se obtienen por un procedimiento caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar en medio anhidro un acetal cíclico de la bencilpiperidona de fórmula:

20



25



412585

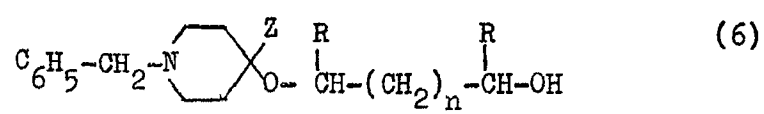
en la cual R y n tienen el significado ya indicado, con un derivado organomagnesiano de fórmula:



5

en la cual Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y Z tiene el significado ya indicado, después de lo cual se hace reaccionar sobre el producto de fórmula:

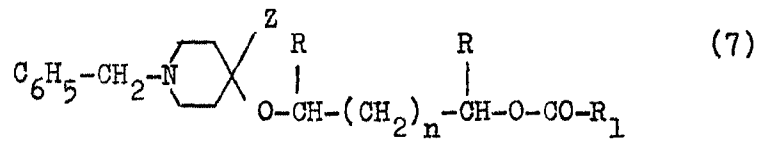
10



15

así obtenido, bien sea hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula 3 en la que A representa un átomo de hidrógeno, o bien un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R<sub>1</sub> en la que R<sub>1</sub> tiene el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula:

20



25

en la cual R, R<sub>1</sub>, Z y n tienen los significados ya indicados, y por el hecho de que, finalmente, se hace reaccionar

412585



sobre dicho producto de fórmula (7) hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula (3) en la que A representa un radical  $-CO-R_1$ .

Los derivados de la piperidina de fórmula (3) en la que A representa un radical  $-COOR_2$ , donde  $R_2$  representa un radical alcohilo lineal que contiene como máximo 15 átomos de carbono, pueden obtenerse según un procedimiento análogo al descrito en la solicitud de patente española citada anteriormente N<sup>o</sup> 412.584, reemplazando el cloruro de ácido  $Cl-COR_1$  por el cloroformiato de fórmula  $Cl-COOR_2$ . Sin embargo, 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) donde A representa un átomo de hidrógeno, y hacer reaccionar luego sobre dicho producto el cloroformiato de fórmula  $Cl-COOR_2$ .

Los cloruros de ácido de fórmula  $Cl-COR_1$ , cuando no son conocidos, se pueden preparar a partir del ácido correspondiente por medios conocidos por sí mismos, por ejemplo por acción del cloruro de tionilo sobre estos ácidos. Algunos de dichos ácidos de fórmula  $R_1-COOH$ , en los cuales  $R_1$  es un radical alcohilo que contiene un radical oxi ( $-O-$ ), pueden no haber sido descritos en la bibliografía. Se pueden preparar según los métodos generales de preparación de los éteres por acción de un alcohol sodado sobre un halogeno-alcohilo que tenga una función ácida. Los cloroformiatos

412585



de fórmula Cl-COOR<sub>2</sub>, cuando no son conocidos, se pueden preparar a partir del alcohol correspondiente por medios conocidos en sí mismos, por ejemplo por acción de una solución de fosgeno sobre dicho alcohol en un disolvente orgánico inerte.

Se darán a continuación, a título no limitante, ejemplos de puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1: Clorhidrato de {[(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 18,7 g de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 50 ml de metiletilcetona. Se añaden a esta solución 8,12 g de yoduro sódico y 5,5 g de trietilamina, y después 8,7 g de (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en solución en 50 ml de metiletilcetona.

Se calienta a reflujo durante veinte horas. Después de enfriar, se elimina por escurrido el precipitado formado y se evapora a presión reducida el filtrado recogido. Se toma de nuevo el residuo con cloruro de metileno, se lava la solución orgánica obtenida con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y luego con agua, se seca y se concentra a sequedad.

Se trata la {[(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en acetona, con una solución etérea de ácido clorhídrico, se filtra con succión el precipitado formado y se recrystaliza en una

412585



mezcla acetona-etanol (10:1); se obtienen 9,1 g de clorhidrato de  $\left\{ \left[ \text{(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de cristales blancos solubles en etanol, poco solubles en acetona, insolubles en éter y en agua, que funden a 218°C.

Análisis:  $C_{24}H_{30}ClF_3N_2O_2S = 503,02$

Calculado: C% 57,30 H% 6,01 N% 5,57 S% 6,37 Cl% 7,05

Encontrado: 57,3 6,2 5,4 6,4 6,8

El producto de partida, (metil-4-piperidil-4)-  
-oxi-2-etanol, se obtiene de la manera siguiente:

a) (Bencil-1-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

En un matraz, se introducen 150 ml de éter, se enfría a -10°C aproximadamente y se hacen absorber 40 g de bromuro de metilo.

En otro matraz, se introducen 9,6 g de magnesio en virutas, 50 ml de éter y un cristal de yodo. Se añade luego gota a gota, a esta solución, la solución de bromuro de metilo precedente. Al final de la adición, se añade al derivado magnesiano obtenido una solución de 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro (4,5) decano en 1 litro de benceno anhidro.

Se evapora el éter, se lleva luego a reflujo durante dieciséis horas. Se deja enfriar, y se hidroliza la solución obtenida con una solución saturada de cloruro de amonio. Se decanta el benceno, y se extrae la fase acuosa

412585



con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a vacío y se rectifica el residuo a presión reducida. Se obtienen 42,8 g de (bencil-1-  
-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite  
5 incoloro. P.eb. a 0,1 mm de Hg = 136-140°C;  $n_D^{26} = 1,527$

Análisis:  $C_{15}H_{23}NO_2 = 249,3$

Calculado: C% 72,25 H% 9,30 N% 5,62

Encontrado: 72,4 9,2 5,9

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

10 Se disuelven en 500 ml de etanol absoluto, 51,5 g de (bencil-1-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol obtenido según el procedimiento descrito en a) arriba.

Se hace reaccionar hidrógeno a 50°C en presencia de 5 g de paladio sobre carbono al 5 por ciento, hasta que  
15 se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa entonces el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se rectifica el residuo a presión reducida. Se obtienen 24 g de (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro. P. eb. a 0,01 mm de Hg = 80-86°C;

20  $n_D^{24} = 1,481$

Análisis:  $C_8H_{17}NO_2 = 159,2$

Calculado: C% 60,34 H% 10,76

Encontrado: 59,6 10,5

412585



1973

Ejemplo 2: {[(Heptanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 10,8 g de {[(hidroxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina (preparado como se ha indicado en el ejemplo 1) en 100 ml de benceno anhidro que contienen 4,2 ml de trietilamina.

Se deja enfriar la solución obtenida a +5°C y se añade gota a gota, en treinta minutos aproximadamente, una solución de 4,45 g de cloruro del ácido heptanoico en 50 ml de benceno anhidro. Se agita la mezcla obtenida durante veinticuatro horas a la temperatura ambiente. Se elimina entonces el precipitado formado y se lava el filtrado bencénico con ayuda de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, y luego con agua.

Después de secado y concentración a sequedad de la solución bencénica, se obtienen 12,5 g de un producto bruto aceitoso que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se eluye con etanol y se recuperan 10 g de un producto que se trata con carbón activo.

Después de filtración y eliminación del disolvente, se obtienen 6,5 g de {[(heptanoiloxi-2-etoxi)-4-metil-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de un aceite de color amarillo, soluble en éter y en etanol, poco soluble en agua.

412585



Análisis:  $C_{31}H_{41}F_3N_2O_3S = 578,73$

Calculado: C% 64,33 H% 7,14 F% 9,85 N% 4,84 S% 5,54

Encontrado: 64,3 7,2 9,9 4,5 5,3

5 Ejemplo 3: Clorhidrato de {[(etil-4-(hidroxi-2-etoxi)-4-  
-piperidino]-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 37,7 g de (cloro-3-propil)-10-tri-  
fluorometil-2-fenotiazina en 100 ml de metiletilcetona. Se  
añaden a esta solución 16,5 g de yoduro de sodio, 11,1 g de  
trietilamina, y luego 19 g de (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-  
10 -etanol en solución en 100 ml de metiletilcetona. Se calien  
ta a reflujo durante veinte horas.

Después de enfriar, se elimina por filtrado con  
succión el precipitado formado, y se evapora a sequedad el  
filtrado recogido. Se toma de nuevo el residuo con cloruro  
15 de metileno, se lava la solución orgánica obtenida con una  
solución acuosa de bicarbonato de sodio, a continuación con  
agua, se seca y se concentra a sequedad. Se trata el resi-  
duo en solución en una mezcla etanol-éter con una solución  
etérea de ácido clorhídrico; se escurre el precipitado ob-  
20 tenido y se le hace recristalizar en isopropanol, y luego  
en acetonitrilo. Se obtienen 27 g de clorhidrato de {[(etil-  
-4-(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino]-3-propil}-10-trifluoro-  
metil-2-fenotiazina en forma de cristales blancos, solubles  
en cloroformo, en agua, en agua adicionada de ácido clorhí-  
25 drico y en cloruro de metileno, que funden a 204°C.

412585



Análisis:  $C_{25}H_{32}ClF_3N_2O_2S = 517,07$

Calculado: C% 58,08 H% 6,20 N% 5,42 F% 11,04 Cl% 6,87 S% 6,21

Encontrado: 57,9 6,4 5,5 11,1 7,1 6,4

5 El producto de partida, (etil-4-piperidil-4)-oxi-  
-2-etanol, se obtiene de la manera siguiente:

a) (Bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

10 Se introducen en un matraz 19,2 g de magnesio, 100 ml de éter, y luego, gota a gota, 87,5 g de bromuro de etilo en 100 ml de éter; la adición se efectúa en treinta minutos aproximadamente, manteniendo el reflujo.

15 Se deja enfriar, se añaden 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano en 250 ml de benceno. Se evapora el éter, se añaden 250 ml de benceno y se lleva a reflujo durante veinte horas. Se enfría de nuevo y se hidroliza por medio de una solución saturada de cloruro de amonio. Se decanta la fase bencénica, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas reunidas con agua hasta reacción neutra, se seca sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a presión reducida y se rectifica el residuo. Se obtienen 37,6 g de (bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro. P. eb. a 0,5 mm de Hg = 152-156°C.

20 Este producto se utiliza sin ulterior purificación en la etapa siguiente.

412585



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

Se disuelven en 300 ml de etanol absoluto, 37 g de (bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol (obtenido según el procedimiento descrito arriba en a)).

5 Se hace reaccionar hidrógeno a 50°C en presencia de 4 g de paladio sobre carbono al 10 por ciento, hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

Se separa luego el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se rectifica el residuo. Se obtienen 19,2 g de (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro. P. eb. a 0,5 mm de Hg = 102-106°C.

Análisis =  $C_9H_{19}NO_2 = 173,26$

Calculado: C% 62,39 H% 11,05 N% 8,08

Encontrado: 62,4 10,8 8,0

15 Ejemplo 4 : Clorhidrato de (hidroxi-2-etoxi)-4-propil-4-piperidino-3-propil-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 10 g de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 50 ml de metiletiletona. Se añaden a esta solución 4,36 g de yoduro de sodio, 2,9 g de trietilamina, y después, gota a gota, 5,4 g de (propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en solución en 50 ml de metiletiletona. Se calienta a reflujo durante veinticuatro horas.

Después de enfriar, se elimina por filtrado con succión el precipitado formado y se evapora a vacío el fil

412585



trado recogido. Se toma de nuevo el residuo con cloruro de metileno. Se lava la solución orgánica obtenida con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Se seca esta solución y se concentra a vacío.

5 Se obtienen 14,2 g de  $\{ \text{[(hidroxi-2-etoxi)-4-propil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de un producto de color beige que se disuelve en 50 ml de etanol.

10 Se trata la solución obtenida con una solución etérea de ácido clorhídrico. Se hace precipitar el clorhidrato por adición de éter. Se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con éter, y se hace recristalizar en acetonitrilo. Se obtienen 7 g de clorhidrato de  $\{ \text{[(hidroxi-2-etoxi)-4-propil-4-piperidino]-3-propil} \}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de cristales blancos que funden a 192°C.

Análisis:  $C_{26}H_{34}F_3ClN_2O_2S = 531,08$

Calculado: C% 58,80 H% 6,45 F% 10,73 Cl% 6,68 N% 5,27 S% 6,04

Encontrado: 58,9 6,4 11,1 6,9 5,0 6,0

20 El producto de partida, (propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol, se obtiene de la manera siguiente:

a) (Bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol y su clorhidrato

25 Se introducen en un matraz 19,2 g de magnesio, 100 ml de éter, y después, gota a gota, 108 g de bromuro de

412585

30



propilo en 250 ml de éter manteniendo el reflujo.

Se introducen a continuación, progresivamente, 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano en 500 ml de benceno.

5 Se evapora el éter y se lleva seguidamente a reflujo durante veinticuatro horas.

Se deja enfriar y se hidroliza la solución obtenida con una solución saturada de cloruro de amonio. Se decanta la fase bencénica y se extrae la fase acuosa con éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta reacción neutra, se seca sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a presión reducida y se rectifica el residuo (P. eb. a 0,1 mm de Hg = 129°C). Se obtienen 28 g de (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite amarillento que se disuelve en 250 ml de éter. Se añaden 13 ml de una solución etérea de gas clorhídrico 5 N, se filtra con succión el clorhidrato obtenido y se recristaliza en isopropanol.

20 Después de secar a vacío, se recogen 12,9 g de clorhidrato de (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de cristales incoloros, que funden a 186°C.

Análisis:  $C_{17}H_{28}ClNO_2 = 313,87$

Calculado: C% 65,06 H% 8,99 N% 4,46 Cl% 11,30

Encontrado: 65,1 8,9 4,1 11,6

412585

30



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

Se disuelven en 200 ml de etanol absoluto, 10,7 g de (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol (obtenido a partir del clorhidrato descrito en a) arriba, por pa-  
5 so de una corriente de amoníaco en el seno de una suspensión de este último en éter anhidro). Se hace reaccionar hidrógeno a 50°C en presencia de 1 g de paladio sobre carbono al 10 por ciento, hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

10 Se separa luego el catalizador por filtración, se evapora el etanol, y se obtienen 6,1 g de (propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de cristales amarillentos que funden a 72°C.

15 Para el análisis se recristaliza el producto en ciclohexano. El producto obtenido se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo, que funden a 76°C.

Análisis:  $C_{10}H_{21}NO_2 = 187,28$

Calculado: C% 64,13 H% 11,30 N% 7,48

20 Encontrado: 63,8 11,6 7,3

Ejemplo 5: Clorhidrato de {heptil-4-(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

25 Se disuelven 14,1 g de (cloro-3-propil)-10-trifluorometil-2-fenotiazina en 50 ml de metiletilcetona. Se añaden a esta solución 6,14 g de yoduro de sodio, 4,15 g



412585

de trietilamina, y después 10 g de (heptil-4-piperidil-4)-  
-oxi-2-etanol en solución en 50 ml de metiletilcetona. Se  
calienta a reflujo con agitación durante cuarenta horas.  
Después de dejar enfriar, se elimina por filtrado con suc-  
5 ción el precipitado formado y se evapora a sequedad el fil-  
trado recogido. Se toma de nuevo el residuo con cloruro de  
metileno, se lava la solución orgánica obtenida con una so-  
lución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Se  
seca esta solución, y se concentra después.

10 Se trata a continuación la {heptil-4-(hidroxi-  
-2-etoxi)-4-piperidino}-3-propil}-10-trifluorometil-2-feno-  
tiazina obtenida por medio de una solución etérea de ácido  
clorhídrico; se escurre el precipitado obtenido y se le ha-  
ce recristalizar en una mezcla de etanol y éter; se obtie-  
15 nen 7,8 g de clorhidrato de {heptil-4-(hidroxi-2-etoxi)-  
-4-piperidino}-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en  
forma de cristales blancos, solubles en etanol, insolubles  
en agua y en éter, que funden a 180°C.

Análisis:  $C_{30}H_{42}ClF_3N_2SO_2 = 587,17$

20 Calculado: C% 61,36 H% 7,21 Cl% 6,04 N% 4,77 F% 9,71  
Encontrado: 61,1 7,0 6,2 4,5 9,7

El producto de partida, (heptil-4-piperidil-4)-  
-oxi-2-etanol, se obtiene de la manera siguiente:

a) (Bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

25 Se introducen en un matraz 9,6 g de magnesio en

412585



virutas, 50 ml de éter, un cristal de yodo y 3 gotas de yodo  
duro de etilo. Se añade seguidamente, en el transcurso de  
una hora, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 101,5  
g de bromuro de heptilo normal en 300 ml de éter, y se pro  
5 sigue luego la agitación durante una hora.

A la solución obtenida, se añaden 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro-(4,5)-decano en 1 litro de benceno anhidro.

Se elimina el éter y se lleva a reflujo durante  
10 dieciséis horas. Se enfría la solución y se añaden, con agitación, 20 ml de agua, y luego 400 ml de una solución saturada de cloruro de amonio.

Se decanta la fase orgánica, se elimina el disolvente a vacío y se rectifica el residuo. Se obtienen 40 g  
15 de (bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite que destila entre 150° y 200°C. Este producto se utiliza sin otra purificación en la etapa siguiente.

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

Se disuelven en 300 ml de etanol absoluto 40 g  
20 de (bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol obtenido según el procedimiento indicado en a) arriba.

Se hace reaccionar hidrógeno a 50°C, en presencia de 0,4 g de paladio sobre carbono al 5 por ciento, hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.  
25 Se separa luego el catalizador por filtración, se evapora

412585



el etanol, y se rectifica el residuo. Se obtienen 10,6 g de (heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro. P. eb. a 0,1 mm de Hg = 110-130°C.

Análisis:  $C_{14}H_{29}NO_2 = 243,4$

5 Calculado: N% 5,53

Encontrado: 5,8

Ejemplo 6: }Heptil-4-(propioniloxi-2-etoxi)-4-piperidino/  
-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina

Se disuelven 5,5 g de }heptil-4-(hidroxi-2-etoxi)-4-piperidino/3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina preparada como se ha indicado en el ejemplo 5 en 30 ml de benceno anhidro que contiene 1,17 g de trietilamina. Se añae gota a gota a esta solución una solución de 1,21 g de cloruro de propionilo en 20 ml de benceno anhidro. Se agita esta mezcla durante cincuenta horas a la temperatura ambiente. Se elimina luego el precipitado formado y se lava el filtrado bencénico recogido con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y después con agua. Después de secado y concentración de la solución bencénica, se obtienen 5,1 g de un producto bruto aceitoso que se purifica precipitándolo en forma de oxalato ácido por adición de ácido oxálico. Se filtra con succión el precipitado formado y se le hace recrystalizar en una mezcla etanol-éter. Se obtienen 3,15 g de oxalato ácido de }heptil-4-(propioniloxi-2-etoxi)-4-piperidino/3-propil}-10-trifluorometil-2-feno-

10  
15  
20  
25



412585

5 tiazina. Se pone este precipitado en suspensión en éter anhidro y se hace borbotear a su través una corriente de amoníaco. Después de la separación del oxalato de amonio formado, por filtración y evaporación del éter, se obtie-  
nen 2,4 g de {heptil-4-(propioniloxi-2-etoxi)-4-piperidi-  
no-3-propil}-10-trifluorometil-2-fenotiazina en forma de un aceite incoloro.

Análisis:  $C_{33}H_{45}F_3N_2O_3S = 606,77$   
Calculado: C% 65,30 H% 7,48 F% 9,4 N% 4,62 S% 5,3  
10 Encontrado: 65,0 7,4 9,7 4,8 5,3

Espectro Infrarrojo (cloroformo)

Presencia de C=O éster a  $1734\text{ cm}^{-1}$ , de C=C característico de las fenotiazinas a  $1568$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$ , y de  $-CF_3$  de  $1322$  a  $1355\text{ cm}^{-1}$  y de  $1122$  a  $1165\text{ cm}^{-1}$ .

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 14 de Marzo de 1.972, bajo el N° 72-08802, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Esta-  
tuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de

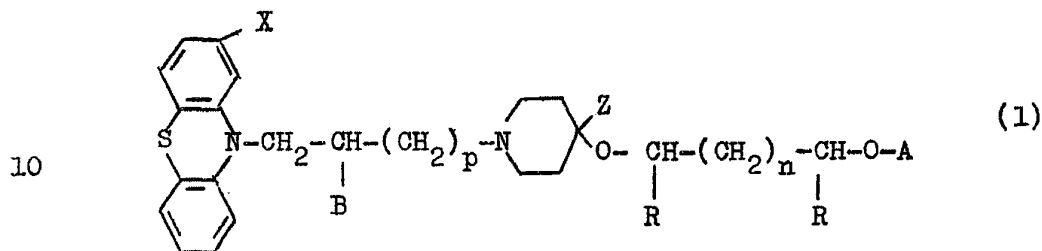
23.3.73

412585



Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas y de sus sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, respondiendo dichos derivados a la fórmula 1:



en la cual X representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un radical trifluorometilo, metoxi o metiltio, B y R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono, Z representa un radical alcoholilo, lineal o ramificado, que contiene como máximo 10 átomos de carbono, p representa los valores 0 ó 1, n representa los valores 0, 1 ó 2, y A representa un átomo de hidrógeno o un radical  $-COR_1$ , en el cual  $R_1$  representa un radical polimetoxi-fenilo o un radical alcoholilo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede contener un enlace doble o un radical oxi ( $-O-$ ), o bien A representa un radical  $-COOR_2$  en el que  $R_2$  representa un radical alcoholilo lineal que contiene como má

15

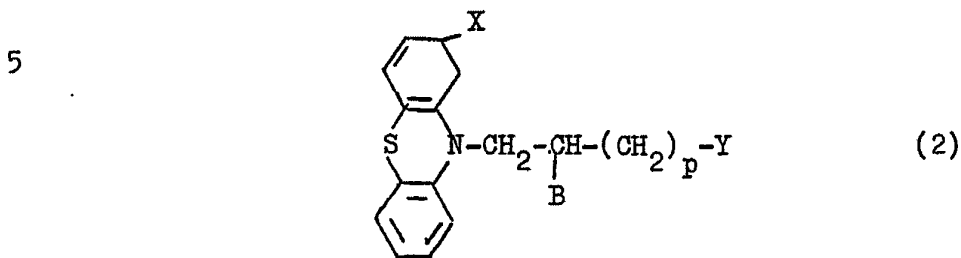
20

25

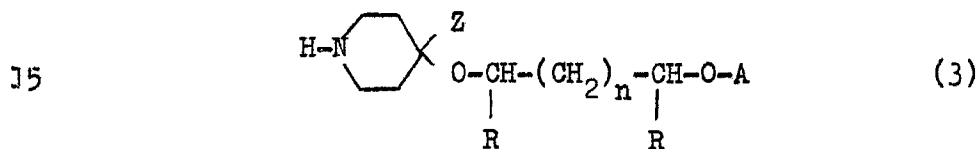
412585



ximo 15 átomos de carbono, procedimiento caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una halogeno-alcohol-10-fenotiazina de fórmula 2:



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 la piperidina de fórmula 3:



20 en la cual A, Z, R y n tienen los significados anteriormente indicados, y o bien se aísla el producto de fórmula 1 obtenido que se hace reaccionar, si se desea, con un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo, o bien, cuando A representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar dicho producto, bien sea con un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R<sub>1</sub>, en la que R<sub>1</sub> tiene el significado anteriormente indicado y se aísla el producto de fórmula 1 resultan

25

412585

30



5 te en el que A representa un radical  $-COR_1$  que se hace reaccionar si se desea con un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo, bien sea con un cloroformiato de alcohol de fórmula  $Cl-COOR_2$  en la cual  $R_2$  tiene el significado anteriormente indicado y se aísla el producto resultante de fórmula 1 en el que A representa un radical  $-COOR_2$ , que se hace reaccionar, si se desea, con un ácido mineral u orgánico para formar la sal del mismo.

10 2ª.- Un procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el producto de fórmula 2 con el producto de fórmula 3 en el seno de un disolvente orgánico inerte y en presencia de yoduro de sodio y de una base orgánica.

15 3ª.- Un procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un producto de fórmula 1 en la cual A representa un átomo de hidrógeno, con un producto de fórmula  $Cl-COR_1$  ó  $Cl-COOR_2$ , en presencia de una base orgánica.

20 4ª.- Procedimiento de preparación de derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazinas.

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

23.3.73



412585

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAR. 1973

P.A.

ALBARRACIN  
For no...  
*Albarracín*

23.3.73  
AMC/

*AMC*