



10	ES	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
											N.º 450109														A1																																																																		
											FECHA DE PRESENTACION.																																																																																
											23-7-76																																																																																

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	75 23340.		25-7-75		FRANCIA.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOTIAZINA.

71	SOLICITANTE (S)
	MAR-PHA SOCIETE D'ETUDES ET D'EXPLOITATION DE MARQUES

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75116 Paris, Francia.

72	INVENTOR (ES)
	Claude Gueremy y Christian Renault, ambos franceses.

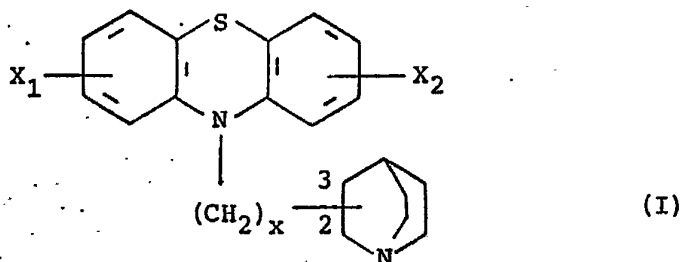
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

1           Esta invención constituye una mejora de derivados  
de fenotiazina y en los medicamentos preparados a partir de  
estos derivados.

5           En la solicitud de patente francesa n°2.034.605 se  
describen derivados de fenotiazina de fórmula general:



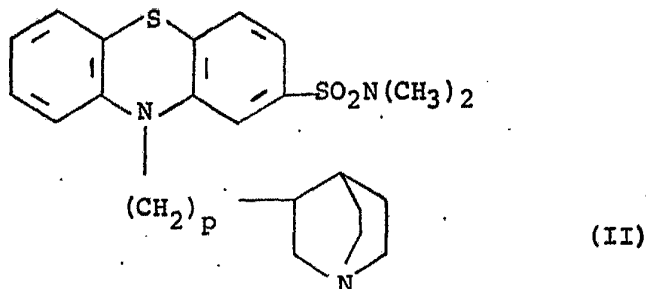
15           donde X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> representan cada uno de ellos hidrógeno, flúor,  
cloro, bromo, R, OR, CN, COR, CF<sub>3</sub>, SR, SOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R o SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
representando R un radical alquilo de bajo peso molecular, de  
1 a 4 átomos de carbono, siendo la posición de la cadena que  
une el átomo de nitrógeno del ciclo de fenotiazina al ciclo  
de quinuclidina y el valor de x tales que el número n de áto-  
mos de carbono que separan al átomo de nitrógeno de la quinu-  
clidina del del ciclo de fenotiazina es igual a 2 o 3, a ex-  
20           cepción de los derivados donde x = 0 y n = 3.

25           Más exactamente, en la patente citada, el grupo qui-  
nuclidínico está sustituido con el radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- en las po-  
siciones 2 o 3, siendo el valor de x 1 o 2 cuando dicho gru-  
po está sustituido en la posición 2 o 3 y 1 cuando dicho grupo  
está sustituido en la posición 3.

30           Los compuestos de la patente citada son utilizables  
principalmente como medicamentos antihistamínicos, anticolí-  
néricos, adrenolíticos, neurosedantes, tranquilizantes y  
espasmolíticos.

Prosiguiendo sus investigaciones, la firma solicitan

1 te ha descrito los compuestos de fórmula:



donde p vale 0 o 1 y ha descubierto que estos compuestos presentan propiedades particulares:

10 Se ha establecido que los compuestos de fórmula (II) presentan preciosas propiedades como medicamentos inhibidores de la secreción gástrica a unas dosis de actividad donde el efecto colinolítico (anticolinérgico) todavía no se manifiesta. De ello resulta una ventaja imprevista y apreciable debido a la atenuación o a la desaparición de los efectos secundarios indeseables de tipo atropínico. Asimismo, el efecto neurosedante tampoco se manifiesta todavía cuando no se pasa de las dosis terapéuticas.

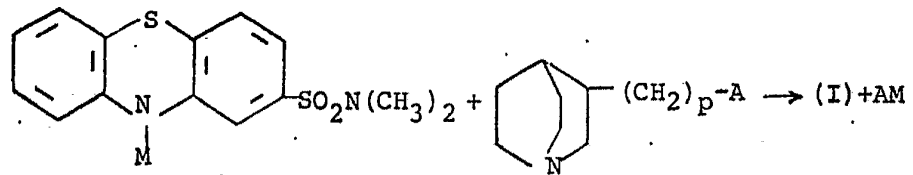
15

20 Igualmente se ha encontrado que los compuestos de fórmula (II) son medicamentos utilizables en las afecciones trombovasculares, mientras que los otros productos de la solicitud de patente principal están prácticamente exentos de esta actividad. Como otros objetos de la invención figuran las sales de los derivados de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable.

25

30 La invención se refiere también a medicamentos especialmente útiles como inhibidores de la secreción gástrica no colinolíticos y en las afecciones trombo-hemorrágicas, constituidas o conteniendo un producto de fórmula (I) o sus sales con un ácido farmacéuticamente aceptable.

1 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10 donde M representa un átomo de un metal alcalino, en especial sodio y A es un átomo de halógeno o un grupo alquil- o aril-sulfoniloxi. El grupo alquil-sulfoniloxi es preferiblemente el metilsulfoniloxi y el grupo aril-sulfoniloxi es preferiblemente benceno- o p-toluen-sulfoniloxi. La metalación de la N,N-dimetil-2-fenotiazinsulfonamida puede ser efectuada, mediante un hidruro o un amiduro de metal alcalino, en un disolvente inerte, generalmente un hidrocarburo aromático como el tolueno o el xileno.

15 Una vez terminada la reacción de metalación, se realiza la condensación del derivado quinuclidínico en el mismo medio o preferentemente después de la adición de un disolvente aprótico polar como la dimetilformamida o la hexametilfosfotriamida. La reacción tiene lugar en general a la temperatura de ebullición de la mezcla de disolventes utilizada.

20 Una vez terminada la reacción, la mezcla se trata por métodos clásicos, físicos (evaporación, extracción con un disolvente, destilación, cristalización, cromatografía, etc) o químicos (formación de sal y regeneración de la base, etc) con objeto de aislar los productos en estado puro, ya sea en forma de bases o en forma de una sal de éstas con un ácido.

25 Los ejemplos siguientes ilustran de forma no limitativa la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

N,N-Dimetil-10-(3-quinuclidinil)-2-fenotiazin-sulfonamida

Se colocan bajo nitrógeno 4,4 g de hidruro sódico al 50 % en aceite, 260 ml de xileno seco y 27,6 g de N,N-dimetil-2-fenotiazinsulfonamida: se lleva a 130° durante 20 horas y después se agregan 100 ml de dimetilformamida. A continuación se introduce una solución de 24 g de 3-fenilsulfoniloxi-quinuclidina en 130 ml de xileno y se lleva a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, se filtra y se evaporan los disolventes a presión reducida. El residuo se redissuelve en 500 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se extrae cuatro veces con 100 ml cada vez de una solución acuosa 2N de ácido metanosulfónico. La solución ácida se lava dos veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo y se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico al 35 %. Se extrae el aceite que se separa mediante acetato de etilo, la solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 20 g de producto crudo que cristaliza en 100 ml de acetona lo que proporciona 16 g de producto puro que funde a 156°C.

Análisis para  $C_{21}H_{25}N_3O_2S_2$ :

	C	H	N	S
Calculado :	60,8	6,05	10,15	15,4
Encontrado:	61,4	6,4	10,1	15,6

La N,N-dimetil-2-fenotiazinsulfonamida puede ser preparada de acuerdo con la patente británica n° 813.025 del 17 de Julio de 1957.

La 3-fenilsulfoniloxi-quinuclidina puede ser sintetizada según Mikhlina, J.Gen.Chem. U.R.S.S. 30 (1960), 2943.

1

EJEMPLO 2

N,N-Dimetil-10-(3-quinuclidinil-metil)-2-fenotiazinsulfonamida

5

Se colocan bajo nitrógeno 4,4 g de hidruro sódico al 50 % en aceite, 27,6 g de N,N-dimetil-2-fenotiazinsulfonamida y 300 ml de xileno seco. Se lleva a 130°C durante 20 horas y se añaden 150 ml de dimetilformamida y una solución de 14 g de 3-clorometil-quinuclidina en 150 ml de xileno. Se lleva a reflujo durante 24 horas, se enfría a la temperatura ambiente, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en 150 ml de benceno y 20 ml de éter, se enfría a 0°C y se filtra, obteniéndose 13 g de producto crudo que se recristaliza en 500 ml de etanol absoluto a ebullición. Se recuperan 9,2 g de producto puro que funde a 249°.

10

15

Análisis para  $C_{22}H_{27}N_3O_2S_2$ :

	C	H	N	S
Calculado :	61,6	6,29	9,80	14,92
Encontrado:	61,1	6,2	9,6	14,7

20

La 3-clorometil-quinuclidina puede ser obtenida según, Grob y colaboradores, Helv.Chim.Acta, 37 (1954), 1689.

PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

25

La toxicidad aguda de los productos de los Ejemplos 1 y 2 ha sido determinada en el ratón por vía venosa y oral.

Las dosis letales para el 50 % de los animales ( $DL_{50}$ ) son las siguientes:

30

Vía venosa	{ Ejemplo 1: 98 mg/kg Ejemplo 2: 68 mg/kg
Vía oral	{ Ejemplo 1: 800 mg/kg Ejemplo 2: atóxico a 900 mg/kg

1

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Desde el punto de vista de sus propiedades farmacológicas, los productos de los Ejemplos 1 y 2 son especialmente notables porque poseen:

5

1. Actividad inhibidora de la secreción gástrica, experimentalmente estimulada.
2. Actividad protectora contra los síndromes trombo-hemorrágicos experimentales.

10

La actividad inhibidora de la secreción gástrica, experimentalmente estimulada, de estos compuestos ha sido determinada en la rata en vigilia, en la que se ha procedido, después de la paratomía bajo anestesia, a la ligadura del píloro.

15

Los productos se administran en solución acuosa, por vía oral, una hora antes de la ligadura del píloro.

Después de ésta, se desencadena la estimulación de la secreción gástrica mediante inyecciones subcutáneas repetidas de pentagastina siguiendo un protocolo similar al de Lippmann, J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 65, 67.

20

Dos horas después de la ligadura, los animales son sacrificados y el líquido gástrico acumulado en los estómagos es retirado. Se determina su volumen, su acidez libre y su acidez total.

25

Las dosis de productos que han disminuído en un 50 % el efecto estimulante de la pentagastrina son las siguientes:

30

3 mg/kg para el Ejemplo 1	}	en lo que se refiere al volumen de líquido gástrico secretado
8 mg/kg para el Ejemplo 2		
3,6 mg/kg para el Ejemplo 1	}	en lo que se refiere al caudal de ácido libre
8 mg/kg para el Ejemplo 2		
4 mg/kg para el Ejemplo 1	}	en lo que se refiere al caudal de ácido total.
9 mg/kg para el Ejemplo 2		

1 Es conveniente insistir en el hecho de que esta actividad antisecretora se obtiene a dosis a las cuales el efecto colinolítico todavía no se manifiesta.

5 Esto ha sido investigado en la rata y en el ratón, mediante el ensayo de la midriasis.

En el ratón, la dosis activa al 50 % por vía oral es aproximadamente igual a 300 mg/kg en el caso del Ejemplo 1. El Ejemplo 2 no modificó el diámetro de la pupila, incluso a una dosis de 400 mg/kg por vía oral. La dosis activa al 50 %  
10 de la atropina en forma de sulfato, a título comparativo, es igual. a 1 mg/kg.

En la rata, la dosis umbral a partir de la cual el diámetro de la pupila comienza a aumentar es superior a 30 mg/kg por vía oral, para los Ejemplos 1 y 2, mientras que la atropina, en forma de sulfato, provoca un aumento del 50 % del  
15 diámetro de la pupila a la dosis de 0,08 mg/kg.

La actividad protectora de estos productos frente a los síndromes trombo-hemorrágicos ha sido estudiada mediante tres métodos.

20 El primer método es el de L. Thomas, J.Exp.Med. 1956, 104, 865, 80, modificado por H. Yamazaki y colaboradores, Throm.Diath.Haemorrh. 1969, 22, 145-50.

El animal experimental es el conejo de la variedad Neozelandesa de 2,00-2,500 kg. Los productos se inyectan en la dermis de la piel del abdomen del animal que, diez minutos más tarde, recibe una inyección intravenosa preparatoria de lipopolisacárido  $\beta$  de Escherichia coli (Difco) (100  $\mu$ g/kg) y, un minuto después, una inyección intradérmica desencadenante de 50  $\mu$ g de adrenalina bajo 0,1 ml en las pápulas anteriormente tratadas.  
25  
30

1 Veinticuatro horas más tarde, se observan las lesiones hemorrágicas aparecidas al nivel de las pápulas.

5 En estas condiciones, se obtiene una protección completa con una dosis de 160 µg para el Ejemplo 1 y de 80 µg para el Ejemplo 2.

10 El segundo método es el de Selye H. y colaboradores, Arch. Pharmakol. Exp. Path. 1966, 255, 133, 141 y 142, 150, que permite obtener al nivel de los órganos internos un síndrome trombo-hemorrágico o a nivel cutáneo unas lesiones casi exclusivamente necróticas.

15 El animal experimental es la rata que recibe una inyección subcutánea preparatoria de compuesto 48/80 y después, una hora más tarde, una inyección subcutánea desencadenante de una solución hipertónica de glucosa.

Las conexiones cutáneas se desarrollan en una hora.

Los productos son administrados por vía oral, una hora antes de la inyección de 48/80.

20 Las dosis protectoras al 50 % son iguales a 2,5 mg/kg para el Ejemplo 1 y a 5,5 mg/kg para el Ejemplo 2.

El tercer método deriva del descrito por France-Browder S. y colaboradores, J. Allerg., 1959, 30, (1), 1, 10.

Utiliza la propiedad que posee la polimixina B de provocar ulceraciones hemorrágicas gástricas masivas en la rata.

25 La dosis protectora (50 %) de los productos administrados por vía oral, 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de 15.000 U.kg de polimixina B es de 6,7 mg/kg para el Ejemplo 1 y próxima a 15 mg/kg para el Ejemplo 2.

#### UTILIZACION TERAPEUTICA

30 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados en terapéutica hu-

1

mana, en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, supositorios, soluciones ingeribles o inyectables, etc, como inhibidores de la secreción gástrica no colinolíticos a las dosis terapéuticas y como medicamentos activos en las afec-

5

La posología depende de los efectos buscados y de la vía de administración utilizada. Por ejemplo, por vía oral, puede encontrarse entre 50 y 500 mg al día de sustancia activa con unas dosis unitarias comprendidas entre 10 y 100 mg.

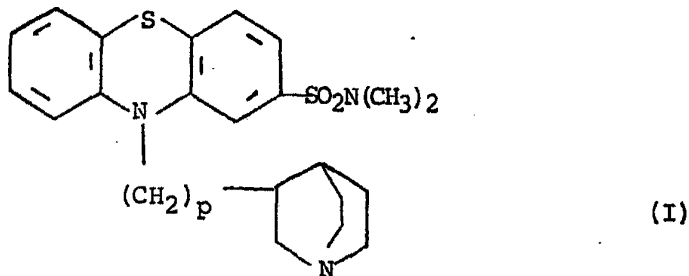
10

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15

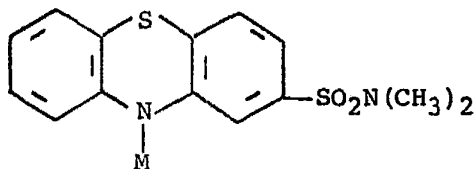
1. Mejoras introducidas en un procedimiento de obtención de derivados de fenotiazina, representados por la fórmula:



20

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, donde p tiene un valor de 0 o 1, cuyas mejoras consisten hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25

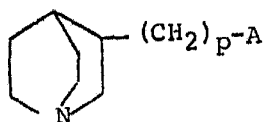


con un compuesto de fórmula:

30

-----

1



5

donde M representa un átomo de un metal alcalino y A representa un átomo de halogeno o un grupo alquil- o aril-sulfonilo, en un disolvente inerte, y condensar el derivado quinuclidínico formado en el mismo disolvente o después de agregar un disolvente aprótico polar.

10

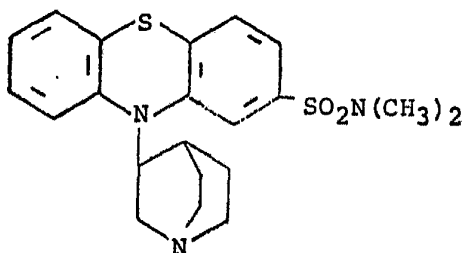
2. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que el primer disolvente es un hidrocarburo aromático.

3. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que el segundo disolvente es dimetilformamida o hexametilfosfortriamida.

15

4. Mejoras según la Reivindicación, 1, en las que el compuesto obtenido está representado por la fórmula:

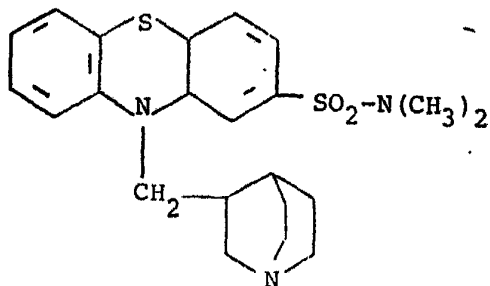
20



(II)

25

5. Mejoras según la Reivindicación 1, en las que el compuesto obtenido está representado por la fórmula:



(III)

30

1

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOTIAZINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Julio de 1.976  
BERNARDO UNGRIA

P. P.

10

15

20

25

30