

PATENTE DE INVENCION

Case 2090/I.

321585



321585

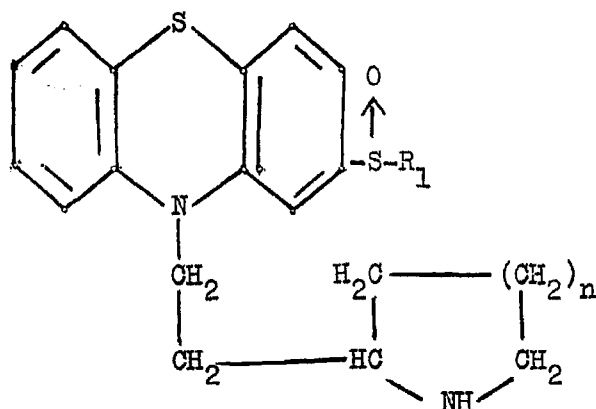
Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados de
fenotiacina".

Solicitante: S A N D O Z, A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con
nuevos derivados de fenotiacina y con un procedi-
miento para su producción.

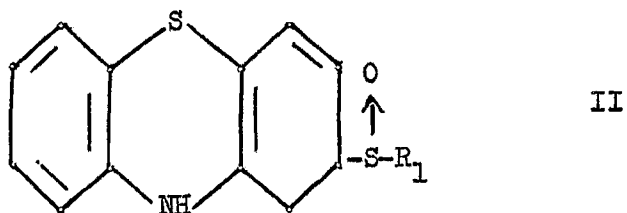
5. La presente invención proporciona com-
puestos de fórmula general I,



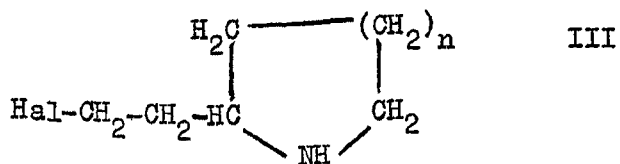
en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y n significa 1 ó 2.

5. La presente invención proporciona además el procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I:

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



10. en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,



321585 1



-3-

en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, y n tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un álcali.

- Se calienta hasta ebullición durante corto tiempo una solución de un compuesto de fórmula general II en un disolvente orgánico apropiado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, después de la adición de una amida de metal álcali, por ejemplo amida sódica, o un hidróxido de metal álcali, por ejemplo hidróxido sódico, y a continuación se añade un compuesto de fórmula general III que ha sido preferentemente disuelto en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Después de un período de reacción de varias horas a una temperatura elevada se enfría la mezcla de la reacción, se lava con agua y se aísla el compuesto resultante de fórmula I de la mezcla de la reacción y se purifica, por ejemplo mediante cristalización, cromatografía y/o formación de sales.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

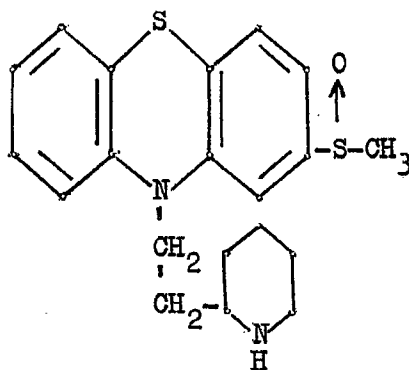
Los compuestos de fórmula I forman sales cristalinas con ácidos inorgánicos u orgánicos; los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico, metanosulfónico, bencenosulfónico y naftaleno-1,5-disulfónico.

- 25.
- 30.
- Los compuestos de fórmula general I son antideprimentes y exhiben las propiedades características de los antideprimentes, por ejemplo

- un antagonismo hacia la tetrabenacina, una potenciación de los efectos adrenérgicos y de la fiebre producida por el 5-hidroxi-triptófano y efectos anticolinérgicos centrales y anticatalépticos. Por esta razón y debido al hecho de que no exhiben efecto sedativo o neuroléptico, el uso de los compuestos de fórmula general I está indicado en el tratamiento de diversos desórdenes psíquicos, especialmente condiciones de depresión, neurosis y enfermedades psicósomáticas.

Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 50 a 500 mg.

- En las siguientes Tablas comparativas se comparan las diferencias farmacológicas cuantitativas en los efectos de un compuesto del invento, es decir la 3-metilsulfinil-10[2-(piperidil-2)-etil-1]-fenotiacina de fórmula VI,



VI

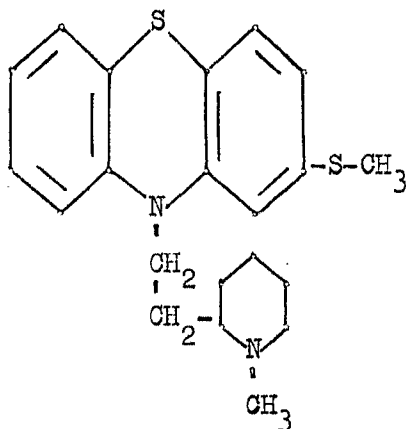
con aquellas de la Tioridacina (Melleril) de fórmula VII,

321585

10

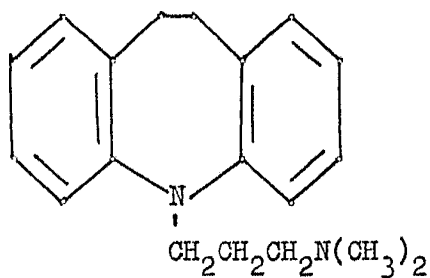


-5-



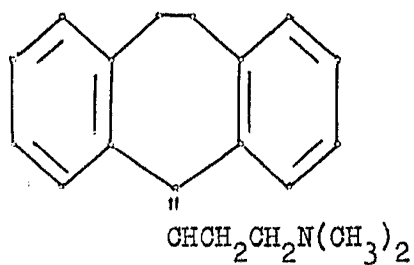
VII

Imipramina (Tofranil) de fórmula VIII,



VIII

y Amitriptilina de fórmula IX.



IX

En las Tablas siguientes se indican los valores para las bases libres.

5.

A. TOXICOLOGIA.

(1) Toxicidad aguda.

Los ensayos efectuados con cuatro especies de animales dieron los siguientes valores

321585



-6-

para la DL₅₀; el compuesto VI se usa en forma del besilato (bencenosulfonato para estos ensayos.

Tabla 1
Toxicidad aguda

Compuesto	DL ₅₀ mg/kg							
	Ratones		Ratas		Conejos		Perros	
to.	oral	i.v.	oral	i.v.	oral	i.v.	oral	iv.
VI	670	54	1100	28	850	28	>500	40
VII	350	48	960	49	1090	24	>500	
VIII	400	35	625	22	850	18		

5. Una evaluación completa indica que el compuesto de fórmula VI tiene la misma toxicidad como el compuesto de fórmula VII en los ratones, las ratas, los conejos y los perros. El compuesto de fórmula VI es ligeramente mejor tolerado por los ratones, las ratas y los conejos que el compuesto de fórmula VIII.

(2) Toxicidad sub-aguda.

a) Ratas.

15. Se administra el compuesto de fórmula VI en cantidades graduadas con la comida a 3 grupos de 20 ratas cada uno (10 machos y 10 hembras) en el transcurso de 4 semanas. Para los fines de control se dejan 20 animales sin tratamiento. En la tabla 2 se dan las observaciones hechas en el transcurso

321585



-7-

- del ensayo. Las ratas toleran 21 mg/kg diarios durante 4 semanas sin la aparición de síntoma alguno. En la cuarta semana del ensayo 61 mg/kg diarios producen una ligera excitación y una pequeña reducción en el aumento de peso. 232 mg/kg diarios producen claros síntomas de intoxicación y la muerte de un animal en la cuarta semana del ensayo. Las pruebas clínicas de laboratorio (prueba de sangre y de urina) no indicaron condición patológica alguna en cualquiera de los tres grupos.
- 5.
- 10.

b) Perros.

- El compuesto VI se ensaya en perros en la forma de cápsulas de gelatina, usándose 3 grupos de 4 animales cada uno (2 machos y 2 hembras), con dosis graduadas durante 4 semanas, con lo cual se deja un grupo de animales sin tratamiento para los fines de control. En la Tabla 3 se dan las observaciones hechas en el transcurso del ensayo.
- 15.

- Todos los perros toleran una dosis diaria de 15 mg/kg sin síntoma alguno. 45 mg/kg al día producen primero un ligero amodorramiento el que se desvanece después de 14 días, vómitos irregulares y en el caso de 2 animales una fuerte diarrea. Las pruebas clínicas de laboratorio (prueba de sangre y de urina) indican una condición normal. La dosis mayor de 135 mg/kg al día produce claros síntomas de intoxicación. Todos los animales muestran amodorramiento, ataxia y temblor muscular, acompañados de vómitos irregulares y diarrea, la que a veces es sanguinolenta.
- 20.
- 25.
- 30.

321585

-8-

10



Tabla 2

Toxicidad sub-aguda (ratas)

Cantidad de compuesto ingerida al día como promedio	21 mg/kg al día	61 mg/kg al día	232 mg/kg al día
Mortalidad	0/20	0/20	1/20
Síntomas	ninguno	Ligera excitación en la cuarta semana	Ligera excitación y nerviosidad en todo el transcurso del ensayo
Aumento del peso	normal	Ligera reducción en el aumento de peso	Fuerte reducción en el aumento de peso y pérdida de peso
Ingestión de alimentos	normal	Disminución moderada en los animales machos	Disminución en los animales machos.
Hematología	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos
Química clínica	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos
Análisis de urina	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos

321585



-9-

T a b l a 3

Toxicidad sub-aguda (perros)

Cantidad de compuesto ingerida al día como promedio	15 mg/kg al día	45 mg/kg al día	135 mg/kg al día
Mortalidad	0/4	0/4	2/4
Síntomas	ninguno	Ligero amodorramiento, vómitos que se presentan irregularmente, en el caso de 2 animales fuerte diarrea	Amodorramiento, ataxia y temblor muscular, vómitos que se presentan irregularmente, diarrea (en algunos casos con sangre)
Aumento del peso	Normal	normal	pérdida de peso
Ingestión de alimentos	normal	normal	Fuerte disminución en la ingestión de alimentos
Hematología	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos
Química clínica	resultados negativos	resultados negativos	Un animal con valor final SGPT claramente alto y dos animales con alto valor de fosfatasa
Análisis de urina	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos

B. FARMACODINAMIA.(1) Efectos sedativo-neurolepticos.

El compuesto de fórmula VI se usa en la forma del tartrato para estos ensayos.

5.

a) Ratones.Potenciación de la narcosis.

- 20 mg/kg de tiopental aplicados intravenosamente tienen un ligero efecto narcótico en los ratones (posición de costado), que dura un promedio de 0,7 minutos. Se considera que ha tenido lugar la potenciación de la narcosis cuando se prolonga el sueño durante más de dos minutos mediante el tratamiento previo con el compuesto sometido a ensayo. La DE_{50} es la dosis del compuesto sometido a ensayo que refuerza el efecto narcótico de 20 mg/kg de tiopental i.v. en el 50 % de los animales.

T a b l a 4

Potenciación de la narcosis (ratones)

Compuesto	DE_{50} mg/kg s.c.
VI	53.0
VII	3.8
VIII	33.5

20.

Reducción de la movilidad.

- La movilidad total de los ratones es determinada por el número de interrupciones de los rayos de luz en una jaula atravesada por dos rayos de

25.

321585



-11-

5. luz. Un efecto sedante se manifiesta de un lado por una inhibición de la movilidad espontánea, para lo cual se colocan los ratones durante 10 minutos en la jaula 60 minutos después de la aplicación subcutánea del compuesto, y de otro lado por una inhibición de la actividad de los ratones que ha sido aumentada artificialmente por la aplicación subcutánea de 2 mg/kg de d-amfetamina 15 minutos antes de colocar los ratones en la jaula. La DE_{50} es la dosis que reduce en un 50% la movilidad espontánea y la movilidad aumentada por la amfetamina.
- 10.

T a b l a 5

Reducción de la movilidad (ratones)

Compuesto	DE_{50} mg/kg s. c.	
	espontánea	después de la amfetamina
15. VI	22.5	22.0
VII	3.4	0.7
VIII	64.0	68.0

20. El efecto sedante del compuesto de fórmula VI en los ratones es considerablemente menor que aquél del compuesto de fórmula VII. En comparación con el compuesto de fórmula VIII el compuesto de fórmula VI tiene un efecto sedante algo más fuerte.

b) Ratas.

25. Inhibición de la reacción de fuga condicionada.

A las ratas se les enseña a treparse so-



- bre una barra colocada en el centro de su jaula oyen el sonido de una señal de alarma emitida como advertencia de un doloroso estímulo en la forma de un choque eléctrico que vá a ser aplicado a través del piso enrejado de la jaula. Los animales adiestrados saltan sobre la barra (reacción de fuga condicionada) tan pronto como oyen la señal de alarma (estímulo condicionado), mientras que los animales no adiestrados no reaccionan al oír la señal de alarma, sino que tratan de huir (reacción no condicionada) solo después de recibir el choque eléctrico (estímulo no condicionado). Por medio de la aplicación de dosis de neurolépticos que no son suficientes para influir sobre las reacciones no condicionadas, es posible determinar su efecto sedante midiendo el efecto de inhibición sobre las reacciones condicionadas. Esto quiere decir que un animal adiestrado, con tratamiento previo, no reacciona al oír la señal de alarma, aunque el animal reacciona inmediatamente al sentir el estímulo eléctrico.
20. La DE_{50} es la dosis que inhibe en un 50% la ejecución de reacciones condicionadas por los animales adiestrados.

T a b l a 6

Inhibición de la reacción de fuga condicionada (ratas)

25. Compuesto	DE_{50}	mg/kg	s.c.
VI	>100		
VII	21.0		
VIII	40.0		

321585



-13-

5. El compuesto de fórmula VI no influye sobre la reacción de fuga condicionada en la dosificación usada para el ensayo. Por lo tanto no solo tiene un efecto más débil que el compuesto de fórmula VII sino también más débil que el compuesto de fórmula VIII.
- Inhibición de la defecación emocional.

10. Cuando las ratas adiestradas ejecutan reacciones condicionadas, muestran un cambio característico; adoptan una postura tensa y sus pelos se erizan; el aumento de la evacuación, llamado "defecación emocional" es especialmente notorio. De este modo es posible determinar también cualquier efecto sedante especial exhibido por los productos psicofarmacéuticos tricíclicos por el hecho de que disminuyen el número de bolas fecales excretadas por las ratas durante un período de 10 minutos en 10 ensayos. La DE_{50} es la dosis que disminuye en un 50% el número de bolas fecales excretadas.
- 15.

T a b l a 7

20. Inhibición de la defecación emocional (ratas)

Compuesto	DE_{50} mg/kg s.c.
VI	96
VII	6
VIII	39

25. En este ensayo el compuesto de fórmula VI también tiene un efecto muy débil y difiere claramente de los compuestos de las fórmulas VII y VIII.

Efecto cataléptico.

5. Un síntoma adicional de un efecto sedante exhibido por los neurolépticos es la catalepsia, condición en la cual pueden colocarse las ratas en cualquier postura anormal del cuerpo que se desee, mientras que mantienen el tono muscular y permanecen despiertas; la postura anormal solo es corregida después de un fuerte estímulo sensorio. En este ensayo el compuesto de fórmula VI resulta ser inefectivo en dosis hasta 30 mg/kg s.c.

c) Monos.Observaciones en animales despiertos.

15. Pueden observarse notoriamente los efectos sedantes en monos Rhesus despiertos, animales de ensayo que son vivaces y agresivos por naturaleza. El compuesto sometido a ensayo fué aplicado subcutáneamente, intravenosamente o per os. En las 4 horas que siguieron a la aplicación del compuesto se observó el comportamiento, la frecuencia cardíaca y respiratoria y se compararon con los animales de control. Para efectuar una mejor comparación de los efectos de los compuestos se indicaron en la Tabla 8 las dosis con las cuales se pudo justamente comprobar un ligero efecto sedante sobre los animales.

321585



-15-

Tabla 8

Observaciones en monos Rhesus

Compuesto	Dosis mg/kg	Tipo de aplicación	Comporta- miento	Síntomas	
				Variación de la frecuen- cia cardí- ca	Variación de la frecuen- cia respira- toria
VI	40.0	s.c.	sin sedación	+ 28%	+ 3%
VII	2.0	s.c.	ligera sedación	± 0%	- 7%
VIII	aprox. 20.0	s.c.	ligera sedación	± 0%	± 0%
VI	20.0	i.v.	sin sedación	+ 5%	± 0%
VII	1.0	i.v.	ligera sedación	± 0%	- 14%
VIII	10.0	i.v.	ligera sedación	± 0%	± 0%
VI	80.0	p.os	sin sedación	- 2%	-32%
VII	10.0	p.os	ligera sedación	+ 31%	± 0%
VIII	100.0	p.os	ligera sedación	+ 6%	± 0%

El compuesto de fórmula VI no tiene un efecto sedante, en la dosis sometida a prueba. En este sentido el compuesto de fórmula VI tiene un efecto más débil que los compuestos de las fórmulas VII y VIII.

5.

Las propiedades inhibitoras del compues-



to de fórmula VI pueden evaluarse en resumen como sigue: El compuesto de fórmula VI no tiene efecto neuroléptico y tiene un efecto sedante bajo que solo puede comprobarse en los ratones. No pueden observarse ni efectos sedantes ni efectos neurolépticos en los monos. No se anticipan efectos laterales extrapiramidales sobre el ser humano debido a la ausencia de un efecto cataléptico.

5.

(2) Efectos típicos de los antidepresivos.

10.

Mientras que en lo que precede se investigan los efectos que resultan ser pronunciados en los neurolépticos (por ejemplo el compuesto de fórmula VII) y que se hallan presente en menor grado en los antidepresivos tricíclicos (compuesto de fórmula

15.

VIII), en lo que sigue se investigan los efectos típicos de los productos psicofarmacéuticos de los que se sabe que ejercen un efecto antidepresivo sobre los seres humanos. Estos son: 1) Efecto inhibidor hacia el síndrome producido por la reserpina o la tetrabenacina en animales pequeños, 2) potenciación de los efectos de las catecolaminas y la serotonina, y 3) cierta actividad anticolinérgica.

20.

a) Antagonismo hacia la inhibición de la hipotermia reserpínica producida por la reserpina y la tetrabenacina (ratones).

25.

Un efecto característico de la reserpina en los ratones es la reducción de la temperatura del cuerpo. 4 horas después de la inyección subcutánea de 5 mg/kg de reserpina, la temperatura rectal de los ratones ha descendido 1.0°C. Con el fin de deter-

30.

321585



-17-

5. minar un efecto inhibitor hacia este efecto de reducción de la temperatura se aplica el compuesto sometido a ensayo una hora después de la reserpina. La dosis efectiva (DE) es la cantidad del compuesto sometido a ensayo que 3 horas después produce una diferencia en la temperatura de $+2.5^{\circ}\text{C}$ en comparación con los ratones que han sido tratados solamente con reserpina.

T a b l a 9

10. Inhibición de la hipotermia reserpínica (ratones)

Compuesto	DE mg/kg i.p.
VI	> 20.0
VII	> 20.0
VIII	7.4
IX	8.0

15.

El compuesto de fórmula VI, a diferencia de los compuestos de fórmulas VIII y IX, es inefectivo en esta prueba.

Antagonismo hacia la tetrabenacina (ratas).

20.

La tetrabenacina, que tiene un mecanismo de efectos semejante al de la reserpina, produce ptosis y catalepsia en las ratas. La intensidad de estos síntomas es determinada por un sistema de puntos. El efecto inhibitor hacia la tetrabenacina es medido por la DE_{50} , es decir la dosis de compuesto inhibitor (compuesto de ensayo) que reduce en un

25.



50% el número de puntos del grupo de control.

T a b l a 10

Antagonismo hacia la tetrabenacina (ratas)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.	
	Inhibición de la ptosis	Inhibición de la catalepsia
VI	1.9	1.5
VIII	1.2	2.5
IX	4.5	2.8

5. El compuesto de fórmula VI tiene un efecto total más fuerte en la prueba de antagonismo hacia la tetrabenacina que los dos antidepresivos usados como referencia. El compuesto de fórmula VI también difiere claramente del compuesto de fórmula VII que inhibe o refuerza el síndrome de la tetrabenacina según la dosis administrada.
- 10.

b) Influencia sobre los efectos de la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina.

15. Estos ensayos se efectuaron en perros con ganglios bloqueados (0,4 mg/kg de clorisondamina i.v.) y narcotizados (55 mg/kg de Numal i.v.) e indican la dosificación con la cual se ejerce una influencia sobre los efectos de elevación de la presión sanguínea producidos por la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina.

321585



-19-

T a b l a 11

Influencia sobre los efectos de la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina sobre la presión sanguínea

Compuesto	Dosificación mg/kg i.v.		
	Noradrenalina	Adrenalina	Serotonina
VI	inhibición 0.05 - 1.6	inhibición 0.05 - 3.2	inhibición 0.05 - 3.2
VII	inhibición x)	inhibición x)	inhibición x)
VIII	potenciación 0.2 - 2.0	potenciación x)	potenciación 0.2 - 2.0
IX	potenciación 0.2 - 2.0	inhibición x)	inhibición 0.2 - 2.0

x) No pudo determinarse la dosificación .

5. Solamente el compuesto de fórmula VIII refuerza el efecto de las tres aminas. El compuesto de fórmula IX refuerza el efecto de la noradrenalina, mientras que los compuestos de fórmulas VI y VII inhiben el efecto de todas las aminas. El compuesto de fórmula VI, por lo tanto, difiere claramente de los compuestos de fórmulas VIII y IX en su efecto sobre los efectos de la noradrenalina y la adrenalina sobre la presión sanguínea de los perros.
- 10.

- c) Influencia sobre la fiebre inducida por el 5-hidroxitriptófano en los conejos.
- 15.

El 5-hidroxitriptófano produce un aumento de la temperatura en los conejos despiertos; se

321585

10 DE 1953



-20-

5. presume que este aumento de temperatura es causado por la serotonina (5-hidroxitriptamina) que resulta en el organismo por la descarboxilación de 5-hidroxitriptófano. Se examinan los compuestos ya sea por un ensayo agudo (aplicación 30 minutos antes del 5-hidroxitriptófano) o por un tratamiento previo sub-agudo (una inyección tres, dos y un día antes del 5-hidroxitriptófano).

T a b l a 12

10. Influencia sobre la fiebre del 5-hidroxitriptófano (conejos)

Compuesto	Ensayo agudo	Ensayo sub-agudo
VI	sin efecto 0.3 - 3.0 mg/kg i.v.	potenciación 3 x 1 mg/kg i.v.
VII	inhibición 0.1 - 3.0 mg/kg i.v.	inhibición 3 x 0.01 - 3 mg/kg i.v.
VIII	potenciación 3 mg/kg i.v.	-
IX	inhibición 1-3 mg/kg i.v.	potenciación 3 x 1 mg/kg i.v.

15. El compuesto de fórmula VI refuerza la fiebre del 5-hidroxitriptófano después del tratamiento previo sub-agudo en forma similar al compuesto de fórmula IX. En este aspecto difiere del compuesto de fórmula VII que inhibe la fiebre en el ensayo sub-agudo, y también del compuesto de fórmula VIII.

d) Efectos anticolinérgicos.

Además del antagonismo hacia la reserpi-

321585



-21-

- na o la tetrabenacina y el refuerzo de los efectos de las aminas biogénicas existe un tercer grupo de propiedades, es decir, los efectos anticolinérgicos, que son típicos de los antidepresivos del tipo del compuesto de fórmula VIII. Los antidepresivos tricíclicos tienen efectos anticolinérgicos periféricos que pueden medirse sobre la pupila de los ratones y también efectos anticolinérgicos centrales. Este efecto anticolinérgico central puede determinarse por el hecho de que la tremorina o RS 86 ^{x)} produce un síndrome de excitación parasimpaticotónica central, cuyo síndrome es luego inhibido con antidepresivos tricíclicos. En el caso de los antidepresivos tricíclicos el equilibrio entre la actividad anticolinérgica central y periférica se desplaza considerablemente hacia los efectos centrales, lo que permite una clara diferenciación de los anticolinérgicos sin efecto antidepresivo, por ejemplo la atropina.
- Efecto midriático (ratones).
5. Con la ayuda de un lente de aumento binocular se mide el diámetro de la pupila antes y después de la aplicación subcutánea de los compuestos. La "D_{M4}" es la dosis que cuadruplica el diámetro de las pupilas de los ratones 60 minutos después de ser aplicada.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

321585



-22-

T a b l a 13

Efecto midriático (ratones)

Compuesto	D _{M4} (60 minutos) mg/kg s.c.	
5. VI	36.0	
VIII	70.0	
IX	16.0	
Atropina	0.052	

x) Véase página 23.

10. Antagonismo hacia la tremorina (ratones).

Los efectos de la tremorina se deben a mecanismos colinomiméticos. Este compuesto produce en los ratones síntomas de excitación central (temblor) y efectos colinomiméticos periféricos (salivación).

15. La intensidad de estos síntomas se determina por un sistema de puntos. El efecto anticolinérgico se mide por la reducción de la intensidad de estos dos síntomas en ratones a los cuales se ha aplicado el compuesto de ensayo una hora antes de 20 mg/kg de tremorina i.v. La DE₅₀ es la dosis que reduce en un 50 % el número de puntos del grupo de control.

20.

321585



-23-

T a b l a 14

Antagonismo hacia la tremorina (ratones)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.	
	Inhibición del temblor	Inhibición de la salivación
VI	1.3	1.4
VIII	4.5	15.0
IX	2.1	3.0
Atropina	0.125	0.068

Antagonismo hacia RS 86 (ratones).

5. RS 86 (2-etil-2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]-decan-1,3-diona) produce en ratones un efecto analgésico que se presume sea debido a mecanismos colinérgicos centrales. Este efecto analgésico se mide por la prolongación del tiempo que necesitan los ratones para retirar sus colas del alcance de un rayo de calor doloroso. Esta prolongación del tiempo de reacción producida por RS 86 puede ser inhibida por los anticolinérgicos que ejercen efectos sobre el sistema nervioso central, siendo la DE₅₀ la dosis del compuesto de ensayo que reduce en un 50 % el efecto de RS 86.
- 10.



T a b l a 15

Antagonismo hacia RS 86 (ratones)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg	s.c.
VI	0.56	
VIII	9.8	
IX	0.75	
Atropina	0.86	

5.

10.

15.

Una evaluación total del efecto anticolinérgico del compuesto de fórmula VI en los ratones indica que este compuesto tiene efectos anticolinérgicos periféricos (midriasis, inhibición de la salivación) y centrales (inhibición del temblor, antagonismo hacia RS 86). El efecto anticolinérgico central relativamente más pronunciado se mide comparando las dosis que son efectivas hacia el temblor de la tremorina y la analgesia de RS 86 con las dosis que tienen un efecto midriático e inhibidor de la salivación:

T a b l a 16

Efecto anticolinérgico central relativo

Compuesto	DE ₅₀ inhibición de la salivación	D _{M4}	D _{M4}
	DE ₅₀ inhibición del temblor	DE ₅₀ inhibición del temblor	DE ₅₀ antagonismo hacia RS 86
VI	1.1	28.4	64
VIII	3.3	15.6	7.1
IX	1.4	7.6	21
Atropina	0.54	0.42	0.06

321585



-25-

- Esta Tabla comparativa indica que el compuesto de fórmula VI tiene un efecto anticolinérgico central fuerte que se manifiesta por el hecho de que, para el compuesto de fórmula VI, los tres cocientes son mayores que 1. Este efecto es más fuerte en el compuesto de fórmula VI que en los compuestos de fórmulas IX y VIII, mientras que la atropina, que tiene un efecto central relativamente bajo, indica tres cocientes bajos.
- 5.
10. Inhibición de la catalepsia de la perfenacina (ratas).
- Los anticolinérgicos con efecto central también inhiben la catalepsia producida por los neurolépticos o la bulbocapnina en las ratas. Este efecto se determina cuantitativamente comprobando el antagonismo hacia la perfenacina que tiene un fuerte efecto cataléptico. Una dosis de 1 mg/kg de este compuesto aplicada subcutáneamente produce una condición en la cual pueden colocarse las ratas en posturas anormales del cuerpo mientras permanecen despiertas. La intensidad de la catalepsia se determina por un sistema de puntos. La aplicación simultánea de antidepresivos tricíclicos inhibe la catalepsia de la perfenacina. La DE_{50} es la dosis que reduce en un 50 % el número de síntomas catalépticos del grupo de control.
- 15.
- 20.



T a b l a 17

Inhibición de la catalepsia de la perfenacina

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.
VI	0.96
VIII	6.0
IX	1.4

5.

10.

15.

20.

25.

El compuesto de fórmula VI tiene un efecto anticataléptico en las ratas que supera al de los compuestos de las fórmulas VIII y IX. El compuesto, por lo tanto, también exhibe un efecto activador característico en las ratas. Una comparación de este efecto con los efectos sedantes del compuesto de fórmula VI, que han sido descritos como una inhibición de la reacción de fuga condicionada y de la defecación emocional, indica que el efecto activador se produce con una dosis menor (0.96 mg/kg s.c.), mientras que el efecto inhibitor es solamente débil aún con las dosis más altas.

(3) Otros efectos.

Inhibición de la histamina, la acetilcolina y la adrenalina en órganos aislados.

La inhibición de los efectos de la histamina y la acetilcolina se comprueba en el intestino aislado del conejillo de Indias, la inhibición de los efectos de la adrenalina se comprueba en la vejiga aislada del conejillo de Indias, en solución de Ringer a 37°C. Las concentraciones efectivas del

321585



-27-

compuesto de ensayo se comparan con aquellas de la tenalidina^x) (también conocida como Sandosten[®]), la atropina y la dihidroergotamina (véase la Tabla 18).

T a b l a 18

5. Inhibición de la histamina, acetilcolina y adrenalina in vitro

Compuesto	Antagonismo hacia la histamina DE ₅₀ g/ml	Antagonismo hacia la acetilcolina DE ₅₀ g/ml	Antagonismo hacia la adrenalina DE ₅₀ g/ml
Tenalidina	2.5 x 10 ⁻⁹		
Atrópina		1 x 10 ⁻⁹	
Dihidro-ergotamina			2.3 x 10 ⁻⁹
VI	5.6 x 10 ⁻⁸	2.1 x 10 ⁻⁸	7 x 10 ⁻⁹
VII	4 x 10 ⁻⁹	3.6 x 10 ⁻⁸	1.3 x 10 ⁻⁹
VIII	3.3 x 10 ⁻⁹	6 x 10 ⁻⁸	7.3 x 10 ⁻⁷

Los compuestos de la fórmula general I pueden usarse por sí mismo como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes.

15.

x) Tenalidina es 1-metil-4-N-2-tenilanilino-piperidina.



- para tabletas y grageas : lactosa, almidón talco y ácido esteárico;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
5. para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10.

En los Ejemplos las sales del ácido naftaleno-1,5-disulfónico se llaman nadisilatos y las sales del ácido bencenosulfónico, besilatos.

15.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.

EJEMPLO 1 - 3-metilsulfinil-10-/2-(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina.

20.

Se hierve a reflujo y a una temperatura de baño de 145° y mientras se agita una mezcla de 200 g de 3-metilsulfinil-fenotiacina (P.F. 193-195°), 35.8 g de amida sódica finamente pulverizada y 800 cc de tolueno absoluto. Se añade por gotas en el transcurso de media hora y mientras se sigue hirviendo una

25.

solución de 136 g de 2-(piperidil-2)-1-cloroetano en 350 cc de tolueno absoluto y luego se sigue hirviendo durante otras 5 horas. Después de enfriar se añaden lentamente por gotas 50 cc de metanol y a continuación se lava la solución toluénica con 300 cc

30.

de agua. Luego se extrae con 1200 cc de una solución

321585



-29-

- acuosa de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico 2 veces, cada vez con 250 cc de benceno, se añaden aproximadamente 300 cc de solución concentrada de hidróxido sódico hasta que se
5. obtiene una reacción alcalina a la fenolftaleína y se sacude la base aceitosa precipitada con 600 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica con 200 cc de agua, se concentra la solución en un vacío. El bencenosulfonato se produce disolviendo al punto de
10. ebullición 119 g de la base bruta y 48 g de ácido bencenosulfónico en 350 cc de etanol absoluto y enfriando a continuación. Después de cristalizar 2 veces, cada vez en 100 cc de etanol absoluto, se obtiene el besilato de 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-
15. etil- $\sqrt{7}$ -fenotiacina puro con un P.F. de 142-144°. El naftaleno-1,5-disulfonato se produce disolviendo al punto de ebullición 9.26 g de la base y 7.53 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico en 50 cc de metanol y enfriando a continuación. Después de recristali-
20. zar 2 veces, cada vez de 110 cc de metanol, se obtiene el nadisilato de 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil- $\sqrt{7}$ -fenotiacina puro con un P.F. de 185-190° (indefinido), sinterizando por encima de los 170°.
- EJEMPLO 2 - 3-etilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil- $\sqrt{7}$ -
25. fenotiacina.
- a) 3-etilmercapto-10-acetil-fenotiacina.
- Se calientan a reflujo y a una temperatura de baño de 180° durante 8 horas 100 g de 3-etilmercapto-fenotiacina y 164 cc de anhídrido acético.
30. Después de evaporar, se recristaliza el residuo 2 ve-

321585



-30-

ces, cada vez en 350 cc de etanol. La 3-etilmercapto-10-acetil-fenotiacina pura resultante tiene un P.F. de 89-91°.

b) 3-etilsulfinil-10-acetil-fenotiacina.

5. Se añaden por gotas 62.2 cc de peróxido de hidrógeno al 30% a una solución hirviente de 150.0 g de 3-etilmercapto-10-acetil-fenotiacina en 1500 cc de etanol mientras se agita en el transcurso de media hora y luego se continúa hirviendo durante 5 horas.
10. Después de la adición de 1000 cc de agua, se evapora en un vacío hasta que ya no se destile etanol. Se sacude perfectamente la solución concentrada con 1000 cc de benceno y después de lavar con 750 cc de agua se evapora la capa bencénica. La 3-etilsulfinil-10-acetil-fenotiacina bruta resultante se sigue trabajando como tal.
- 15.

c) 3-etilsulfinil-fenotiacina.

20. Se disuelve el residuo de la evaporación arriba obtenido en 2000 cc de metanol al 90% y después de la adición de 103 g de carbonato potásico se hierve a reflujo durante 2 horas. Después de evaporar la mezcla de la reacción se recoge el residuo en 700 cc de cloroformo y se lava con 450 cc de agua. Seguidamente se seca la capa clorofórmica sobre carbonato potásico, se filtra y se reduce de volumen. Al cristalizar 2 veces, cada vez en 500 cc de etanol, se obtiene la 3-etilsulfinil-fenotiacina pura con un P.F. de 165-167°.
- 25.

d) 3-etilsulfinil-10/2-(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina.

30.

321585

10



-31-

- Se hierve a reflujo a una temperatura de baño de 145° mientras se agita una mezcla de 30 g de 3-etilsulfinil-fenotiacina, 5.1 g de amida sódica finamente pulverizada y 120 cc de tolueno absoluto.
5. Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 19.3 g de 2-(piperidil-2)-1-cloroetano en 20 cc de tolueno absoluto mientras se sigue hirviendo y luego se continúa hirviendo durante otras 5 horas. Después de enfriar se añaden por gotas lentamente 10
10. cc de metanol y seguidamente se lava la solución toluénica con 75 cc de agua. Luego se extrae con 250 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico 2 veces, cada vez con 50 cc de benceno. Se añaden aproximadamente 65 cc
15. de una solución concentrada de hidróxido sódico hasta que se obtiene una reacción alcalina a la fenolftaleína y se sacude la base aceitosa precipitada con 150 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica con 60 cc de agua, se concentra la solución
20. en un vacío. Se disuelven al punto de ebullición 25.3 g de la base bruta obtenida como residuo de la evaporación con 9.83 g de ácido bencenosulfónico en 100 cc de etanol absoluto y luego se enfría bien. Después de recrystalizar la sal cristalina resultante
25. dos veces, cada vez en 50 cc de etanol absoluto, se obtiene el besilato de 3-etilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina puro con un P.F. de 160-162°.
30. EJEMPLO 3 - 3-isopropilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina.

a) 3-isopropilmercapto-10-acetil-fenotiacina.

Se calientan a reflujo a una temperatura de baño de 180° durante 8 horas 100 g de 3-isopropilmercapto-fenotiacina y 168 cc de anhídrido acético. Luego se evapora, se disuelve el residuo en 400 cc de benceno, se lava con 300 cc de una solución de hidróxido sódico 3 N, luego 2 veces, cada vez con 150 cc de agua, y se evapora. La 3-isopropilmercapto-10-acetil-fenotiacina obtenida como residuo de la evaporación se sigue trabajando como tal.

b) 3-isopropilsulfinil-10-acetil-fenotiacina.

Se añaden por gotas 24.0 cc de peróxido de hidrógeno al 35.6 % a una solución hirviente de 66 g de 3-isopropilmercapto-10-acetil-fenotiacina en 600 cc de etanol mientras se agita durante el curso de media hora y se sigue hirviendo durante otras 5 horas. Después de la adición de 400 cc de agua, se reduce de volumen hasta que ya no se destile etanol. Se añaden 350 cc de benceno a esta solución evaporada, se sacude perfectamente, se separa la solución bencénica y se lava con 300 cc de agua. La 3-isopropilsulfinil-10-acetil-fenotiacina bruta obtenida después de la evaporación se saponifica como tal.

c) 3-isopropilsulfinil-fenotiacina.

Se disuelve el residuo bruto arriba obtenido en 800 cc de metanol al 90% y se hierve a reflujo durante 2 horas después de la adición de 41.8 g de carbonato potásico. Después de evaporar la mezcla de la reacción se recoge el residuo en 400 cc de cloroformo y se lava con 150 cc de agua. Después de se-

321585¹



-33-

car la capa clorofórmica sobre carbonato potásico, se filtra y se reduce de volumen. Se cristaliza el residuo de la evaporación en 700 cc de etanol. La 3-isopropilsulfinil-fenotiacina pura resultante tiene un punto de descomposición de 177-179°.

5.

d) 3-isopropilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina.

10.

La reacción y el trabajado posterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2 d), usándose las siguientes cantidades: 38.6 g de 3-isopropilsulfinil-fenotiacina, 6.24 g de amida sódica finamente pulverizada y 200 cc de tolueno absoluto. Se añaden por gotas 23.6 g de 2-(piperidil-2)-1-cloroetano disueltos en 25 cc de tolueno. La base bruta obtenida como residuo de la evaporación bencénica se cromatografía sobre una columna. Se disuelven 41.2 g de la base bruta en 200 cc de benceno y se adsorben sobre 750 g de gel de sílice. Los primeros 1800 cc de producto de elución bencénico

15.

20.

y los siguientes 1200 cc de producto de elución de benceno + 5 % de metanol se desechan y los siguientes 5000 cc de producto de elución de benceno + 5 % de metanol se evaporan separadamente. Con el fin de producir el tartrato se disuelven 7.55 g del residuo de

25.

la evaporación en 70 cc de acetato etílico y se vierten helados dentro de una solución fría de 2.83 g de ácido tartárico en 530 cc de acetato etílico. Después de secar sobre ácido sulfúrico concentrado en

30.

un desecador al vacío y luego en una cámara secadora a 60°, se obtiene el tartrato de 3-isopropilsulfinil-



10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina puro con un P.F. de 120-125°, sinterizando a los 95°.

EJEMPLO 4 - 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(pirrolidil-2)-etil-17-fenotiacina.

5. a) 2-(pirrolidil-2)-1-cloroetano.

Se pasa una corriente de gas de cloruro de hidrógeno seco a través de una solución de 176.0 g de 2-(2-hidroxietil)-pirrolidina en 360 cc de cloroformo hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo y luego se añaden por gotas a 10° en el transcurso de 20 minutos 203.0 g de cloruro tionílico. Luego se hierve a reflujo a una temperatura de baño de 90° mientras se agita durante 2 horas. Seguidamente se evapora y se recristaliza el residuo de la evaporación 2 veces, cada vez en 250 cc de cetona etilmetílica. El hidrocioruro de 2-(pirrolidil-2)-1-cloroetano analíticamente puro tiene un P.F. de 69-71°. Con el fin de producir la base se disuelve el hidrocioruro en una pequeña cantidad de agua y se añade solución concentrada de hidróxido sódico. Se extrae el aceite precipitado con éter, se seca la solución sobre hidróxido sódico, se evapora y se sigue trabajando como tal.

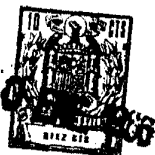
15. b) 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(pirrolidil-2)-etil-17-fenotiacina.

20. Se hierve a reflujo a una temperatura de baño de 145° mientras se agita una mezcla de 34.0 g de 3-metilsulfinil-fenotiacina, 6.1 g de amida sódica finamente pulverizada y 170 cc de tolueno absoluto. Se añade por gotas en el transcurso de media hora una solución de 20.9 g de 2-(pirrolidil-2)-1-cloroetano

25.

30.

321585



-35-

- en 25 cc de tolueno absoluto mientras se sigue hirviendo y luego se continúa hirviendo durante otras 5 horas. Después de enfriar, se añaden lentamente por gotas 10 cc de metanol y a continuación se lava la solución toluénica con 75 cc de agua. Seguidamente se extrae con 250 cc de una solución acuosa de ácido tartárico al 15%. Se lava el extracto de ácido tartárico 2 veces, cada vez con 50 cc de benceno. Se añaden aproximadamente 65 cc de una solución concentrada de hidróxido sódico hasta que se obtiene una reacción alcalina a la fenolftaleína y se sacude la base aceitosa precipitada con 150 cc de benceno. Después de lavar la solución bencénica con 60 cc de agua se concentra esta solución en un vacío. Se disuelven 13 g de la base bruta obtenida como residuo de la evaporación en 60 cc de benceno y se adsorben sobre una columna de 260 g de gel de sílice. Se desechan 600 cc de producto de elución bencénico, 900 cc de producto de elución de benceno + 10 % de metanol y 900 cc de producto de elución de benceno/metanol (1:1). Los siguientes 900 cc de producto de elución de metanol se concentran. Con el fin de producir el tartrato se vierte una solución helada de 4.2 g de la base en 40 cc de acetato etílico dentro de una solución fría de 1.76 g de ácido tartárico en 290 cc de acetato etílico mientras se sacude bien. El hidrato del tartrato de 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(pirrolidil-2)-etil-17-fenotiacina puro resultante se seca en un desecador al vacío sobre ácido sulfúrico concentrado y luego en una cámara secadora al vacío a 60°, después de lo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



cual tiene un P.F. de 80-82° (descomposición), sintetizando a los 65°.

EJEMPLO 6 - Producción de tabletas de 120 mg cada una.

	Bencenosulfonato de 3-metilsulfinil-10-	
5.	2-(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina	0.0142 g
	ácido esteárico	0.0010 g
	pirrolidona polivinílica	0.0030 g
	talco	0.0030 g
	almidón de maiz	0.0100 g
10.	lactosa	0.0888 g

Se mezcla el compuesto activo con la pirrolidona polivinílica, el talco, el almidón de maiz y la lactosa en estado seco. Seguidamente se humedece la mezcla con una solución alcohólica de ácido esteárico y se amasa hasta que la masa esté en condiciones de ser granulada. El granulado seco y molido se comprime en tabletas.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
25. corresponde a tres Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números: 374/65 de 12 de enero de 1965; 5966/65 de 28 de abril de 1.965 y 5967/65 de 28 de abril de 1.965 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia
- 30.

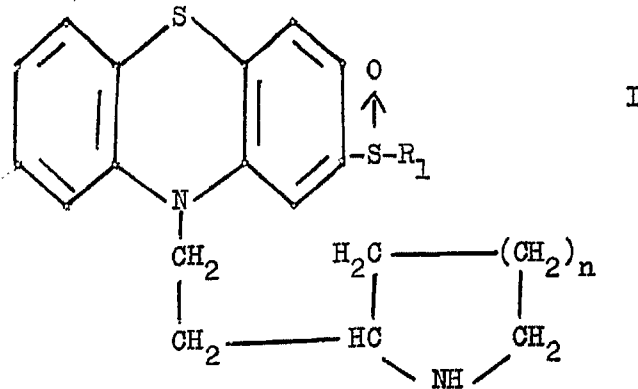
321585



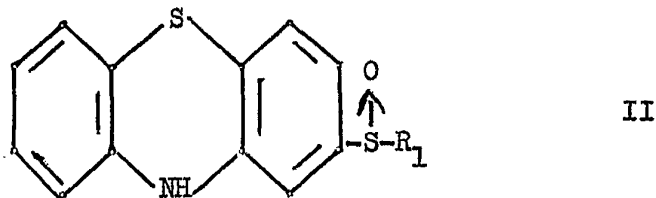
-37-

del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOTIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina que responden a la fórmula general I,



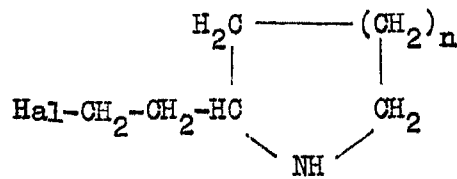
10. en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y n significa 1 ó 2, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula general II,



en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general III,

321585

-38-



III

en la que Hal significa un átomo de cloro o bromo, y n tiene el significado arriba indicado.

5. 2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte.

3ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un álcali.

10. 4ª - Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una cara.

Madrid,

7 MAY. 1966

S A N D O Z, A.G.,

ODEI

Madrid, 7 de Mayo de 1966