

335.148



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 31 de Diciembre de 1.966, con el nº. 335.148

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de NOVO TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S, entidad danesa, establecida en 115, Fuglebakkevej, Copenhague, Di namarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE CLORO-PROMAZINA"

-----

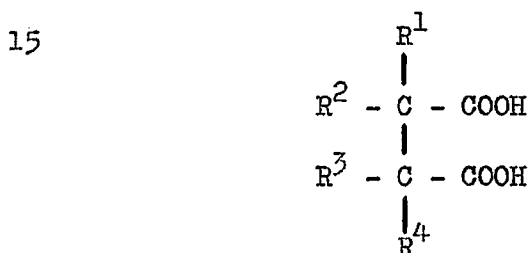
Las preparaciones de cloropromazina conocidas para uso oral consisten en sales de cloropromazina escasa mente solubles como ingrediente activo, particularmente sales de ácido embónico (el ácido embónico es idéntico al compuesto ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxílico), y sufren las desventajas de que los ácidos



correspondientes, especialmente el ácido embónico, son relativamente tóxicos.

5 Se ha descubierto ahora que ciertas otras sales de cloropromazina nuevas son mucho menos tóxicas que las sales de cloropromazina escasamente solubles anteriormente mencionadas, en particular la sal de ácido embónico. Además, la actividad biológica de las nuevas sales de cloropromazina de la presente invención es del mismo orden que la actividad del hidrocioruro de cloropromazina, por ejemplo.

10 Las nuevas sales de cloropromazina de la invención son sales de cloropromazina con un ácido dicarboxílico de fórmula general:



20 en la cual dos de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan grupos fenilo, mientras los dos grupos restantes representan átomos de hidrógeno. Una sal de cloropromazina preferida especialmente, dentro del ámbito de la anterior definición, es la sal de ácido meso-2,3-difenil succínico de cloropromazina.

25 El procedimiento de la presente invención para preparar sales de cloropromazina con un ácido dicarboxílico de la fórmula general indicada anteriormente, comprende hacer reaccionar un ácido dicarboxílico de la fórmula general anterior o una de sus sales fácilmente soluble,

30



con cloropromazina o con una de sus sales fácilmente solu-  
bles.

5 De acuerdo con la invención se prefiere espe-  
cialmente que el compuesto de ácido meso-2,3-difenil suc-  
cínico sea empleado como el ácido dicarboxílico que forma  
una sal con la cloropromazina, ya que se ha descubierto  
que dicho derivado de ácido succínico posee una toxicidad  
particularmente baja.

10 Además, es especialmente ventajoso preparar  
la sal de cloropromazina haciendo reaccionar una sal fá-  
cilmente soluble del ácido dicarboxílico empleado con una  
sal de cloropromazina fácilmente soluble, siendo aplicada  
una agitación a la mezcla de reacción. Una sal de cloro-  
promazina fácilmente soluble es la forma de cloropromazi-  
15 na, que es la más fácilmente accesible en la práctica, y  
usando esta realización del procedimiento de la invención,  
se forman cristales de tal tamaño que pueden usarse direc-  
tamente para preparar una preparación de cloropromazina.

20 De la siguiente tabla se desprende que aque-  
llos ácidos dicarboxílicos que en el procedimiento presen-  
te son hechos reaccionar con cloropromazina o una de sus  
sales fácilmente soluble, poseen una toxicidad considera-  
blemente más baja que el ácido embónico.



Tabla I

DL<sub>50</sub> (mg. de ácido por kg., aplicados como sal de sodio, encontrados por determinación de toxicidad aguda en ratones)

	De modo intravenoso	Subcutáneo	Oral
Acido meso-2,3-difenil-succinico	1.700	5.200	8.400
Acido embónico	110	550	2.350
Relación	aprox. 1:15	aprox. 1:10	aprox. 1:4

10

Con objeto de ilustrar que las sales preparadas por el procedimiento de la presente invención poseen el mismo grado biológico de actividad que el hidrocloreto de cloropromazina, se hace referencia a la siguiente tabla, en la cual el efecto del succinato de cloropromazina-meso-2,3-difenilo se compara con el efecto del hidrocloreto de cloropromazina, aplicando una dosis fija de cada compuesto a ratones y determinando el aumento en la temperatura de las patas después de 10, 20 y 30 minutos, respectivamente:

15

20

Tabla II

Aumento de temperatura en °C.: promedio  $\pm$  error normal

	Succinato de cloropromazina-meso-2,3-difenilo	Hidrocloreto de cloropromazina
10 minutos	1,7 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,7
Diferencia		1,1

Diferencia no significativa ( $p > 0,05$ )

30



Tabla II. (Cont.)

---

20 minutos	$4,3 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,7$
Diferencia	0,0	

---

5

30 minutos:	$4,8 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,4$
Diferencia	0,1	

Diferencia no significativa ( $p > 0,05$ )

---

10

El procedimiento de la invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos específicos siguientes:

Ejemplo I

15 Se disolvieron 1,0 g. de ácido meso-2,3-difenil succínico en 10 ml. de agua, añadiendo al mismo tiempo 7,4 ml de una disolución 1 N de hidróxido sódico. La solución neutra resultante de la sal disódica de ácido meso-2,3-difenil succínico fue añadida por gotas a una disolución de 2,6 g. de hidrocloreuro de cloropromazina en 20 ml. de agua bajo vigorosa agitación. Se obtuvo así una suspensión que contenía cristales de un tamaño de 5 a  $6\mu$ , y esta suspensión podía emplearse directamente para la preparación de mezcla de cloropromazina o los cristales podían aislarse por filtración o centrifugación y suspenderse de nuevo en el líquido usado en la mezcla. Después de secar a 100°C. los cristales tenían un punto de fusión de 160 a 165°C. y contenían 69,8 por ciento de base de cloropromazina. Una sal de 1 mol de ácido 2,3-difenil succínico y 2 moles de base de cloropromazina contiene teóricamente 70,2 por ciento de base de cloropromazina.

20

25

30

Ejemplo II.



Se mezclaron y calentaron hasta ebullición 1,0 g de ácido meso-2,3-difenil succínico, 2,4 g. de base de cloropromazina, 30 ml. de acetona y 35 ml. de agua. 5 Luego se disolvió toda la materia sólida. Al enfriar a 0°C se precipitaron cristales en forma de aguja. Los cristales se separaron de las aguas madres por filtración, se lavaron con agua sobre el filtro, se secaron en el aire a temperatura ambiente y se secaron adicionalmente a 100°C 10 en una cámara de secado. Los cristales fundían entre 161 y 164°C y contenían 70,0 por ciento de base de cloropromazina.

Ejemplo III

Se disolvieron 1,0 g. de ácido D,L-2,3-difenil succínico que contenía 1 mol de agua de hidratación y 1,1 g de base de cloropromazina agitando en 5,0 ml. de acetona. Se añadieron 3,0 ml. de agua a la disolución y se mezclaron con ella. Después de reposar durante una hora se 20 separaron los cristales precipitados por succión, y se lavaron los cristales sobre el filtro, con agua. Los cristales se secaron en el aire, primero a la temperatura ambiente, y se secaron luego a 100°C en una cámara de secado. Los cristales fundían entre 158 y 162°C, y contenían 53,4 25 por ciento de base de cloropromazina. Una sal formada entre 1 mol de ácido 2,3-difenil succínico y 1 mol de base de cloropromazina contiene teóricamente 54,1 por ciento de base de cloropromazina.

Ejemplo IV

30 Se mezclaron y calentaron hasta ebullición 1,0



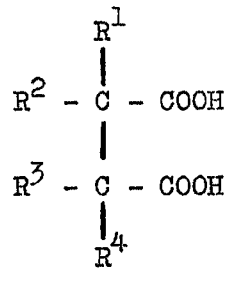
g de ácido 2,2-difenil succínico, 1,4 g. de base de cloro  
promazina, 14 ml. de acetona y 16 ml. de agua. Se disol-  
vió así toda la materia sólida. Enfriando a 0º precipite-  
ron cristales. Los cristales se separaron de las aguas ma-  
5 dres por filtración, se lavaron con agua y se secaron a  
60ºC. Los cristales fundieron entre 126 y 129ºC y conte-  
nían 53,1 por ciento de base de cloropromazina. Una sal  
formada entre 1 mol de ácido 2,2-difenil succínico y 1  
mol de base de cloropromazina contiene teóricamente 54,1  
10 por ciento de base de cloropromazina.

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Dinamarca, el 28 de Enero de 1.966, bajo el  
número 465/66, se acoge a los beneficios del artículo 51  
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los si-  
guientes:

20 1.- Un procedimiento para la preparación de sa-  
les de cloropromazina con un ácido dicarboxílico de fórmu-  
la general:



5 en la cual dos de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan grupos fenilo, y los dos grupos restantes representan átomos de hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un ácido dicarboxílico de la fórmula anterior o una de sus sales fácilmente soluble, con cloropromazina o con una de sus sales fácilmente soluble.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende emplear ácido meso-2,3-difenil succínico como ácido dicarboxílico.

10 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende preparar la sal de cloropromazina haciendo reaccionar una sal fácilmente soluble del ácido dicarboxílico empleado con una sal de cloropromazina fácilmente soluble, siendo aplicada una agitación a la  
15 mezcla de reacción.

4.- Un procedimiento para la preparación de sales de cloropromazina.

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

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

81 ENE 1967

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzabur  
Per. Eder