

522208



PATENTE DE INVENCION

Case 2090/II.

322208

Memoria Descriptiva

sobre

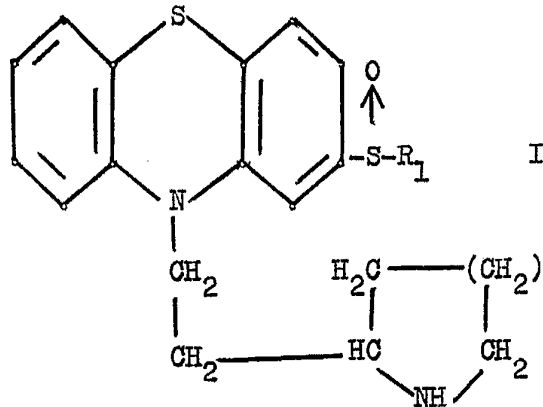
"Procedimiento para la obtención de derivados de
fenotiacina"

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 procedimien-
to para su producción.

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

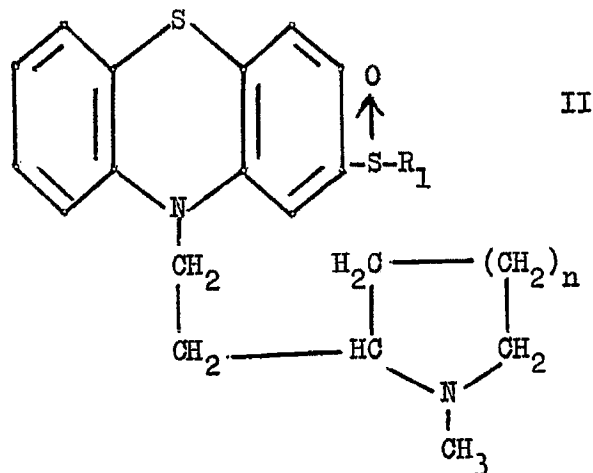
5.



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 siguiente procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I:

Se calienta un compuesto de fórmula general II,



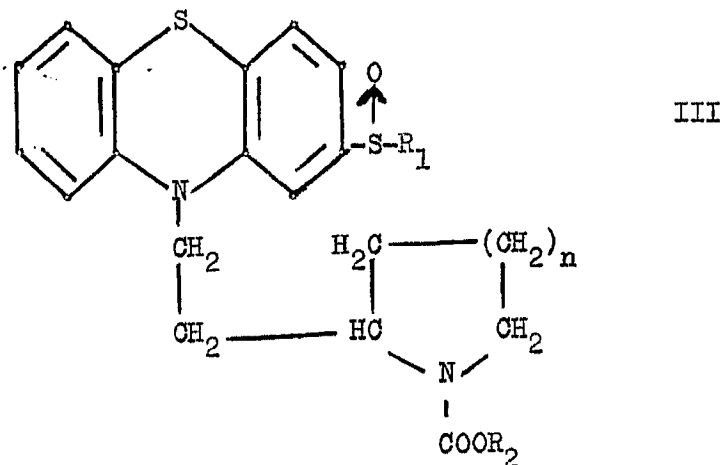
10. en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados, con un éster alquílico inferior del áci-

322208



-3-

do clorofórmico y se somete el compuesto resultante de fórmula general III,



5. en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados, y R_2 significa un radical alquilo inferior, a una hidrólisis alcalina a una temperatura de 100-150°C.

10. Se reacciona un compuesto de fórmula general II con un éster alquílico del ácido clorofórmico de peso bajo molecular a una temperatura de 30-100°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éster etílico del ácido acético o benceno, y el éster del ácido carbámico resultante se calienta en un alcohol que tenga un punto de ebullición entre los
15. 100 y 150°C en solución de hidróxido potásico o sódico, ya sea como tal o después de ser aislado y/o purificado. A continuación puede aislarse y purificarse el compuesto resultante de fórmula I en la forma arriba descrita y/o puede ser convertido en una

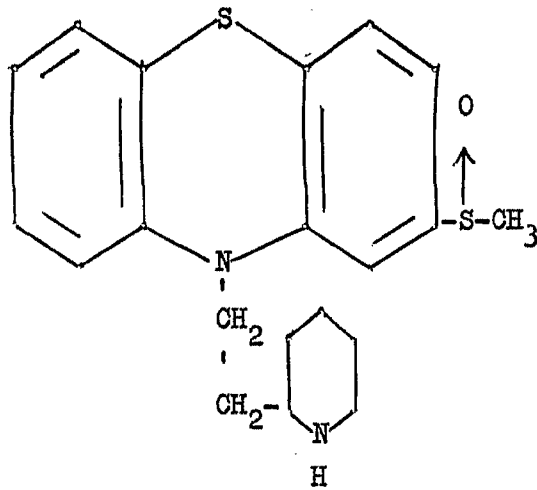


sal del mismo mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico.

5. 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.
10. 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
15. 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
20. desórdenes psíquicos, especialmente condiciones de depresión, neurosis y enfermedades psicósomáticas.
- Una dosificación diaria adecuada de los compuestos I es de 50 a 500 mg.
25. 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- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil-17-fenotiacina de fórmula VI,

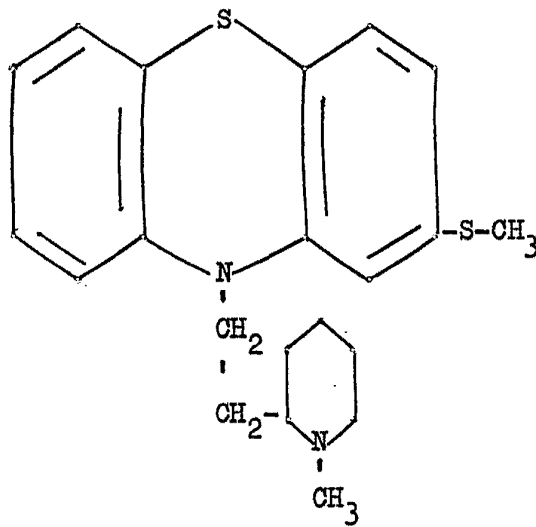
322208

-5-



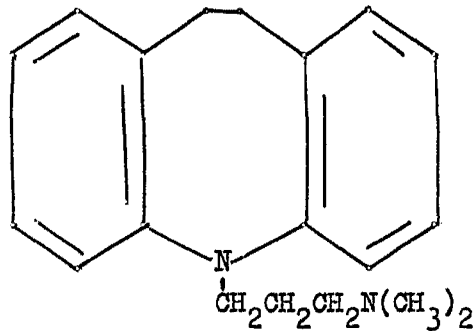
VI

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



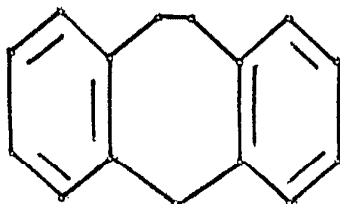
VII

Imipramina (Tofranil) de fórmula VIII,

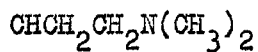


VIII

y Amitriptilina de fórmula IX.



"



IX

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

A. TOXICOLOGIA.

(1) Toxicidad aguda.

5. Los ensayos efectuados con cuatro especies de animales dieron los siguientes valores para la DL_{50} ; el compuesto VI se usa en forma del besilato (bencenosulfonato) para estos ensayos.

T a b l a 1

10. Toxicidad aguda

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

Una evaluación completa indica que el compuesto de fórmula VI tiene la misma toxicidad como

322208



1965

-7-

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.

5.

(2) Toxicidad sub-aguda.

a) Ratas.

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 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.

10.

15.

20.

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 observa-

25.

30.

322208



-8-

ciones hechas en el transcurso del ensayo.

- 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.
- 5.
- 10.

322208



-9-

T a b l a 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

322208



-10-

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 orina	resultados negativos	resultados negativos	resultados negativos

322208



-11-

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 DE₅₀ 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.

Tabla 4

Potenciación de la narcosis (ratones)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.
VI	53.0
VII	3.8
VIII	33.5

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 luz. Un efecto sedante se manifiesta de un lado por



-12-

- 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.

T a b l a 5

Reducción de la movilidad (ratones)

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

15.

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.Inhibición de la reacción de fuga condicionada.

25.

A las ratas se les enseña a treparse so-

322208



-13-

- bre una barra colocada en el centro de su jaula cuando 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.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La DE_{50} es la dosis que inhibe en un 50% la ejecución de reacciones condicionadas por los animales adiestrados.

322208



-14-

T a b l a 6

Inhibición de la reacción de fuga condicionada (ratas)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.
VI	>100
VII	21.0
VIII	40.0

5.

10.

15.

20.

25.

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.

Quando 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 DE₅₀ es la dosis que disminuye en un 50% el número de bolas fecales excretadas.

322208



-15-

T a b l a 7

Inhibición de la defecación emocional (ratas)

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg s.c.
VI	96
VII	6
VIII	39

5.

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.

10.

Efecto cataléptico.

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.

15.

20.

c) Monos.Observaciones en animales despiertos.

Pueden observarse notoriamente los efectos sedantes en monos Rhesus despiertos, animales de ensayo que son vivaces y agresivos por naturaleza.

25.

El compuesto sometido a ensayo fué aplicado subcutá-



neamente, 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.

T a b l a 8

10.

Observaciones en monos Rhesus

Compuesto	Dosis mg/kg	Tipo de aplicación	Comporta- miento	S í n t o m a s	
				Variación de la frecuen- cardíaca	Variación de la frecuencia respiratoria
VI	40.0	s.c.	sin sedación	+ 28%	+ 3%
VII	2.0	s.c.	ligera sedación	± 0%	-7%
VIII	apr. 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%

322208



-17-

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 compuesto 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.

10.

15.

(2) Efectos típicos de los antidepresivos.

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 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 inhibitorio 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.

25.

30.

a) Antagonismo hacia la inhibición de la hipotermia reserpínica producida por la reserpina



y la tetrabenacina (ratones).

5. 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 10°C. Con el fin de determinar 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°C en comparación con los ratones que han sido tratados solamente con reserpina.
- 10.

T a b l a 9

15. Inhibición de la hipotermia reserpínica (ratones)

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

20.

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).

25. La tetrabenacina, que tiene un mecanismo de efectos semejante al de la reserpina, produce ptosis y catalepsia en las ratas. La intensidad de estos

322208



-19-

síntomas es determinada por un sistema de puntos. El efecto inhibitor hacia la tetrabenacina es medido por la DE₅₀, es decir la dosis de compuesto inhibitor (compuesto de ensayo) que reduce en un 50% el número de puntos del grupo de control.

5.

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
10. VI	1.9	1.5
VIII	1.2	2.5
IX	4.5	2.8

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.

15.

20.

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

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 in-

25.



fluencia sobre los efectos de elevación de la presión sanguínea producidos por la noradrenalina, la adrenalina y la serotonina.

Tabla 11

5. 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.

10. 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.
- 15.

322208



-21-

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

5. El 5-hidroxitriptófano produce un aumento de la temperatura en los conejos despiertos; se 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).
- 10.

T a b l a 12

Influencia sobre la fiebre del 5-hidroxitriptófano
(conejos)

15.

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.



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.

5.

d) Efectos anticolinérgicos.

- Además del antagonismo hacia la reserpina 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.

10.

15.

20.

25.

Efecto midriático (ratones).

30.

Con la ayuda de un lente de aumento binocular se mide el diámetro de la pupila antes y después. Véase página 24.

322208



-23-

pués 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.

5.

T a b l a 13

Efecto midriático (ratones)

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

10.

Antagonismo hacia la tremorina (ratones)

15.

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). 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 DE_{50} es la dosis que reduce en un 50% el número de puntos del grupo de control.

20.



T a b l a 14

Antagonismo hacia la tremorina (ratones)

5.	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

10. Antagonismo hacia RS 86 (ratones).

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.

15.

20.

322208 25



-25-

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



- 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 neurolepticos 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.
- 25.

322208 25



-27-

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. 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.

10. (3) Otros efectos.

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

20. 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

25.



- aislada del conejillo de Indias, en solución de Ringer a 37°C. Las concentraciones efectivas del compuesto de ensayo se comparan con aquellas de la tenalidina x) (también conocida como Sandosten ^(R)), la atropina y la dihidroergotamina (véase la Tabla 18).
- 5.

T a b l a 18

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		
Atropina		1 x 10 ⁻⁹	
Dihidroergotamina			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
10. pueden usarse por sí mismo como productos farmacéuticos ó 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
15. adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

x) Tenalidina es 1-metil-4-N-2-tenilanilinopiperidina.

322208



-29-

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

- Las preparaciones pueden además contener adecuados
agentes de conservación, estabilización y humecta-
ción, facilitadores de la solución, sustancias edul-
corantes 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.

- En los siguientes Ejemplos no limitati-
vos todas las temperaturas están indicadas en grados
Centígrado. Los puntos de fusión son corregidos.
- 15.

EJEMPLO 1 - 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-
etil-17-fenotiacina.

- Se añade por gotas a una temperatura
interna de 50° una solución de 59.8 g de éster etí-
lico del ácido clorofórmico (P.E. 94.5°) en 50 cc
de acetato etílico a una solución de 71.0 g de
3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(1-metil-piperidil-2)-etil-17-
fenotiacina en 350 cc de acetato etílico mientras
se agita en el transcurso de 20 minutos y seguida-
mente se continúa agitando durante otra media hora.
Después de enfriar se diluye la mezcla de la reacción
con 300 cc de benceno y se extrae con 180 cc de una
solución acuosa de ácido tartárico al 15%. Luego se
lava la fase orgánica con 100 cc de agua, se seca
- 20.
- 25.
- 30.



- sobre sulfato sódico, se filtra y se reduce de volumen. La 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(1-etoxicarbonil-piperidil-2)-etil- $\sqrt{17}$ -fenotiacina obtenida como residuo de la evaporación se hierve al reflujo a una temperatura de baño de 160° juntamente con 17.7 g de hidróxido potásico y 165 cc de 4-metil-pentanol-(3) durante 2 horas y media. Seguidamente se concentra la mezcla de la reacción en un vacío, se añaden 150 cc de benceno y 80 cc de agua, se sacude perfectamente y se separa la fase bencénica. Después de lavar con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se reduce de volumen. Se convierte el residuo de la evaporación en el bencenosulfonato. El besilato de 3-metilsulfinil-10- $\sqrt{2}$ -(piperidil-2)-etil- $\sqrt{17}$ -fenotiacina analíticamente puro resultante tiene un P.F. de 142-144°.

EJEMPLO 2 - Producción de tabletas de 120 mg cada una.

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

25. 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 com-
- 30.

322208



-31-

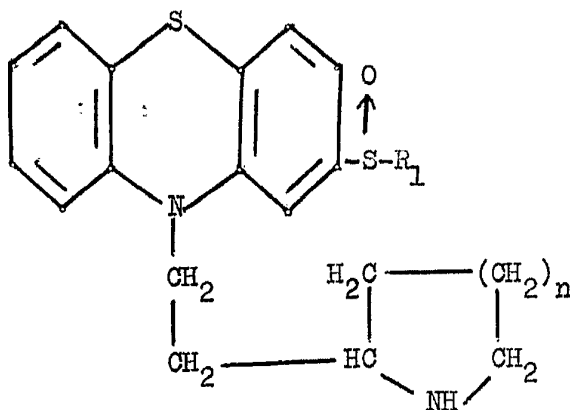
prime en tabletas.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la

5. 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 corresponde a tres Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números: 374/65 de 12 de enero de 1.965; 5966/65 de 28 de abril de 1.965 y 5967/65 de 28 de abril de 1.965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia 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:
- 10.
- 15.

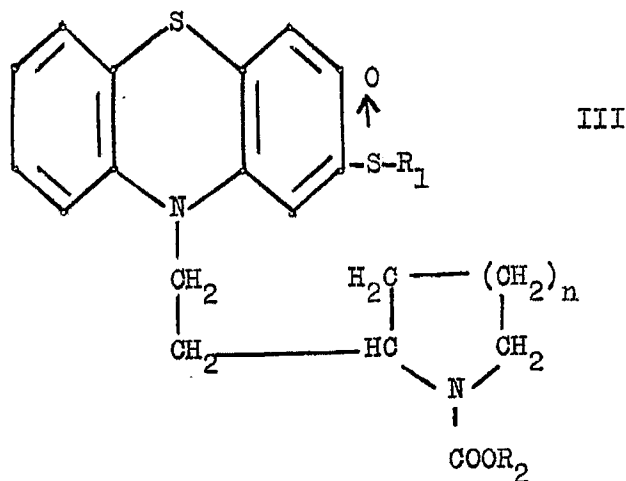
20. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de fenotiacina que responden a la fórmula general I,



I

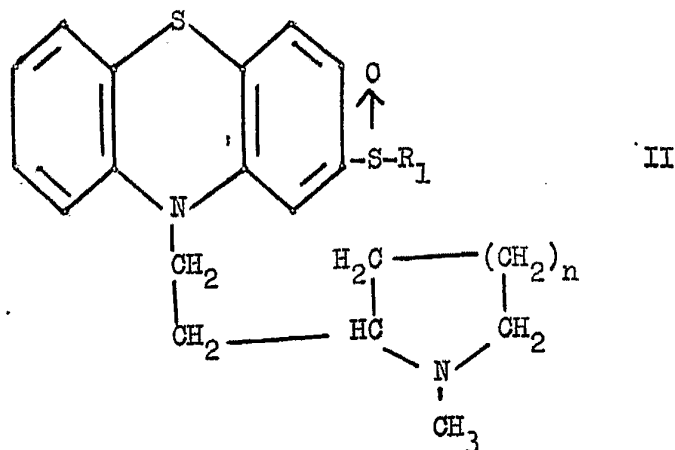


en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y n significa 1 ó 2, caracterizado porque se somete el compuesto de fórmula general III,



5. en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados y R_2 significa un radical alquilo inferior, a una hidrólisis alcalina y a una temperatura comprendida entre 100°C y 150°C.

10. 2ª - Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula general III se obtiene al calentar un compuesto de fórmula general II



322208 25 ENE 1966



-33-

en la que R_1 y n tienen los significados arriba indicados, con un éster alquílico inferior del ácido clorofórmico.

5. 3^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 30 y 100°C.

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

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

Madrid 25 ENE. 1966

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

J. GOMEZ ACIBO Y MODET
P. P. Firmado: F. Hernández Ruiz