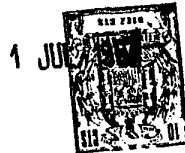


334.239

P.- 32.933

U.S. Patent 3.194.733
Case 254.459-S



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

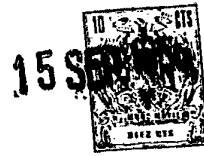
a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC., entidad norteamericana, establecida en 745 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE FENOTIAZINA"

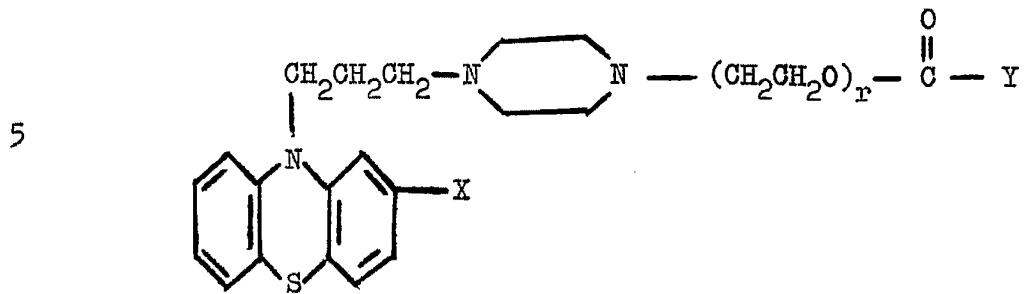
La presente invención se refiere a nuevos ésteres ácidos de fenotiazinas, que tienen propiedades terapéuticas valiosas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a métodos para su preparación.

5 Entre los compuestos terapéuticamente activos de la invención se incluyen las fenotiazinas de fórmula

23.6.67.



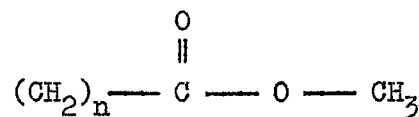
general:



(1)

10 donde r es 1 ó 2; X es hidrógeno, halógeno (preferiblemen
 te cloro), trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi in-
 ferior, alcanóilo inferior, alcoholmercapto inferior, tri-
 fluorometilmercapto y alcoholulfonilo inferior (preferi-
 blemente metilsulfonilo); e Y es alcoholo superior, alque-
 15 nilo superior, alquínilo superior, arilo, omega-carboalco-
 xi-(alcoholo superior) o difenil-(hidroximetilo). En los
 términos "alcoholo superior", "alquenilo superior" y "alquí-
 nilo superior", tal como aquí se emplean, se incluyen ra-
 dicales de cadena tanto rectilínea como ramificada, de
 20 más de 5 átomos de carbono.

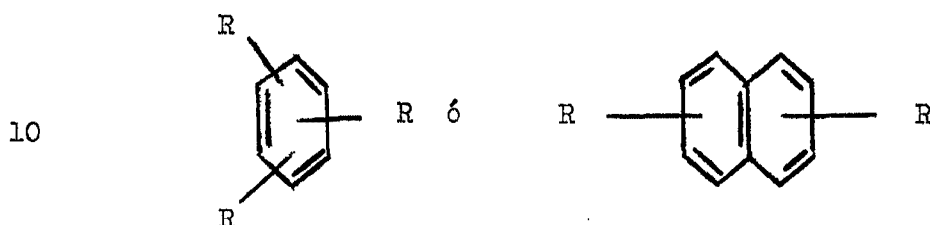
En el término "omega-carboalcoxi-(alcoholo su-
 perior)", tal como aquí se emplea, se incluyen los sustitú-
 yentes derivados de ácidos carboxílicos hidrocarbonados
 de más de 6 átomos de carbono, y pueden estar representados
 25 por la fórmula:



30 donde n es un entero positivo mayor que 6, y preferible-



mente es un entero positivo comprendido entre 7 y 12. En el término "arilo", tal como aquí se emplea, se incluyen los sustituyentes derivados de ácidos carboxílicos arílicos monocíclicos y bicíclicos, y que pueden estar sustituidos o no sustituidos, y que además pueden estar representados por las fórmulas:



15 donde cada R puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxilo inferior o halógeno (por ejemplo cloro o bromo), y R es preferiblemente hidrógeno, alcoholo inferior o alcoxilo inferior, y lo más preferiblemente R es hidrógeno o alcoholo inferior. Entre los ejemplos de ácidos carboxílicos arílicos que se pueden emplear se incluyen el ácido benzoico, o-toluico, 2,6-dimetilbenzoico, 2,6-dimetilnaftoico, o-bromobenzoico, o-clorobenzoico, 2,6-diclorobenzoico, ácido naftoico, ácido dimetilnaftoico, y otros ácidos similares.

25 Los compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que X es cloro o trifluorometilo, e Y es un radical alcoholo superior, alquenilo superior o alquínilo superior de 6 a 14 átomos de carbono, arilo sustituido con alcoholo inferior o con alcoxilo inferior, u omega-carboalcoxi-(alcoholo superior) de menos de 13 átomos de carbono. Son particularmente preferidos aquellos compues-

30

15 SEP 1953

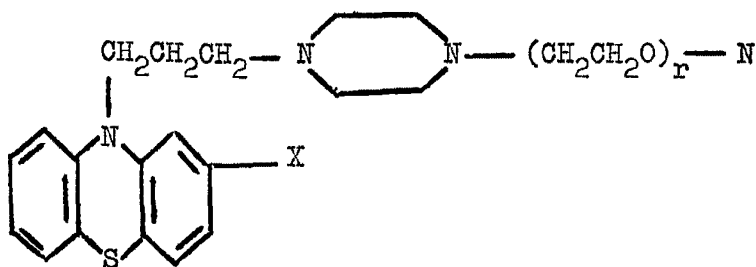
tos en los que X es trifluorometilo e Y es un radical alcohilo superior de 9 a 14 átomos de carbono.

5 Dado que los compuestos de la invención son especialmente adaptables para administración parenteral, como se discute más adelante de forma más completa, se administran preferiblemente en forma de sus ésteres libres.

10 Los compuestos de la invención son sustancias terapéuticamente activas que se pueden utilizar como agentes tranquilizadores (o ataráxicos). Estos compuestos se diferencian de los correspondientes derivados de éster de ácido alcanoico inferior, o derivados de hidroxilo libre, en que tienen una acción significativamente más prolongada cuando se administran por vía parenteral, y por tanto, cuando se inyectan subcutáneamente, por ejemplo, en un vehículo adecuado, proporcionan una droga tranquilizadora de acción prolongada.

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar interaccionando un compuesto de fórmula general:

20



25

(2)

30 donde X y r son tal como se han definido antes, con un haluro de ácido (preferiblemente cloruro de ácido) de fórmula YCO-haluro, donde Y es tal como se ha definido antes; efectuándose preferiblemente la reacción en un disolvente



orgánico de los reaccionantes, tal como cloroformo. Entre las fenotiazinas reaccionantes adecuadas se pueden mencionar: 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-fenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-halofenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-clorofenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilfenotiazina, 10- β -(2-hidroxi-
5 xialcohol)-piperazinopropil-7-2-halofenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietoxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilfenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-(alcoholo inferior)-fenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-metilfenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-(alcoholo inferior)-fenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-metoxifenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-(alcoholo inferior)-fenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-propionilfenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-(alcoholo inferior mercapto)-fenotiazinas tales como 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-metilmercaptofenotiazina, 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilmercaptofenotiazina, y 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-metilsulfonilfenotiazina.

25 Entre los haluros de ácido reaccionantes adecuados se pueden mencionar los cloruros de acilo de ácidos alcanoicos superiores, tales como ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido 2-etilheptanoico, ácido 2,2-dietilbutírico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico; los clo-
30



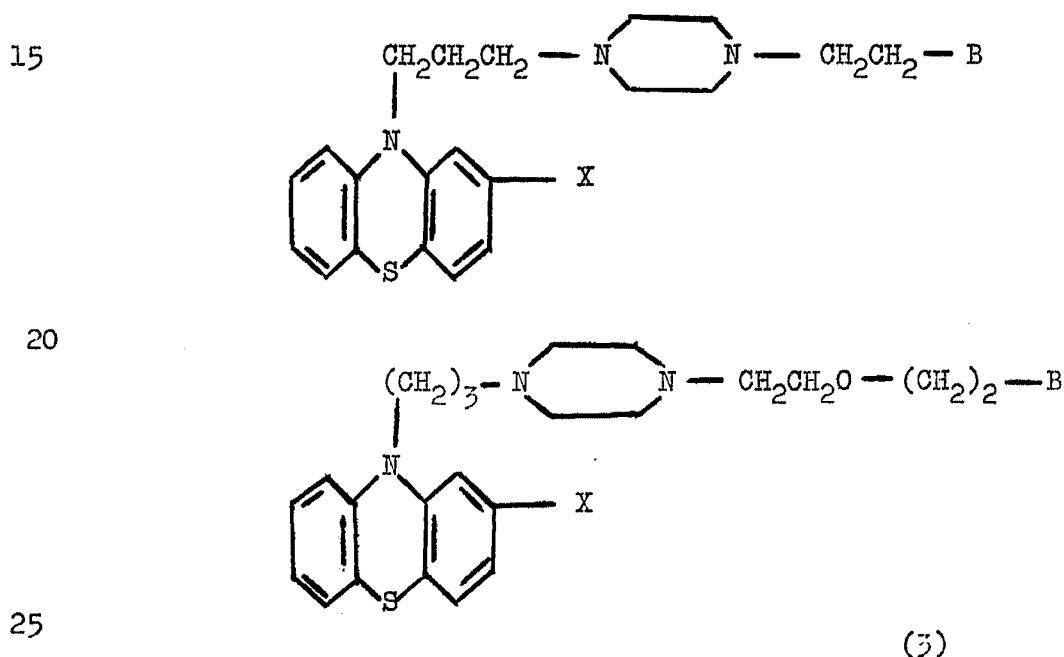
ruros de acilo de ácidos alquenoicos superiores, tales como ácido 2-heptenoico, ácido 2-nonenoico, ácido citronélico, ácido undecilénico y ácido oleico; los cloruros de acilo de los ácidos alquinoicos, tales como ácido heptenoico, ácido octenoico, ácido nonenoico, ácido decenoico, ácido dodecenoico, ácido tridecenoico y ácido octadecenoico; los cloruros de acilo de los ácidos alcadienoicos, tales como ácido heptadienoico, ácido octadienoico, ácido (alcohol)-octadienoico (por ejemplo ácido 7-metiloctadienoico) y ácido nonadienoico; los cloruros de acilo de los ácidos carboalcoxialcanoicos, tales como ácido carbometoxioctanoico, ácido carbometoxidecanoico y ácido carbometoxiundecanoico; los cloruros de acilo de los ácidos arilcarboxílicos, tales como ácido benzoico, ácido o-toluico, ácido dimetilbenzoico, ácido dimetilanísico, ácido o-bromobenzoico, ácido o-clorobenzoico, ácido naftoico, ácido dimetilnaftoico, ácido bencílico, y ácido diclorobenzoico; los cloruros de acilo de los ácidos carboalcoxialquenoicos, tales como ácido omega-carbometoxiundecilénico, ácido omega-carbometoxidodecilénico; y los cloruros de acilo de los ácidos carboalcoxialquinoicos, tales como ácido omega-carbometoxiundecilínico, ácido omega-carbometoxidodecilínico, y otros ácidos similares.

Todos los haluros de acilo antes descritos se pueden preparar calentando un ácido de fórmula $Y-COOH$, donde Y es tal como se ha definido antes, con 2 partes en peso de un haluro de tionilo, preferiblemente cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, solo o en presencia de un disolvente anhidro tal como cloroformo o benceno, bajo reflujo durante un período de aproximadamente 3 horas; con-



centrando para separar el exceso de haluro de tionilo (y cualquier disolvente presente); y luego destilando, para obtener el haluro de acilo resultante, Y-C-haluro, donde Y es tal como se há definido antes.

5 Además del anterior método general para preparar compuestos de fórmula (1), se puede emplear un método alternativo. En este método alternativo se emplean compuestos de fórmula (2) como materiales de partida, los cuales materiales de partida se hacen reaccionar primero con un
10 agente de halogenación, tal como cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, para producir compuestos de las fórmulas generales (3):



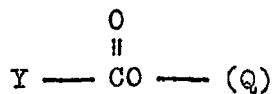
donde X es tal como se ha definido antes, y B es halógeno, los cuales son también compuestos nuevos de la invención.

30 Los compuestos de fórmula (3) se hacen reac-

15 SEP.



cionar después con una sal de metal alcalino adecuada de los ácidos carboxílicos de fórmula:



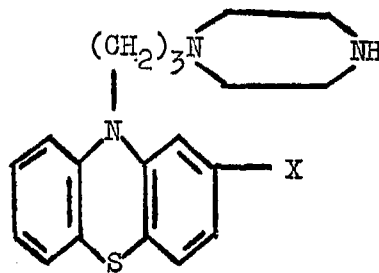
5

donde Q es un metal alcalino (por ejemplo Na, K, etc.) e Y es tal como se ha definido antes, produciendo respectivamente los nuevos productos finales de fórmula (1).

Otro método alternativo para obtener los compuestos de la invención implica la reacción del compuesto de fórmula (4):

10

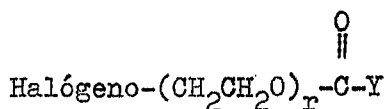
15



(4)

donde X es tal como se ha definido antes, con un acilato de haloetilo o un acilato de haloetoxietilo. Los acilatos de haloetilo y acilatos de haloetoxietilo se pueden obtener haciendo reaccionar haloetanol (por ejemplo bromoetanol o cloroetanol) o haloetoxietanol (por ejemplo 2-cloroetoxietanol o bromoetoxietanol) con un ácido adecuado, tal como un ácido alcanoico, ácido alquenoico, ácido alquinoico, ácido carboalcoxialcanoico, ácidos carboxílicos arílicos monocíclicos o bicíclicos, y otros ácidos similares, para producir acilatos de haloetilo y acilatos de haloetoxietilo de fórmula:

30



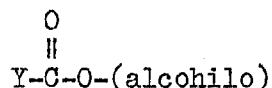
donde Y y r son tal como se han definido antes.

5 Otro método alternativo adecuado para preparar los compuestos de la invención implica la reacción de un compuesto de fórmula (2) con un compuesto que tiene la fórmula:



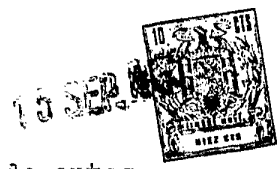
donde Y es tal como se ha definido antes, en presencia de una cantidad de trazas de catalizador de metóxido sódico, para producir compuestos de fórmula (1).

15 Los compuestos de fórmula:



20 se pueden preparar esterificando un ácido adecuado de fórmula Y-COOH, donde Y es tal como se ha definido antes, con un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido sulfúrico o clorhídrico, o con un agente de alcohilación tal
25 como diazometano o diazoetano, produciendo compuestos de fórmula:





donde Y es tal como se ha definido antes.

5 Para preparar las composiciones preferidas de la invención, los compuestos de la invención, en forma de sus ésteres básicos libres, se disuelven o suspenden en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Para una acción prolongada, los compuestos se formulan en un aceite tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerina con ácidos grasos de cadena 10 larga, y mezclas de estos y otros aceites; estando el compuesto presente preferiblemente en tal concentración que dé entre aproximadamente 20 y aproximadamente 300 mg del compuesto por mililitro. La vía preferible de administración de estas formulaciones es la subcutánea.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención (todas las temperaturas están en grados centígrados).

Ejemplo 1.- Cloruro de ácido de cloruro heptanoico

20 30 g de ácido heptanoico y 60 g de cloruro de tionilo se mezclan, se mantienen a temperatura ambiente durante 1 hora, se tratan a reflujo durante 3 horas, se concentran hasta que están exentos de cloruro de tionilo, y el residuo se destila, dando el cloruro de ácido del ácido heptanoico.

25 Análogamente, siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de tionilo por una cantidad equivalente de bromuro de tionilo, se obtiene el bromuro de ácido del ácido heptanoico.

30 Ejemplo 2.- Ester del ácido heptanoico con 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-2-trifluorometilfenotiazina.



(a) Preparación del diclorhidrato hemihidratado del éster del ácido heptanoico con 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilfenotiazina.- A una solución agitada de 30,6 g de 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilfenotiazina en 300 ml de cloroformo seco se añaden, gota a gota, 11,9 g de cloruro de heptanoilo en 50 ml de cloroformo seco. Después se agita y calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas, se enfría, y se agita con ácido clorhídrico acuoso al 5%. La solución en cloroformo seco se concentra hasta aproximadamente 50 ml, se enfría y se diluye con aproximadamente 450 ml de éter anhidro. A esta solución enfriada se añaden aproximadamente 10 ml de cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido cristalino que se separa se hierve durante aproximadamente 5 min con 200 ml de benceno. El sólido se disuelve primero, y luego cristaliza de la mezcla hirviente. Se filtra la mezcla enfriada, y el sólido se recristaliza con metiletilcetona, dando aproximadamente 19,6 g del producto; p.f., aproximadamente 184 - 185°C (desc.).

(b) Preparación del éster de ácido heptanoico con 10- β -(2-hidroxietil)-piperazinopropil-7-2-trifluorometilfenotiazina.- Una mezcla, enfriada con hielo, del diclorhidrato obtenido en la operación (a), 500 ml de solución acuosa de carbonato potásico al 5%, y 1000 ml de éter, se agita hasta que ha reaccionado todo el sólido. La capa de éter se separa, se seca y se concentra, dando aproximadamente 18,0 g de producto, en forma de aceite viscoso amarillo claro; $n_D^{24} = 1,5485$.

Análogamente, sustituyendo el cloruro de hep-

15 SEP 1952

tanoílo de la operación (a) del Ejemplo 2 por una cantidad equivalente de los siguientes cloruros de acilo, y siguiendo el método de las operaciones (a) y (b), se obtiene el éster indicado:

	Cloruro de acilo	Ester
5	Cloruro de octanoílo	Octanoico
	Cloruro de lauroílo	Láurico
	Cloruro de estearoílo	Esteárico
	Cloruro de 2-heptenoílo	2-heptenoato
10	Cloruro de 2-nonenoílo	2-nonenoato
	Cloruro de citroneloílo	citronélico
	Cloruro de undecilenoílo	Undecilénico
	Cloruro de heptadienoílo	Heptadiénico
	Cloruro de heptinoílo	Heptinoico
15	Cloruro de docecinoílo	Dodecinoico
	Cloruro de benzoílo	Benzoico
	Cloruro de naftoílo	Naftoico
	Cloruro de carbometoxiundecilenoílo	Carbometoxiundecilénico
20	Cloruro de carbometoxiundecanoílo	Carbometoxiundecanoico
	Cloruro de carbometoxiundecilinoílo	Carbometoxiundecilínico

Análogamente, siguiendo el método indicado en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietil)-piperazinopropil- $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina por una cantidad equivalente de 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietoxietil)-piperazinopropil- $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina, se produce el éster del ácido heptanoico con 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietoxietil)-piperazinopropil- $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina.



Ejemplo 3.- Ester del ácido 2,2-dietilbutírico con 10- $\sqrt{3}$ -
(2-hidroxietil)-piperazinopropil $\sqrt{7}$ -2-trifluoro
metilfenotiazina

A 89,3 g de 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietil)-piperazino
propil $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina en 1 litro de cloro-
5 formo seco se añaden, gota a gota, 33,8 g de cloruro de
2,2-dietilbutiroilo en 100 ml de cloroformo seco. Luego
se trata la mezcla a reflujo durante 2 horas, y se concen-
tra hasta que esté exenta de cloroformo. El aceite resi-
dual se añade a una suspensión de 40 g de bicarbonato só-
10 dico en 400 ml de agua de hielo y 500 ml de éter. La mez-
cla se agita cuidadosamente hasta que no tiene lugar más
desprendimiento de dióxido de carbono, se separa la capa
de éter, se seca y se concentra, dando éster del ácido
2,2-dietilbutírico con 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidroxietil)-piperazino-
15 propil $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina, en forma de aceite
amarillo claro.

Ejemplo 4.- Ester del ácido 2,2-dietilbutírico con 10- $\sqrt{3}$ -
(2-hidroxietil)-piperazinopropil $\sqrt{7}$ -2-trifluoro
metilfenotiazina, sal con 2 moles de ácido ma-
leico.

20 Se disuelven 11,6 g del producto obtenido en
el Ejemplo 2 en 50 ml de cloroformo seco, se enfría la so-
lución, y se añade gota a gota una solución saturada de
4,64 g de ácido maleico en acetona seca. El sólido preci-
pitado se filtra y recristaliza con acetona seca, dando
25 el éster del ácido 2,2-dietilbutírico con 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidro-
xietil)-piperazinopropil $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfenotiazina,
sal con 2 moles de ácido maleico, que tiene un punto de
fusión de aproximadamente 167-168°C.

Ejemplo 5.- Ester de ácido esteárico con 10- $\sqrt{3}$ -(2-hidro-
xietil)-piperazinopropil $\sqrt{7}$ -2-trifluorometilfe-
notiazina

30



Siguiendo el método expuesto en el Ejemplo 3, pero sustituyendo el cloruro de 2,2-dietilbutiroilo por 57,5 g de cloruro de estearoilo, se produce el éster de ácidoesteárico con 10- \surd 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina, primero en forma de aceite amarillo claro que más tarde cristaliza espontáneamente formando un sólido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 33-34°C.

10 Ejemplo 6.- Diclorhidrato del éster de ácido esteárico con 10- \surd 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina

Se disuelven 14,1 g del producto del Ejemplo 5 en 50 ml de cloroformo seco, se enfría la solución, y se añaden, gota a gota y con agitación, 40 ml de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter anhidro. La solución transparente que se forma se evapora hasta liberarla de disolvente, y se induce la granulación del aceite residual. El sólido se recrystaliza con acetona-éter anhidros, produciendo el diclorhidrato del éster de ácido esteárico con 10- \surd 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 80-81°C.

25 Ejemplo 7.- Ester de ácido 10-undecenoico con 10- \surd 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina

Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 3, pero sustituyendo el cloruro de 2,2-dietilbutiroilo por 41,5 g de cloruro de 10-undecenoilo, se produce el éster de ácido 10-undecenoico con 10- \surd 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina, en forma de



aceite amarillo claro. El tratamiento de 12,4 g de este material según el método indicado en el Ejemplo 6, produce la sal diclorhidrato del éster de ácido 10-undecenoico con 10- \square 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 153-155°C.

Ejemplo 8.- Ester de ácido decanoico con 10- \square 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina

10 Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 3, pero sustituyendo el cloruro de 2,2-dietilbutiroilo por 39,3 g de cloruro de decanoilo, se obtiene el éster de ácido decanoico con 10- \square 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina, en forma de aceite amarillo claro. El tratamiento de 12,1 g de este material según los métodos indicados en el Ejemplo 6 produce la sal diclorhidrato del éster de ácido 10-decanoico con 10- \square 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina, que tiene un punto de fusión de 175-176°C aproximadamente.

Ejemplo 9.- 10- \square 3-(2-cloroetil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina

Se añaden 7,1 g de cloruro de tionilo a 21,9 g de 10- \square 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometilfenotiazina en 250 ml de benceno seco. La mezcla se mantiene durante la noche, se calienta durante 3 horas a reflujo, se enfría y se trata con exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido precipitado se filtra y recristaliza con etanol absoluto-éter anhidro, dando 18,4 g 10- \square 3-(2-cloroetil)-piperazinopropil \square -2-trifluorometil-



fenotiazina, en forma del diclorhidrato; p.f., 224-225°C (desc.).

5 Siguiendo el método del Ejemplo 9, pero sustituyendo el cloruro de tionilo por una cantidad equivalente de bromuro de tionilo, se produce 10- \sphericalangle 3-(2-bromoetil) piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina.

10 Análogamente, siguiendo el método del Ejemplo 9, pero sustituyendo la 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina por una cantidad equivalente de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietoxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina, se produce 10- \sphericalangle 3-(2-cloroetoxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina.

15 Ejemplo 10.- Ester de ácido 2,6-dimetil-p-anísico con 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina

20 Se añaden 4,38 g de 10- \sphericalangle 3-(2-cloroetil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina a 2,7 g de 2,6-dimetil-p-anisoato potásico en 25 ml de N,N-dimetilformamida, se agita la mezcla, y se calienta durante 5 horas a 100°C, se enfría, se diluye con agua, y se ajusta el pH a 10 con solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. La mezcla se somete a extracción con éter, y los extractos en éter se secan y concentran, produciendo el éster de 25 ácido 2,6-dimetil-p-anísico con 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina. Este producto, en 50 ml de éter anhidro, se hace reaccionar luego con 1,5 g de ácido maleico en 10 ml de acetona seca, y el producto precipitado resultante se filtra, produciendo la 30 sal de ácido dimaleico del éster de ácido 2,6-dimetil-p-



-anísico con 10- γ -(2-hidroxietyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina, que tiene un p.f. de aproximadamente 160-161°C.

5 Siguiendo el método indicado en el Ejemplo 10, pero sustituyendo la 10- γ -(2-cloroetyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina por una cantidad equivalente de 10- γ -(2-cloroetoxyetyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina, se produce el éster de ácido 2,6-dimetil-p-anísico con 10- γ -(2-hidroxietoxyetyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina.

10 Análogamente, siguiendo el método indicado en el Ejemplo 10, pero sustituyendo el 2,6-dimetil-p-anisoato potásico por cantidades equivalentes de heptanoato sódico, naftoato potásico, benzilato potásico, heptinoato sódico, 15 2-heptenoato potásico, 8-carbometoxyoctanoato sódico, 2,6-dimetilbenzoato potásico, 2,6-diclorobenzoato sódico, o-bromobenzoato potásico y o-clorobenzoato potásico, se produce respectivamente el éster de ácido heptanoico, ácido naftoico, ácido bencílico, ácido heptinoico, ácido heptenoico, ácido 8-carbometoxyoctanoico, ácido 2,6-dimetilbenzoico, ácido 2,6-diclorobenzoico, ácido o-bromobenzoico, y ácido o-clorobenzoico, con 10- γ -(2-hidroxietyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina.

25 Ejemplo 11.- Ester de 10- γ -(2-hidroxietyl)-piperazinopropil- γ -2-trifluorometilfenotiazina con ácido heptanoico.

30 Una mezcla de 3,93 g de 10- γ -(1-piperazinil)-propil- γ -2-(trifluorometil)-fenotiazina, 2,0 g de heptanoato de 2-bromoetilo (el heptanoato de beta-bromoetilo se prepara fácilmente por reacción de cloruro de heptanoí



éster de ácido 8-carbometoxioctanoico con 10- γ -(2-hidroxi-
xietil)-piperazinopropil γ -2-trifluorometilfenotiazina,
en forma de aceite amarillo claro. El tratamiento de 12,4
g de este producto según el método indicado en el Ejemplo
5 3 proporciona la sal dimaleico del éster de ácido 8-carbo-
metoxioctanoico con 10- γ -(2-hidroxi-
xietil)-piperazinopropil γ -2-trifluorometilfenotiazina, que tiene un p.f. de
aproximadamente 157-158°C (desc.).

Análogamente, siguiendo el método del Ejemplo
10 9, pero sustituyendo el cloruro de 8-carbometoxioctanoilo
por una cantidad equivalente de cloruro de 10-carbometoxi-
decanoilo y cloruro de 11-carbometoxiundecanoilo, se ob-
tiene el respectivo éster de ácido 10-carbometoxidecanoico
y ácido 11-carbometoxiundecanoico con 10- γ -(2-hidro-
15 xietil)-piperazinopropil γ -2-trifluorometilfenotiazina.

Ejemplo 13.- Preparación del ácido 11-carbometoxiundecilé-
nico

(a) Se calienta a reflujo durante 6 horas una
mezcla de 68,4 g de ácido dodeciléndioico, 500 ml de meta-
20 nol y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, y luego se
concentra en baño de vapor de agua. El aceite residual se
enfria en hielo, se diluye con 250 g de hielo, y se some-
te a extracción con éter. Se lavan los extractos en éter,
y se añade solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
25 seca, se concentra, y se destila el residuo, dando dodeci-
léndioato de dimetilo.

(b) A 25,6 g del producto de (a), en 250 ml
de metanol, se añade, gota a gota y con agitación, una so-
lución de 6,6 g de hidróxido potásico al 85% en 100 ml de
30 metanol, a temperatura ambiente. Después se agita y se



trata a reflujo la mezcla durante 1 hora, y luego se concentra en un baño de vapor de agua. Se enfría el residuo, se disuelve en 100 ml de agua de hielo, y se añade un ligero exceso de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se filtra el sólido precipitado, dando ácido 11-carbometoxiundecilénico.

De forma similar, pero partiendo de ácido dodecinodioico, se obtiene ácido 11-carbometoxiundecilínico.

Ejemplo 14.- Ester de 10- β -(2-hidroxietyl)-piperazino-propil- γ -2-trifluorometilfenotiazina con ácido estearico

Una mezcla de 4,37 g de 10- β -(2-hidroxietyl)-piperazino-propil- γ -2-trifluorometilfenotiazina, 2,98 g de estearato de metilo y 10 mg de metóxido sódico anhidro se calienta mediante un baño de aceite mantenido a 100°C. El metanol se separa por destilación a medida que se forma, y la reacción se completa en aproximadamente 3 horas. La mezcla enfriada se disuelve en 100 ml de éter, y la solución en éter se lava con 3 porciones de 10 ml de agua fría. La solución en éter seco se concentra hasta sequedad, dando el éster de 10- β -(2-hidroxietyl) piperazino-propil- γ -2-trifluorometilfenotiazina con ácido estearico, en forma de aceite amarillo claro. Cuando se añade un germen cristalino del material obtenido en el Ejemplo 6, este producto cristaliza también, formando un sólido; p. f., aproximadamente 33-34°C.

Análogamente, siguiendo el método indicado en el Ejemplo 14, pero sustituyendo el estearato de metilo por cantidades equivalentes de benzoato de metilo, heptinoato de metilo, heptenoato de metilo y heptanoato

1532



de metilo, se obtienen respectivamente los estereros de ácido benzoico, ácido heptinoico, ácido heptenoico y ácido heptanoico con 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina.

5

Ejemplo 15.- Ester de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina con ácido bencílico.

(a) A 4,37 g de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina en 50 ml de cloroformo se añaden 2,65 g de cloruro de 2,2-bis-fenil-2-cloroacetilo en 25 ml de cloroformo. La mezcla se trata a reflujo durante 24 horas, y se concentra, dando el éster de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina con ácido 2,2-bis-fenil-2-cloroacético, en forma de aceite amarillo claro.

(b) El producto de (a), en 50 ml de éter, 250 ml de agua y 0,84 g de bicarbonato sódico, se agita y calienta a 35°C durante 1 hora. La capa de éter se separa, se seca y se concentra, dando el éster de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina con ácido bencílico.

Análogamente, siguiendo los métodos indicados en el Ejemplo 15, pero sustituyendo la 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina por 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyloxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina, se produce el éster de 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietyloxietyl)-piperazinopropil 7-2-trifluorometilfenotiazina con ácido bencílico.

Ejemplo 16.- Formulación parenteral A

Se disuelven en 1000 ml de aceite de sésamo,



calida U.S.P., 50 g del éster de ácido heptanoico con
10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-trifluorome-
tilfenotiazina, obtenido como en el Ejemplo 2. La solu-
ción se filtra de forma estéril, y se envasa asépticamente
5 para administración parenteral.

Ejemplo 17.- Formulación parenteral B

Una suspensión de 56 g de éster micronizado
de ácido heptanoico con 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazino
10 propil \sphericalangle -2-trifluorometilfenotiazina, preparado como en
el Ejemplo 2, y 0,36 g de lecitina N.F., 0,18 g de Tween
80 y 1,68 g de monoestearato de aluminio (purificado), di-
luida hasta 1000 ml con aceite de sésamo, se prepara bajo
condiciones estériles y se envasa asépticamente para admi-
15 nistración parenteral.

Ejemplo 18.- Formulación parenteral C

Una solución de 50 g del éster de ácido hepta-
noico con 10- \sphericalangle 3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil \sphericalangle -2-tri-
20 fluorometilfenotiazina, 1,5 g de monoestearato de alumi-
nio (purificado) diluida hasta 1000 ml con aceite de sésa-
mo U.S.P., se filtra de forma estéril y se envasa asépti-
camente para administración parenteral.

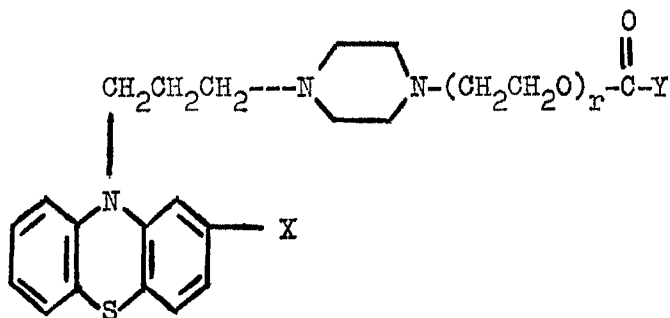
La invención puede presentar otras diversas
25 realizaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones
adjuntas.



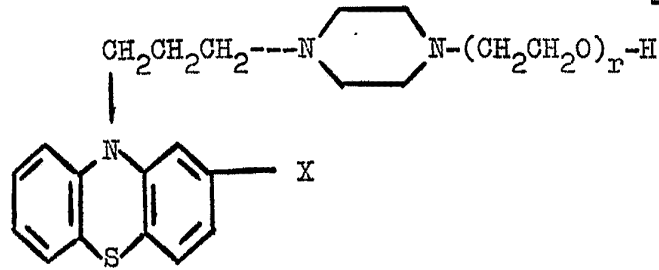
N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

- 5 1.- Un procedimiento para preparar compuestos de fenotiazina de la fórmula general



- 10 en la que r es un número entero positivo de 1 a 2, X representa un grupo hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, alcoholmercapto inferior, trifluorometilmercapto o alcohol sulfonilo inferior; e Y representa un grupo alcoholo superior, alqueno superior, alquino superior, arilo, omega-carboalcoxi (alcoholo superior) o difenil(hidroximetilo), caracterizado por hacer reaccionar entre sí un compuesto de
- 15 la fórmula



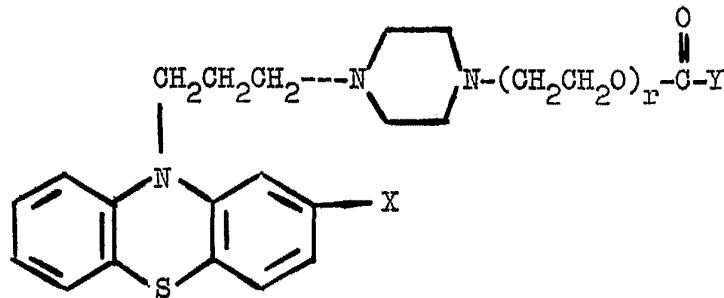
en la que X y r son como se ha descrito anteriormente, y un haluro de acilo de la fórmula: haluro de YCO, en la que Y es como se ha descrito anteriormente.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro de acilo es cloruro de heptanoilo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el material inicial es 10- $\overline{\text{[3-(2-hidroxyetil)-piperazinopropil]}}$ -2-trifluorometilfenotiazina.

10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro de acilo es cloruro de decanoilo.

5.- Un procedimiento para preparar compuestos de fenotiazina de la fórmula general



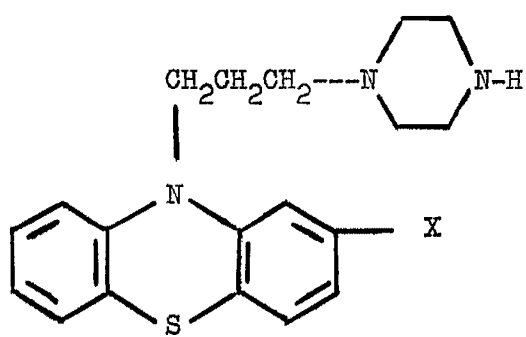
en la que r es un número entero positivo de 1 a 2, X representa un grupo hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior,

15
23.6.67.

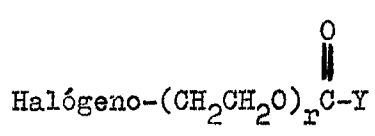


alcoholmercapto inferior, trifluorometilmercapto o alcoholisulfonilo inferior; e Y representa un grupo alcohol superior, alqueno superior, alquino superior, arilo, omega-carboalcoxi (alcohol superior) o difenil(hidroximetilo), caracterizado por hacer reaccionar entre sí

5 un compuesto de la fórmula



en la que X es como se ha descrito anteriormente, y un acilato de haloetilo de la fórmula



en la que Y y r son como se ha descrito anteriormente.

10

6.- Un procedimiento para preparar compuestos de fenotiazina.

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

23.6.67.



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

Madrid,

10 JUL 1967

P. A.

Alberto de Euzkadi
Alberto de Euzkadi
For. Econ.

G.D.S.
23.6.67.