

AÑO

Expediente núm.



241788

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 480 Park Avenue, Nueva York, N.Y.
Estados Unidos de América. ~~en~~

por:

« UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS FARMACEUTICOS »

Nº 7715

241788

Agente Sr. ELZABURU



P.- 16.983

US. Ser. No 683219

241788

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

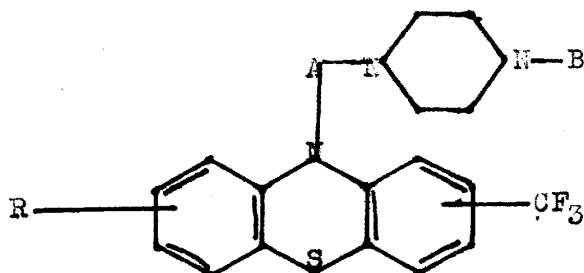
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS FARMACEUTICOS "

Este invento se refiere a nuevas 10-(piperazino oxigenado)-alquilo inferior-trifluorometilfenotiazinas (y sus sales) que tienen valiosas propiedades terapéuticas y a procedimientos para la preparación de las mismas.

5 Los compuestos terapéuticamente activos de este invento incluyen fenotiazinas de la fórmula general:



(alquilo inferior)_n



241788

I

5 en la que A es un radical alquileno inferior, B es hidroxi-alquilo inferior, hidroxi-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, ésteres de los mismos, o carbalcoxilo, R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo y n es

10 cero, uno o dos; y sales de las mismas. Entre los radicales apropiados representados por el símbolo B se encuentran: hidroxi-alquilo inferior (por ejemplo, hidroxietilo, hidroxisopropilo e hidroxipropilo); ésteres de los mismos, particularmente ésteres inferior de ácidos alcanoicos (por ejemplo, acetoxietilo, propioniloxipropilo y hexanoiloxibutilo); hidroxi-

15 (alcoxi inferior)-alquilo inferior (por ejemplo, hidroxietoxietilo (HO-CH₂CH₂OCH₂CH₂-), hidroxipropoxietilo e hidroxisopropoxipropilo); ésteres de los mismos, particularmente ésteres inferiores de ácidos alcanoicos (por ejemplo, acetoxietoxietilo); y carbalcoxilo, particularmente carbo-(alcoxi inferior), por ejemplo, carbometoxilo, carbetoxilo y carbopropoxilo. Los

20 términos "alquilo inferior", "alcoxi inferior" y "alquileno inferior", tal como se emplean aquí, comprenden radicales de cadena lineal y ramificada de menos de 8 átomos de carbono. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que el radical trifluorometilo se halla en la posición 2; A



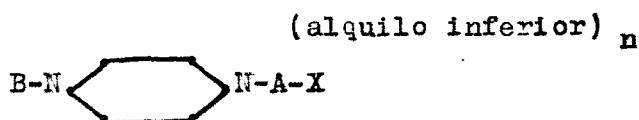
es un radical alquileo inferior de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, etileno, trimetileno-1,3 y propileno-1,2); B es hidroxilo (alquilo inferior) o un éster del mismo; R es hidrógeno; y n es cero.

5 En cuanto a las sales, de las fenotiazinas, las comprendidas dentro de los límites de este invento, incluyen las sales por adición de ácido, particularmente las sales no tóxicas por adición de ácido. Los ácidos utilizables para la preparación de sales de adición comprenden, entre otros, ácidos inorgánicos como los hidrácidos halogenados (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos como el oxálico, tartárico, cítrico, acético, maleico y succínico, teofilina y 8-cloroteofilina.

10 Las 10- piperazino-oxigenado-alquilo inferior-trifluorometilfenotiazinas de este invento y las sales de las mismas por adición de ácidos son compuestos terapéuticamente activos que pueden utilizarse como antihistamínicos y en especial como agentes tranquilizadores (o atarácticos). Estos compuestos son
15 únicos en la serie de las trifluorometilfenotiazinas, puesto que poseen una actividad tranquilizadora más de cinco veces superior a la de los correspondientes derivados 10-di(alquilo inferior) amino-alquilo inferior. Así, el clorhidrato de la 10-(N⁴-hidroxiethylpiperazinopropil)-2-trifluorometilfenotiazina puede administrarse por vía oral del mismo modo que el
20 clorhidrato de la 10-(3-dimetilaminopropil)-2-trifluorometilfenotiazina para el tratamiento de determinados estados psicóticos. La dosis para este tratamiento debe ajustarse, desde luego, a la actividad del compuesto particular de que se trata.
25
30



Los compuestos de este invento pueden prepararse mediante uno de los procesos de este invento, esto es, por reacción de una trifluorometilfenotiazina con un halogenuro de piperazino (alcanoilo inferior), formandose así el derivado 10-piperazinoalcanoilico que se reduce a continuación por ejemplo por tratamiento con hidruro de litio y aluminio, al derivado de piperazino alquilo. Estos compuestos pueden formarse asimismo por reacción entre una trifluorometilfenotiazina y un halogenuro de acilo halogenado (por ejemplo, cloruro de α -cloroacetilo) y el derivado de 10-halo-acilo resultante se hace reaccionar o bien con una piperazina apropiada y el derivado de 10-piperazino-acilo resultante se reduce dando el derivado de 10-piperazinoalquilo; o bien se reduce primeramente y se amina a continuación. Otro método para la preparación de los compuestos de este invento, en el que el radical trifluorometilo se halla en la posición 2 ó 4, comprende la reacción de 2-(ó 4-)trifluorometilfenotiazina con un compuesto de la formula;



en la que B, A y n tienen la misma significación antes indicada y X es halógeno (por ejemplo, yodo, bromo y de preferencia cloro), en presencia de un aceptor de ácido, como por ejemplo un metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un derivado organolitico, como el butil-litio, y preferentemente una amida de metal alcalino (por ejemplo sodamida). Todavía otro método, que es el preferido, para la preparación de los compuestos de este invento, consiste en la reacción de una 10-halo(alquilo inferior)-trifluorometilfenotiazina con la piperazina sustituida que se desee en un disol-



241788

vente orgánico, como por ejemplo metil-etil-cetona, de preferen-
cia en presencia de un yoduro metálico, como por ejemplo un
yoduro alcalino, La 10-halo(alquilo inferior)-trifluorometil-
fenotiazina que se desee puede prepararse por los métodos nor-
males a partir del alcohol correspondiente, o mediante alquila-
ción de la trifluorometilfenotiazina con un alcano inferior
dihalogenado, siendo diferentes los átomos de halógeno (por
ejemplo, clorobromuro de trimetilo).

Las 10-(piperazino oxigenado)-alquilo inferior-trifluoro
metilfenotiazinas de este invento pueden convertirse u obtener
se en forma del correspondientes S-monóxido o del correspondien
te 5,5-dióxido. Para preparar el S-monóxido, la correspondien
te 10-(piperazino oxigenado)-alquilo inferior-trifluorometil-
fenotiazina se trata con una cantidad equivalente de un agen-
te oxidante como el peróxido de hidrógeno o un perácido como
el ácido peracético. Para preparar los correspondientes 5,5-dió
xidos de los compuestos de este invento, el núcleo fenotiazí-
nico que se desee, antes de la adición de la cadena lateral
10-(piperazino oxigenado)-alquilo inferior y después de prote
ger el átomo de nitrógeno en 10 por acilación, se trata con un
agente oxidante formando el 5,5-dióxido, el grupo acilo se
elimina a continuación y el núcleo resultante de fenotiazina-
5,5-dióxido se trata según se describió anteriormente dando
el producto final, la 10-(piperazino oxigenado)-alquilo infe-
rior-trifluorometilfenotiazina.

Las bases libres, cuando se forman inicialmente, pueden
convertirse en sales por adición de ácido mediante un trata-
miento con el ácido que se desee. Esta reacción se realiza,
de preferencia, en un disolvente orgánico inerte en condicio-
nes esencialmente anhidras por tratamiento de la base con el

241788



ácido, con lo cual se forma la sal por adición de ácido.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento (todas las temperaturas se dan en grados centígrados);

Ejemplo 1

5 Oxalato de 10-[3-N⁴-carbetoxipiperazino)propil]-2-trifluorometil-
fenotiazina

(a) Preparación de 10-[3-(2-tetrahidropiraniiloxi)propil]-2-tri-
fluorometilfenotiazina :

10 Una mezcla de 27,6 g de 2-trifluorometilfenotiazina, 4,7
g de sodamida, 20 g de cloruro de 3-(2-tetrahidropiraniiloxi)
propilo y 500 ml de xileno anhidro se agitan y se refluyen du-
rante 150 horas, se filtran en caliente y el filtrado se concen-
tra en vacío. El residuo se disuelve en un litro de Skellysolve
E hirviendo, la solución caliente se trata con Darco y Hyflo y
15 se filtra en caliente. El filtrado se enfría y la 2-trifluoro-
metilfenotiazina sin reaccionar, que cristaliza, se separa por
filtración. El filtrado se concentra a continuación y el resi-
duo se destila dando unos 20 g de producto, p.eb. aproximadamen-
te 190-220° /0,2 mm.

20 (b) Preparación de 10-(3-hidroxipropil)-2-trifluorometilfenotia-
zina:

25 A una solución de 26 g de 10-3-(2-tetrahidropiraniiloxi)-
propil -2-trifluorometilfenotiazina en 200 ml de etanol al 95%
hirviendo se le añaden 6 ml de ácido clorhídrico concentrado y
la mezcla se refluje durante una hora. El alcohol se separa
por destilación y el residuo se extrae con éter. Los extractos
etéreos se secan y se concentran dando unos 17,6 g de 10-(3-
hidroxipropil)-2-trifluorometilfenotiazina.

241788



(c) Preparación de 10-(3-cloropropil)-2-trifluorometilfenotiazina:

A 17,6 g de 10-(3-hidroxiopropil)-2-trifluorometilfenotiazina en 175 ml de benceno anhidro se le añade gota a gota de una solución de 8,1 g de cloruro de tionilo en 25 ml de benceno anhidro haciendo pasar nitrógeno por la solución. La mezcla de reacción se agita y se refluje durante una hora, se enfría se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico, se seca se concentra y se destila dando unos 12 g de producto que hierve a unos 170-172° a 0,4 mm.

(d) Preparación de 10-[3-(N⁴-carbetoxipiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

Una mezcla de 15 g de 10-(3-cloropropil)-2-trifluorometilfenotiazina y 20,7 g de 1-carbetoxipiperazina se abandona para que reaccione a temperatura ambiente durante 7 días. La masa semicristalina se pone en suspensión a continuación en 250 ml de ácido clorhídrico 0,8N y se extrae con 3 porciones de 250 ml de éter. La fase acuosa se alcaliniza con un ligero exceso de hidróxido sódico al 20% y el producto se extrae con 2 porciones 250 ml de éter. Los extractos etereos, se combinan, se secan y se concentran dando un aceite residual. Este aceite se reparte entre ácido clorhídrico diluido y éter, y la capa acuosa se alcaliniza a continuación y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan y se concentran y el residuo se destila dando unos 7 g de producto que hierve a unos 230-240° a 0,25 mm.

(e) Preparación del oxalato de 10-[3-(N⁴-carbetoxipiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

A una solución de 2,5 g de 10-3-(N⁴-carbetoxipiperazi-

241788



no)-propil -2-trifluorometilfenotiazina en 10 ml de acetnitrilo se le añade una solución de 2,4 g de ácido oxálico anhídrido en acetnitrilo. A continuación se añade éter anhídrido hasta el momento en que empieza la precipitación y la solución se enfría dando unos 1,7 g de producto que funde a unos 174-175º.

Ejemplo 2

Oxalato de la 10-[3-(N⁴-carbometoxipiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina

Sustituyendo la 1-carbetoipiperazina de la fase d del ejemplo 1 por 18,7 g de 1-carbometoxipiperazina y siguiendo, por otra parte, el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene el oxalato de 10-3-(N⁴-carbometoxipiperazino)propil -2-trifluorometilfenotiazina.

Ejemplo 3

Oxalato de 10-[2-(N⁴-carbetoipiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina

Sustituyendo el cloruro de 3-(2-tetrahidropiraniiloxi)propilo de la fase a del ejemplo 1 por 20 g de cloruro de 2-(2-tetrahidropiraniiloxi)-propilo y siguiendo por otra parte el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene el oxalato de 10-2-(N⁴-carbetoipiperazino)propil -2-trifluorometilfenotiazina.

Ejemplo 4

Oxalato de 10-[3-(N⁴-carbetoipiperazino)propil]-4-trifluorometilfenotiazina

Sustituyendo la 2-trifluorometilfenotiazina de la fase a del ejemplo 1 por 27,6 g de 4-trifluorometilfenotiazina, y siguiendo, por otra parte, el procedimiento del ejemplo 1, se

241788



obtiene el oxalato de 10-[3-(N⁴-carbetoxipiperazino)propil]-4-trifluorometilfenotiazina.

Ejemplo 5

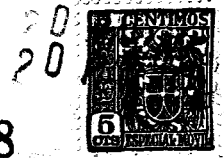
5 Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina.

(a) Preparación de 10-(3-cloropropil)-2-trifluorometilfenotiazina:

10 Una mezcla de 20,7 g de 2-trifluorometilfenotiazina, 4,7 g de sodanida y 18,8 g de clorobromuro de trimetileno en 500 ml de xileno anhidro se calienta a reflujo durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se filtra a continuación y se concentra y el residuo se destila a presión reducida dando unos 20,2 g de 10-(3-cloropropil)-2-trifluorometilfenotiazina, p.eb. aproximadamente 190° a 0,9 mm.

15 (b) Preparación de 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

20 Una mezcla de 20,2 g de 10-(3-cloropropil)-2-trifluorometilfenotiazina, 54,4 g de 1-piperazinoetanol, 8,9 g de yoduro sódico y 250 ml de metiletilcetona se refluyen con agitación durante 8 horas. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el residuo se extrae con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se filtran, se lavan con éter y la base se libera por adición de carbonato potásico sólido. La base liberada se extrae con éter y el extracto etéreo se seca y se concentra. El residuo se destila a presión reducida y produce unos 20 g de producto que hierve a



241788

unos 226-233º a 0,2 mm.

(c) Preparación del diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

5 Una solución de 5,4 g de 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina en 20 ml de acetonitrilo anhidro se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El clorhidrato se filtra y se recristaliza dos veces de etanol absoluto dando el diclorhidrato deseado que funde a unos 235-237º.

10

Ejemplo 6

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxiisopropilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina

15

Sustituyendo el 1-piperazinoetanol de la fase b del ejemplo 5 por 38 g de 1-piperazinoisopropanol y siguiendo, por otra parte, el procedimiento del ejemplo 5, se obtiene el diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxiisopropilpiperazino)propil]-2-trifluorometil-fenotiazina.

Ejemplo 7

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)propil]-8-metil-2-trifluorometilfenotiazina

20

Sustituyendo la 2-trifluorometilfenotiazina de la fase a del ejemplo 5 por 28,1 g de 8-metil-2-trifluorometilfenotiazina y siguiendo, por otra parte, el procedimiento del ejemplo 5, se obtiene el diclorhidrato de la 10-[3-(N⁴-hidroxietilpiperazino)-propil]-8-metil-2-trifluorometilfenotiazina.

25

Ejemplo 8

Diclorhidrato de 10-[3-(2,5-dimetil-4-hidroxietilpiperazino)



241788

propil]-2-trifluorometilfenotiazina

Sustituyendo el 1-piperazinoetanol de la fase b del ejemplo 5 por 42,1 g de 2,5 dimetil-1-piperazinoetanol y siguiendo por otra parte, el procedimiento del ejemplo 5, se obtiene el clorhidrato de la 10-[3-(2,5-dimetil-4-hidroxi-etilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina.

Ejemplo 9

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-acetoxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina.

A una solución de 7 g de 10-[3-(N⁴-hidroxi-etilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina en 80 ml de cloroformo seco se le añade gota a gota una solución de 1,4 g de cloruro de acetilo en 30 ml de cloroformo seco. La mezcla de reacción se agita y se mantiene aproximadamente a 0° por enfriamiento durante la adición. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos después de que se ha completado la adición del cloruro de acetilo y a continuación se añaden 8,2 ml de cloruro de hidrógeno 4N en éter. La sal precipitada se filtra, se lava con éter anhidro y se recristaliza de isopropanol dando unos 6,8 g de producto que funde a unos 233-235°.

Ejemplo 10

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-propioniloxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina

Sustituyendo el cloruro de acetilo en el procedimiento del ejemplo 9 por 1,6 g de cloruro de propionilo, se obtiene el diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-propioniloxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina.



Ejemplo 11

241788

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxi-etoxi-etil-piperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina.

(a) Preparación de N-hidroxi-etoxi-etil-piperazina:

5 A 23 g de sodio finamente dividido puesto en suspensión en
300 ml de xileno seco se le añaden lentamente con agitación ener-
gica 180 g de N-hidroxi-etil-piperazina. La mezcla de reacción se
calienta en baño de vapor hasta que cesa el desprendimiento de
hidrógeno y ha reaccionado todo el sodio. A esta solución se le
10 añaden entonces gota a gota, con agitación enérgica 81 g de 2-
cloroetanol. La mezcla se agita energicamente y la calefacción
se continua durante la adición del 2-cloroetanol y durante 2
horas después de completada la adición. La mezcla de reacción
se enfría a continuación, el cloruro sodico se separa por fil-
15 tración y el residuo, después de eliminar el xileno por desti-
lación, se destila fraccionadamente a presión reducida, produ-
ciendo la N-hidroxi-etoxi-etil-piperazina deseada.

(b) Preparación de 10-[3-(N⁴-hidroxi-etoxi-etil-piperazino)-propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

20 Una mezcla de 34,5 g de 10-(3-cloropropil)-2-trifluoro-
metilfenotiazina, 52 g de N-hidroxi-etoxi-etil-piperazina, 15 g
de yoduro sódico y 500 ml de metil-etil-cetona se refluyen
con agitación durante 8 horas. La metil-etil-cetona se eli-
mina por destilación a presión reducida y el residuo se pone
25 en suspensión en ácido clorhidrico diluido. La mezcla se fil-
tra para eliminar el material insoluble y el filtrado se lava
varias veces con eter. La solución ácida se satura a continua-

241788



ción con carbonato potásico sólido. La base liberada se extrae con éter, los extractos etéreos se combinan, se secan y se concentran. El residuo se destila a presión reducida dando lugar al producto deseado.

5 (c) Preparación del diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-hidroxietoxietilpiperazino)-propil]-2-trifluorometilfenotiazina:

Una solución de 9,5 g de 10-[3-(N⁴-hidroxietoxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina en 50 ml de acetonitrilo anhidro se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter. El diclorhidrato precipitado se filtra y se recristaliza de etanol absoluto dando el diclorhidrato deseado.

Ejemplo 12

Diclorhidrato de 10-[3-(N⁴-acetoxietoxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina

15 Una solución de 9,6 g de 10-[3-(N⁴-hidroxietoxietilpiperazino)propil]-2-trifluorometilfenotiazina en 150 ml de cloroformo seco se enfría a 0° y se le añade gota a gota, con agitación y enfriamiento, una solución de 1,6 g de cloruro de acetilo en 30 ml de cloroformo anhidro. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos después de completada la adición y a continuación se añade un exceso de cloruro de hidrógeno de éter. La sal precipitada se filtra, se lava completamente con éter anhidro y se recristaliza de isopropanol dando el producto deseado.

25 El invento puede llevarse a cabo en otras formas diversas dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada



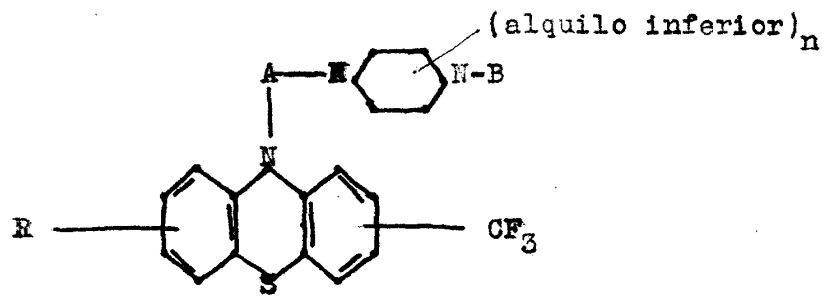
241788

en EE.UU. el 11 de Septiembre de 1.957, bajo el número 683.219, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

5 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.- Un procedimiento para la preparación de compuestos que tengan la fórmula general



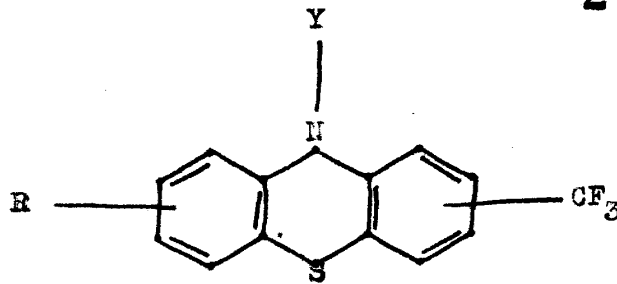
I

10 en la que A es un radical alquileo inferior; B es hidroxialquilo inferior, hidroxialcooxialquilo inferior, ester de los mismos o carbaloxi; R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; y n es cero, uno o dos; y sales no tóxicas de los mismos por adición de ácido, que comprende la interacción de un compuesto de fórmula general

15

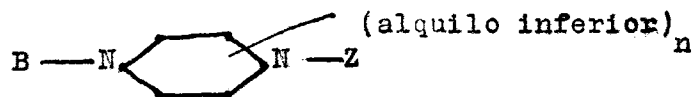
241788

20



----- II

en la que R tiene la significación antes definida e Y es hidrógeno, -halogenuro de alcanoilo inferior o halogenuro de alquileo inferior, con un compuesto de la fórmula general



III

5 en la que B y n tienen la significación antes indicada y Z es
 -halogenuro de alcanoilo inferior o halogenuro de alquileo inferior cuando Y en el compuesto II es hidrógeno, o en la que
 Z es hidrógeno cuando Y en el compuesto II es -halogenuro de
 alcanoilo inferior o halogenuro de alquileo inferior; y si Y
 ó Z pertenecen al grupo de -halogenuro de alcanoilo inferior,
 10 reducción del derivado de alcanoilo inferior resultante; y si
 se desea, tratamiento del compuesto de fórmula I con un ácido
 formando la sal del mismo por adición de ácido.

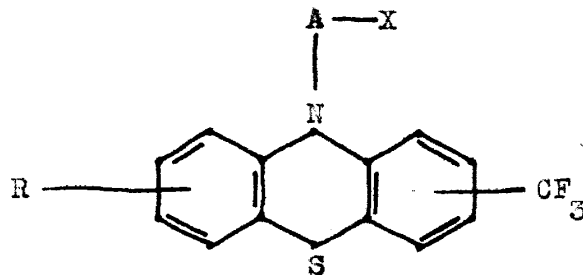
15 2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
 1, en el que el compuesto de fórmula I se trata con un agente
 oxidante.

3º.- Un procedimiento para la preparación del compuesto de

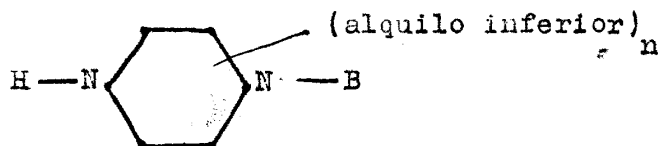
241788



fórmula I, que comprende la interacción de una fenotiazina de la fórmula



en la que A es un radical alquileo inferior y R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o trifluorometilo y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula



en la que B es hidroxi-alquilo inferior, hidroxi-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, esterés de los mismos, o carbaloxilo, y n es cero, uno o dos.

42.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la 10-halo(alquilo inferior)-trifluorometilfenotiazina se hace reaccionar con N⁴-carbo-(alcoxi inferior)-piperazina.

52.- El procedimiento de la reivindicación 3 en el que la 10-halo(alquilo inferior)trifluorometilfenotiazina se hace reaccionar con N⁴-hidroxi(alquilo inferior)piperazina.

62.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la 10-halo(alquilo inferior)trifluorometilfenotiazina se hace reaccionar con N⁴-hidroxi-(alcoxi inferior)(alquilo inferior) piperazina.

72.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las

241788



reivindicaciones 5 a 6 en el que la reacción se realiza en un disolvente orgánico, preferentemente en presencia de un yoduro metálico.

5 82.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico es metil-etil-cetona y el yoduro metálico es un yoduro alcalino.

83.- Un procedimiento para la preparación de compuestos farmacéuticos.

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

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

Madrid, 20 MAY. 1958

R.A.

Alberto de Elzaburu
F. de Elzaburu