

26 JUN 1974

427596

P.- 57.792
Lu 8-008

COD//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en España por VEINTE años

a nombre de KEFALAS A/S

entidad danesa

establecida en 7-9 Ottiliavej, 2500 Copenhagen-Valby, Dinamarca

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION Y PURIFICACION DEL ISOMERO
ALFA DE 2-CLORO-9- $\bar{\Gamma}$ 3'-(N'-2-HIDROXIETILPIPERAZINO-N)-
-PROPILEDEN $\bar{\Gamma}$ -TIAXANTENO".
(Clase Internacional G07d).

26 JUN. 1974



5 El presente invento se refiere a un método para la preparación del nuevo isómero alfa de 2-cloro-9- $\bar{\Delta}$ 3'-(N'-2-hidroxiethylpiperazino-N-propiliden $\bar{\Delta}$ -tiaxanteno, de ésteres de ácidos carboxílicos del mismo, y de las sales por adición de ácido no tóxicas de estos compuestos.

10 El compuesto de 2-cloro-9- $\bar{\Delta}$ 3'-(N'-2-hidroxiethylpiperazino-N)-propiliden $\bar{\Delta}$ -tiaxanteno ha probado desde hace algunos años, en la forma de una mezcla de los isómeros cis y trans, ser una valiosa droga neuroléptica para el tratamiento de desórdenes psicóticos, en la mayor parte de las veces de pacientes esquizofrénicos.

15 El compuesto, que en lo que sigue es denominado clopentixol (r INN) abreviadamente, es eficaz en dosis de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 25 mg por dosificación unitaria. El clopentixol se utiliza preferiblemente en la forma de sales por adición de ácido, tales como el diclorhidrato, en formas de dosificación unitaria por vía oral. Cuando el clopentixol es preparado de acuerdo con el método descrito en la patente de los Estados Unidos número 3.116.291 se obtiene
20 una mezcla de isómeros en que está presente aproximadamente 35% y la mayor parte de las veces alrededor de 30 a 50%, del isómero más activo (denominado por razones de conveniencia alfa-clopentixol).

25 Una separación de los isómeros siguiendo las indicaciones descritas en la patente de los Estados Unidos 3.116.291

26 JUN 1974

no tuvo éxito. Cuando se intentó la cristalización fraccionada de la base libre o de una sal por adición de ácido de la misma en diversos disolvente, el isómero beta inactivo, por ser el más insoluble, siempre se separaba por cristalización en primer término, y de las aguas madres que resultaban de las cristalizaciones sólo se obtenían mezclas de los isómeros alfa y beta.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente, de acuerdo con el método del invento, que mediante benzoilación del residuo obtenido de la cristalización del isómero beta y cristalización de la mezcla resultante de los ésteres de ácido benzoico de los isómeros alfa y beta se separa por cristalización el éster puro de ácido benzoico del isómero alfa de clopentixol. A partir de este éster se podría obtener con facilidad el isómero alfa puro mediante una saponificación convencional o reducción con hidruro de litio y aluminio.

Correspondientemente, el método de preparar y purificar el isómero alfa puro de 2-cloro-9- β -(N'-2-hidroxietilpiperazino-N)-propilideno-tioxanteno está caracterizado porque a partir de una mezcla de isómeros que contiene de aproximadamente 30 a 50% del isómero alfa se elimina por cristalización en un disolvente orgánico la mayor parte del isómero beta, las aguas madres son evaporadas, el residuo es benzoilado con un derivado de ácido benzoico activo, tal como el anhídrido, cloruro, bromuro o derivado similar, la mezcla resultante de és-

26 JUN 1974

5 tores de ácido benzoico isómeros es sometida a cristalización
 en un disolvente orgánico, y el éster de ácido benzoico resul
 tante del isómero alfa puro es saponificado o es reducido de
 manera bien conocida para producir el isómero alfa puro que es
10 aislado tal como está o en la forma de una sal por adición de
 ácido no tóxica del mismo o, si se desea, el isómero alfa puro
 es acilado con un derivado reactivo de un ácido carboxílico que
 tiene desde uno a dieciseis átomos de carbono inclusive, y el
 éster resultante es aislado tal como está o en la forma de una
15 sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéutica-
 mente aceptable.

 Los disolventes utilizados para las cristalizaciones
 pueden ser alcoholes tales como metanol, etanol, propanol,
 n-butanol o similares, cetonas tales como acetona, metil-isobu
15 til-cetona o similares, o éteres tales como dietiléter, diiso
 propiléter o similares. Sin embargo, se pueden utilizar asi-
 mismo otros disolventes. No obstante, de modo preferible se
 utilizan ésteres tales como dietiléter o diisopropiléter.

 Los derivados reactivos de ácido carboxílico utiliza
20 dos para la esterificación de acuerdo con el invento se obtie-
 nen preferiblemente a partir de ácidos carboxílicos alifáticos,
 por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropióni
 co, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido deca
 noico, ácido palmítico y similares. Especialmente, los ésteres
25 de ácidos carboxílicos superiores tales como ácido enántico,

26 JUN 1974

ácido decanoico, y ácido palmítico han probado ser valiosos en la forma de soluciones oleosas para inyección, teniendo dichas soluciones oleosas un efecto prolongado en comparación con el isómero alfa no esterificado de olopentixol.

5 Como sales por adición de ácido no tóxicas de los nuevos isómeros alfa del invento se pueden mencionar los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, quinatos, metansulfonatos, etansulfonatos, lactatos, citratos, tartratos, bitartratos, maleatos, benzoatos, ascorbatos, embonatos, salicilatos, y similares.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el método del invento, pero no deben ser considerados como limitativos:

15 Ejemplo 1. El isómero alfa de 2-cloro-9- β -(N'-2-hidroxi-etilpiperazino-N)-propiliden- β -tiaxanteno, el éster de ácido benzoico del mismo y el diclorhidrato.

20 100 gramos de una mezcla de isómeros de 2-cloro-9- β -(N'-2-hidroxi-etilpiperazino-N)-propiliden- β -tiaxanteno (que contenía 35% del isómero alfa) en la forma de un aceite, fueron disueltos en 500 mililitros de isopropil-éter. Después de reposar se separaron por cristalización 50 gramos del isómero beta que fundía a 100-102 grados centígrados y fueron filtrados por succión. Las aguas madres fueron evaporadas y el residuo fue disuelto en 300 mililitros de acetona anhidra. A la solución se añadieron 20 gramos de cloruro de benzoilo y la mezcla fue calentada a reflujo durante 10 minutos. Después de

26 JUN 1974



enfriar se añadió a pH 3 una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en éter. El precipitado, que consistía en una mezcla de los ésteres de ácido benzoico isómeros, fue filtrado con succión y tratado con 1 filtro de una solución acuosa al 10%
5 de carbonato de sodio, y después de ello fue agitado con 500 mililitros de éter hasta que la totalidad hubo pasado a solución. La fase en éter fue separada, secada sobre carbonato de potasio anhidro, filtrada y evaporada hasta un volumen de - aproximadamente 200 mililitros. Después de enfriar se separaron por cristalización 30 g del éster de ácido benzoico del isómero alfa de clopentixol. Tras recristalización en éter, dicho compuesto funde a 101-103 grados centígrados.

El éster fue saponificado por calentamiento sobre un baño de vapor con una solución de 10 gramos de hidróxido de potasio en 100 mililitros de etanol durante 15 minutos. Después de enfriar, la mezcla fue vertida en agua y extraída con éter. La solución en éter fue secada sobre carbonato de potasio anhidro, filtrada y evaporada hasta aproximadamente 150 mililitros. Después de reposar y enfriar se separaron por cristalización
15 20 gramos del isómero alfa puro de 2-cloro-9- $\sqrt{3}$ -(N-2-hidroxi-etilpiperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno. Los cristales fueron filtrados con succión y secados. P. de f. 84-85 grados centígrados.

El diclorhidrato fue preparado a partir de una solución de la base en etanol mediante adición de cloruro de hidró
25



26 JUN

geno anhidro, y es una sustancia cristalina blanca que funde con descomposición a 250-260 grados centígrados.

5 El éster de ácido benzoico del isómero alfa puro - puede también ser reducido con 2,5 gramos de hidruro de litio y aluminio a partir de una solución en éter anhidro mediante calentamiento a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar se añadió gota a gota suficiente cantidad de agua para hacer que se sedimentase el precipitado, después de lo cual la solución en éter fue decantada. La solución en éter fue
10 tratada tal como arriba se menciona.

Ejemplo 2. El éster de ácido decanoico del isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt{3}$ '-(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno y su diclorhidrato.

15 50 gramos del isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt{3}$ '-(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno fueron disueltos en 250 mililitros de acetona anhidra. Luego se añadieron 26 gramos de cloruro de decanoílo tras de lo cual la mezcla fue calentada sobre un baño de vapor a reflujo durante una hora. Después de enfriar se añadió a pH 3 una solución de cloruro de hidrógeno anhidro en éter. El precipitado cristalino fue
20 separado por filtración y lavado con acetona. Se obtuvieron 71 gramos del diclorhidrato del éster de ácido decanoico del isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt{3}$ '-(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno en forma de una sustancia cristalina blanca que fundía a 180-190 grados centígrados.
25

26 JUN 1974



El alfa-clopentixol o un éster del mismo y las sales por adición de ácido no tóxicas de ellos (en lo que sigue denominados colectivamente "ingredientes activos") pueden ser administrados a animales tales como perros, gatos, caballos, 5 ovejas o similares, incluyendo seres humanos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y pueden ser utilizados por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, o en la forma de las soluciones estériles para inyección usuales. Los resultados al efectuar su administración a seres humanos 10 han sido muy satisfactorios.

Del modo más conveniente, el ingrediente activo es administrado por vía oral en una forma de dosificación unitaria tal como tabletas o cápsulas, conteniendo cada unidad de dosificación una sal por adición de ácido no tóxica de uno de 15 dichos compuestos en una cantidad de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos, pero del modo más preferible de aproximadamente 5 a 25 miligramos, calculado como la amina libre, oscilando usualmente la dosificación diaria total entre aproximadamente 3 y aproximadamente 300 miligramos. Las dosifi- 20 caciones individuales exactas así como las dosificaciones diarias en un caso particular serán determinadas desde luego, dependiendo de principios medicinales establecidos, bajo la dirección de un médico.

Cuando se preparan tabletas, el ingrediente activo es 25 mezclado en su mayor parte con coadyuvantes ordinarios para ta-

26 JUN 1974

bletas, tales como fécula de maíz, fécula de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas o similares.

Ejemplos típicos de fórmulas para composiciones que contienen alfa-clopentixol como el ingrediente activo son los siguientes:

- 5
- 1) Tabletas que contienen 5 miligramos de alfa-clopentixol calculado como la base libre en la forma del diclorhidrato:
- | | | |
|----|------------------|-------|
| | alfa-clopentixol | 5 mg |
| 10 | lactosa | 37 mg |
| | fécula de patata | 74 mg |
| | gelatina | 2 mg |
| | talco | 8 mg |
- 2) Solución para inyección que contiene, por ml:
- | | | |
|----|--------------------|------|
| 15 | alfa-clopentixol | 5 mg |
| | cloruro de sodio | 9 mg |
| | agua estéril hasta | 1 ml |
- 3) Jarabe que contiene, por mililitro :
- | | | |
|----|------------------|--------|
| 20 | alfa-clopentixol | 3 mg |
| | metil-parabon | 1 mg |
| | propil-paraben | 0,1 mg |
| | sacarosa | 400 mg |
| | agua hasta | 1 ml |
- 4) Cápsulas que contienen, por cada cápsula:
- | | | |
|----|-----------------------|--------|
| 25 | alfa-clopentixol | 10 mg |
| | lactosa | 40 mg |
| | estearato de magnesio | 0,5 mg |

26 JUN. 1974



5 Puede utilizarse cualquier otro coadyuvante farmacéu-
tico de formación de tabletas con la condición de que sea com-
patible con el ingrediente activo, y las composiciones y for-
mas de dosificación adicionales pueden ser similares a las ac-
tualmente utilizadas como agentes neurolépticos, tales como -
tiotixeno, clopentixol o flupentixol. También combinaciones de
los ingredientes activos así como de sus sales por adición de
ácido no tóxicas con otros ingredientes activos, especialmen-
te con otros agentes neurolépticos, timolépticos, tranquilizan-
tes, o similares, caen dentro del alcance del presente inven-
to.

10 El invento proporciona además composiciones farmacéu-
ticas con acción prolongada que comprenden, como ingrediente
activo, el isómero alfa del éster de ácido decanoico de 2-clo-
ro-9- $\bar{3}$ -(N'-2-hidroxi-etilpiperazino-N)-propiliden $\bar{7}$ -tiaxanteno
15 (denominado abreviadamente Lu 8-008) o una de sus sales por adi-
ción de ácido no tóxicas juntamente con un vehículo o excipien-
te farmacéutico.

20 Estos pueden ser administrados a animales, incluyen-
do los seres humanos, tanto por vía oral, como por vía parente-
ral y rectal, y pueden adoptar la forma, por ejemplo, de solu-
ciones o suspensiones estériles para inyección, tabletas, supo-
sitorios, cápsulas y jarabes.

25 Los resultados de la administración a seres humanos
de las composiciones del invento han sido muy satisfactorios.

26 JUN 1974

Preferiblemente, no obstante, las composiciones están en la forma de soluciones o suspensiones estériles para inyección, y en una forma de realización preferida del invento se pueden preparar soluciones inyectables a partir de un aceite o grasa inyectable no tóxico, por ejemplo aceite vegetal ligero, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete u oleato de etilo, y pueden contener adicionalmente agentes glicificantes, por ejemplo estearato de aluminio, para retardar la absorción dentro del cuerpo. Dichas soluciones oleosas tienen una actividad muy prolongada cuando se inyectan por vía intramuscular, y se ha producido una satisfactoria acción neuroléptica mediante una única inyección intramuscular de aproximadamente 20-100 miligramos de Lu 8-008 disuelto en un aceite vegetal ligero durante un período tan largo como de 2 a 4 semanas.

Los siguientes ejemplos ilustran las soluciones oleosas inyectables de acuerdo con el presente invento:

- | | |
|---------------------------------|-----------------------|
| 1. Lu 8-008 | 50 gramos |
| Aceite vegetal ligero, estéril, | hasta 1000 mililitros |
| 2. Lu 8-008 | 40 gramos |
| Aceite de sésamo, estéril | hasta 1000 mililitros |
| 3. Lu 8-008 | 100 gramos |
| Monoestearato de aluminio | 20 gramos |
| Aceite vegetal ligero, estéril, | hasta 1000 mililitros |
| 4. Lu 8-008 | 50 gramos |
| Aceite de oliva, estéril | hasta 1000 mililitros |

26 JUN 1974

Las soluciones son cargadas, por ejemplo, en ampollas, cada una de las cuales contiene 1 mililitro de solución.

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, cuando se aisla un ingrediente activo en la forma de una sal por adición de ácido, el ácido es seleccionado preferiblemente de manera que contenga un anión que sea no tóxico y farmacológicamente aceptable, por lo menos en dosis terapéuticas usuales. Sales representativas que son incluidas en este grupo preferido son los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, 10 metansulfonatos, etansulfonatos, lactatos, citratos, tartratos o bitartratos, embonatos y maleatos de las aminas activas. Otros ácidos son igualmente apropiados, y pueden ser empleados si así se desea. Por ejemplo, se pueden emplear también, como ácidos formadores de sales por adición de ácido, los ácidos fumárico, 15 benzoico, ascórbico, succínico, salicílico, bis-metilensalicílico, propiónico, gluconico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencensulfónico, y sulfámico. Cuando se desea aislar un compuesto del invento en la forma de la base libre, esto puede efectuarse según métodos convencionales, por ejemplo disolviendo en agua 20 la sal aislada o no aislada, tratando con un material alcalino apropiado, extrayendo la base libre puesta en libertad con un disolvente orgánico apropiado, secando el extracto y evaporando hasta sequedad o destilando fraccionadamente para efectuar el aislamiento de la amina básica libre. 25



5 Se ha de entender que el invento no está limitado a los detalles exactos de realización, o al compuesto o composiciones precisas que se han mostrado y descrito, ya que modificaciones y equivalentes evidentes resultarán comprensibles para un técnico en la materia.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 25 de Junio de 1.973, bajo el nº 30152/73 (Provisional), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Un método para la preparación y purificación del isómero alfa de 2-cloro-9- β -(N'-2-hidroxi-etilpiperazino-N)-propilideno-tioxanteno, un éster del mismo y una sal por adición de éstos compuestos, caracterizado porque a partir de una
25 mezcla de isómeros que contiene de 30 a 35% del isómero alfa se

20-6-74

26 JUN 1974

elimina la mayor parte del isómero beta por cristalización en un disolvente orgánico, se evaporan las aguas madres, se benzoíla el residuo con un derivado activo de ácido benzoico, se somete a cristalización en un disolvente orgánico a la mezcla resultante de ésteres de ácido benzoico isómeros, y los ésteres de ácido benzoico resultantes del isómero alfa puro son saponificados o reducidos de manera bien conocida para producir el isómero alfa puro, que es aislado tal como ésta o en la forma de una sal por adición de ácido no tóxica del mismo o, si se desea, el isómero alfa es acilado con un derivado reactivo de ácido carboxílico que tiene de uno a dieciseis átomos de carbono inclusive y el éster resultante es aislado tal como está o en la forma de una sal por adición de ácido del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque el isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt[3]{3}$ -(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno es aislado en forma del diclorhidrato.

3^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque el isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt[3]{3}$ -(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno es acilado con un derivado reactivo de ácido decanoico y el éster de ácido decanoico resultante del isómero alfa de 2-cloro-9- $\sqrt[3]{3}$ -(N'-2-hidroxi-etil-piperazino-N)-propiliden $\sqrt{7}$ -tiaxanteno es aislado en forma de la base libre o de una sal por adición de ácido del mismo con un

20-6-74

26 JUN. 1974



ácido farmacéuticamente aceptable.

4^a.- Un método para la preparación y purificación del isómero alfa de 2-cloro-9- $\bar{\Gamma}$ 3'-(N'-2-hidroxietilpiperazino-N)-propiliden $\bar{\Gamma}$ -tiaxanteno.

5

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

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

Madrid,

26 JUN. 1974

10

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Poder

15

20-6-74

GS/.

- 15 -