

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	450.128	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	24.7.76	

P.- 63.477

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑮ PAIS
⑬① NUMERO:		
604.462	13.8.75	EE.UU

⑯ FECHA DE PUBLICIDAD	⑰ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑱ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

⑲ TITULO DE LA INVENCION
"METODO PARA PREPARAR UN ESTER DE ACIDO BEHENICO"

⑳ SOLICITANTE (S)
KEFALAS A/S

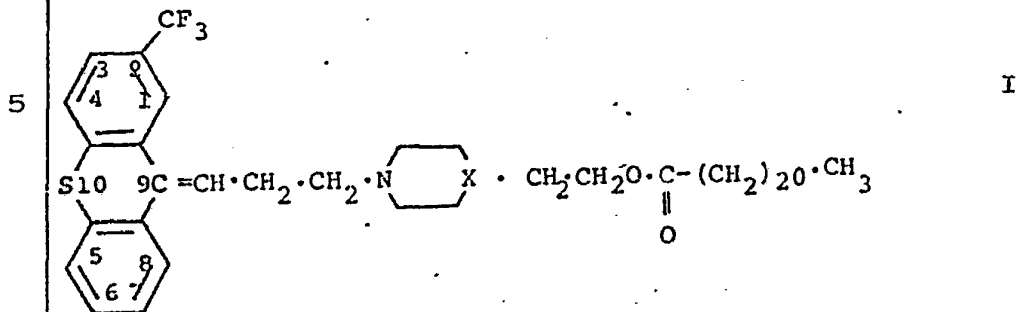
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
7-9 Ottiliavej, 2500 Copenhagen-Valby, Dinamarca

㉑ INVENTOR (ES)
Jørn Lasse Martin Buus, Niels Lassen y Allan Johan Bigler

㉒ TITULAR (ES)

㉓ REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de ácido behénico de la siguiente fórmula general:



10

donde X es "N" o "CH", a sus sales no tóxicas de adición de ácido, a un método para preparar dichos ésteres y a composiciones terapéuticas de los mismos, que tienen efecto prolongado.

15

En años recientes los ésteres de tiaxantenos activos neurolépticos han sido sugeridos y hallados útiles en preparaciones que tienen efecto prolongado cuando se administran parenteralmente. Los ésteres que han resultado ser más útiles son los ésteres de ácido decanoico y palmítico con alfa-flupentixol, que se administran principalmente como soluciones estériles en aceites vegetales, las cuales soluciones se inyectan intramuscularmente. El efecto neuroléptico de tales soluciones puede durar tanto como 18 días.

20

25

También se han sugerido los ésteres de ácido carboxílico alifático con algunos tiaxantenos neurolépticos muy fuertes que tienen un átomo de fluor en posición 6, y entre ellos se incluyen los ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos que tienen hasta e inclusive 17 átomos de carbo-

30

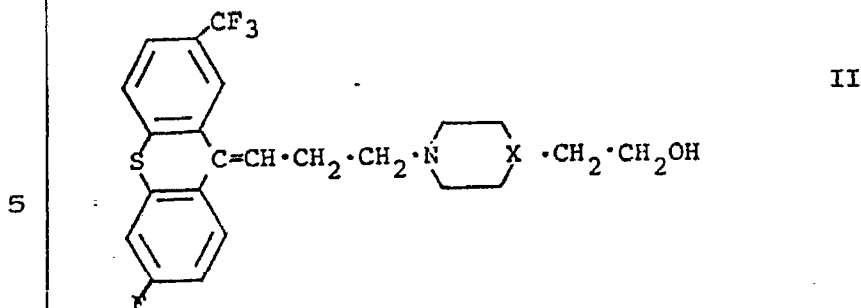
1 no, especialmente los ésteres de ácido decanoico y palmíti-
co. Durante trabajos continuados con tales ésteres, en ex-
perimentos farmacológicos, se halló que los ésteres de áci-
do decanoico y palmítico de los isómeros alfa, fuertemente
5 neurolépticos, de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hi-
droxietyl)-1-piperidil)propiliden)-tiaxanteno y 2-trifluoro
metil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil)propi-
liden)-tiaxanteno, cuando se administran en dosis ordinarias
como soluciones aceitosas, por inyección, tendían a dar con-
10 centraciones demasiado altas al principio, causando un efec-
to sedante pronunciado en la primera semana.

Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que los é-
steres de ácido behénico de fórmula I no solo tienen un efec-
to más prolongado, sino también que no causan efecto sedan-
15 te en los animales de ensayo, cuando se inyectan en forma
de soluciones aceitosas del muy activo isómero alfa.

Es un hecho bien sabido que los tiaxantenos que
tienen un doble enlace entre el átomo de carbono 9 de anillo
y la cadena lateral, y que están sustituidos de forma asimé-
20 trica en los anillos de fenilo, existen en forma de isómeros
geométricos del tipo cis-trans. Los isómeros individuales
poseen los efectos farmacológicos deseados en grados dife-
rentes. Para mayor conveniencia, los isómeros que tienen
las actividades neurolépticas más pronunciadas se denominan
25 isómeros alfa, aquí y en lo sucesivo. Según la invención,
los isómeros alfa de los ésteres de ácido behénico de fór-
mula I se prefieren desde el punto de vista de la actividad
y margen de seguridad.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar
30 - según el método de la invención - haciendo reaccionar un

1 compuesto de la siguiente fórmula general:



10 donde X es como se ha definido antes, ya sea en forma de un isómero individual o como una mezcla de isómeros, con un derivado reactivo de ácido behénico, tal como un haluro de ácido o el anhídrido, tras lo cual el compuesto de fórmula I formado por la reacción se aísla como base libre o como sal no tóxica de adición de ácido del mismo, y si el compuesto de fórmula I se obtiene como mezcla de isómeros, 15 los isómeros individuales, si se desea, se separan, por ejemplo por cristalización fraccionada.

Cuando se preparan los isómeros individuales de los compuestos de fórmula I se prefiere, según la invención, separar los isómeros del compuesto de fórmula II antes del 20 procedimiento de esterificación, ya que es más difícil separar los isómeros tras la esterificación.

El procedimiento de esterificación según la invención se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como una cetona, preferiblemente 25 acetona, o un éter tal como éter dietílico.

El derivado reactivo de ácido behénico es preferiblemente un haluro de ácido, especialmente el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido.

Las sales no tóxicas de adición de ácido de los 30 compuestos de fórmula I son preferiblemente sales de ácidos

1 farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos minerales,
por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
fosfórico, ácido sulfúrico y similares, y ácidos orgánicos
tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico,
5 ácido cítrico, ácido metanosulfónico y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran el método de la
invención, pero no se pueden considerar como limitativos:

Ejemplo 1 El éster de ácido behénico del isómero alfa de

2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietyl)-
10 -1-piperidil)propiliden)-tiaxanteno, y su clorhi-
drato

Se añadieron 100 gramos de 2-trifluorometil-6-
-fluorotioxantona a una solución de Grignard preparada con
80 gramos de bromuro de alilo y 95 gramos de virutas de mag-
15 nesio en 500 mililitros de éter. La mezcla se trató a re-
flujo durante 15 minutos y, tras enfriar, la mezcla de reac-
ción se vertió en una solución de cloruro amónico. La fase
etérea se separó, se sometió tres veces a extracción, cada
una con 300 mililitros de agua, y se evaporó bajo vacío. El
20 residuo se disolvió en 300 mililitros de benceno y se aña-
dió una mezcla de 35 mililitros de anhídrido acético, 2 mi-
lilitros de cloruro de acetilo y una gota de ácido sulfúrico
concentrado. La mezcla se calentó sobre un baño de vapor
de agua a aproximadamente 65 grados centígrados, hasta que
25 se inició la deshidratación, y luego durante 15 minutos
más. Luego se vertió la mezcla sobre hielo machacado, se hi-
zo alcalina con solución de hidróxido sódico y se sometió
a extracción con 500 mililitros de éter. La fase etérea se
lavó tres veces, cada una con 100 mililitros de agua, se se-
30 có sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó bajo va-

1 cío. El residuo, que era un aceite amarillo, consistía en
2-trifluorometil-6-fluoro-9-(2-propeniliden)-tioxanteno algo
impuro. Rendimiento: 105 gramos.

5 150 gramos de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(2-propil-
den)-tioxanteno y 300 gramos de 4-(2-hidroxietyl)-piperidina se
calentaron a 90 grados centígrados durante 17 horas. La mezcla
se vertió en 2 litros de agua, que subsiguientemente se sometió
a extracción con 2 litros de éter. La fase etérea se separó,
se lavó tres veces, cada una con 500 mililitros de agua,
10 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó bajo
vacío. El oxalato se precipitó y recristalizó con acetona. Ren-
dimiento: 118 gramos de oxalato de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-
-(3-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidil)propiliden)tioxanteno, en for-
ma de mezcla de isómeros que funden a 142-144 grados centígrados.

15 El isómero beta, farmacológicamente inactivo, se dis-
ló en forma de su oxalato por cinco recristalizaciones con 2-pro-
panol:metanol (1:1), y funde a 150-153 grados centígrados.

20 El isómero alfa, farmacológicamente activo, se aisló
hirviendo la mezcla de oxalatos con acetona. Por evaporación de
la solución en acetona, bajo vacío, se obtuvo una mezcla que con-
tenía aproximadamente 80% del isómero activo. La base de preci-
pitó con solución diluída de hidróxido sódico, y se sometió a
extracción con 200 mililitros de éter, que se lavó tres veces
cada una con 50 mililitros de agua, se secó sobre sulfato de
25 magnesio anhidro y se evaporó bajo vacío. El residuo se disol-
vió en acetona y se precipitó con cloruro de hidrógeno seco en
éter. El clorhidrato del isómero alfa activo se obtuvo como sus-
tancia cristalina blanca que fundía a 166-168 grados centígrados.
El isómero inactivo se puede convertir en parte en el isómero ac-
tivo, por ebullición con una solución que contiene una sustan-
30 cia alcalina fuerte tal como etilato sódico, y aislando el isóme

1 ro activo como se ha descrito antes.

La base del isómero alfa activo se aisló de manera usual, y fundía a 128-129 grados centígrados.

Se disolvieron 25 gramos del isómero alfa de
5 2-trifluorometil-6-fluor-9-(3-(4-(2-hidroxi-
dil)propiliden)-tiaxanteno en 100 mililitros de acetona se-
ca, tras lo cual se añadieron 25 gramos de cloruro de áci-
do behénico y se trató la mezcla a reflujo durante una hora,
y luego se evaporó bajo vacío. El residuo se recristalizó
10 con acetato de etilo, lo que dió como resultado la crista-
lización del clorhidrato del éster de ácido behénico del
isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidro-
xi-til)-1-piperidil)propiliden)-tiaxanteno. La base libre
correspondiente se liberó por adición de amoniaco acuoso,
15 seguida por extracción con éter, lavado de la fase etérea
con agua, secado y evaporación bajo vacío. El aceite resul-
tante cristaliza con pentano. Rendimiento: 32 gramos de
cristales blancos, que funde a 59-61 grados centígrados.

Ejemplo 2 El éster de ácido behénico del isómero alfa de
20 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-til)-
-piperazin-1-il)propiliden)-tiaxanteno.

Cuando el ejemplo 1 se efectuó usando el isómero
alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-til)pi-
perazin-1-il)propiliden)-tiaxanteno en vez del isómero alfa
25 de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-til)-1-pipe-
ridil)propiliden)-tiaxanteno, se obtuvo el éster de ácido
behénico del isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-
-(3-(4-(2-hidroxi-til)piperazin-1-il)propiliden)-tiaxanteno.

La invención proporciona además composiciones far-
30 macéuticas con acción prolongada, que comprenden como ingre-

1 diente activo un compuesto de fórmula I, preferiblemente en forma de isómero alfa, o una de sus sales no tóxicas de adición de ácido, junto con un vehículo o excipiente farmacéutico.

5 Se pueden administrar a animales, incluyendo seres humanos, tanto oral, parenteral como rectalmente, y pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones o suspensiones estériles para inyección, tabletas, supositorios, cápsulas y jarabes. Los resultados de la administración a
10 seres humanos de las composiciones de la invención han sido muy satisfactorios.

Sin embargo, preferiblemente, las composiciones están en forma de soluciones o suspensiones estériles para inyección, y en una realización preferida de la invención se pueden preparar soluciones inyectables a partir
15 de una grasa o aceite inyectable no tóxico, p.ej. aceite vegetal ligero, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete u oleato de etilo, y pueden contener adicionalmente agentes de gelificación, p.ej. estearato de aluminio, para retrasar la absorción dentro del cuerpo. Tales
20 soluciones aceitosas tienen una actividad muy prolongada cuando se inyectan intramuscularmente, y se ha producido una acción neuroléptica satisfactoria por una sola inyección intramuscular de aproximadamente 25-40 mg de un compuesto de fórmula I, disuelto en un aceite vegetal ligero,
25 durante tanto como 3-6 semanas.

El compuesto preferido de fórmula I para uso en las composiciones farmacéuticas según la invención es el éster de ácido behénico del isómero alfa de 2-trifluorometil-6-
30 -fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxietil)-1-piperidil)propiliden)-tia

1 xanteno (Lu 13-013), llamado en lu sucesivo Lu 13-063 para mayor brevedad.

Los siguientes ejemplos ilustran las soluciones aceitosas inyectables según la presente invención:

- | | | |
|----|-------------------------------|---------------|
| 5 | 1. Lu 13-063 | 16 gramos |
| | Aceite vegetal ligero estéril | hasta 1000 ml |
| | 2. Lu 13-063 | 32 gramos |
| | Aceite de sésamo estéril | hasta 1000 ml |
| 10 | 3. Lu 13-063 | 100 gramos |
| | Monoestearato de aluminio | 20 gramos |
| | Aceite vegetal ligero estéril | hasta 1000 ml |
| | 4. Lu 13-063 | 16 gramos |
| 15 | Aceite de oliva estéril | hasta 1000 ml |

Con las soluciones se llenan, por ejemplo, ampollas que contienen cada una 1 ml de solución.

El ingrediente activo de fórmula I se puede administrar también en forma de una suspensión de ingrediente activo micronizado, o una sal del mismo, en solución salina fisiológica estéril.

Se pueden usar otros coadyuvantes farmacéuticos cualesquiera, con tal de que sean compatibles con el ingrediente activo, y otras composiciones y formas de dosificación adicionales pueden ser similares a las actualmente usadas para neurolépticos. También caen dentro del ámbito de la presente invención las combinaciones de un compuesto de fórmula I, así como sus sales no tóxicas de adición de ácido, farmacológicamente aceptables, con otros ingredientes activos, especialmente otros neurolépticos, timolépticos o si-

1 milares.

5 Cuando se ensayan los ésteres de ácido behénico de fórmula I, se ha hallado ventajoso usar el ensayo, bien reconocido, que se basa en el hecho de que los neutolépticos fuertes son antagonísticos del vómito inducido por apomor-
fina en perros. El ensayo está descrito por P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers y K.H.L. Schellehaus: "¿Se pueden predecir los efectos clínicos de las drogas neurolépticas (principales tranquilizantes) a partir de datos en animales?",
10 parte II, *Arzneimittel Forschung*, 15, 1196-1206, 1965. Para evaluar ésteres de los compuestos de fórmula I hay un método modificado descrito por M. Nymark y otros en *Acta Pharmacol, et Toxicol.*, 1973, 33, 363-376. En ensayo se puede describir brevemente como sigue:

15 Antagonismo a la apomorfinina en perros

Se usaron como animales perros Beagle de purasangre, adultos, de ambos sexos. Se ha determinado que la dosis umbral de clorhidrato de apomorfinina para la introducción de vómito en los perros es 0,025 mg/kg intravenosamente.
20 Más allá de esta dosis tiene lugar el vómito dentro de unos pocos minutos tras la inyección. Se usaron cuatro perros para cada nivel de dosis de la droga, a los que se inyectó subcutáneamente en la parte posterior del pescuezo. A diferentes tiempos tras la administración de la droga se
25 enfrentó luego a los perros con apomorfinina, según una pauta de "arriba a abajo", usando el intervalo de dosis de 0,025 - 0,400 mg/kg intravenosamente, espaciado geométricamente. Así, por ejemplo, si un perro vomitaba tras 0,1 mg/kg, se daba al perro siguiente 0,05 mg/kg, o 0,2 mg/kg si el primer perro
30 no vomitaba, etc. De esta manera se pudo estimar a qué nivel

1 de apomorfina estaban protegidos los perros en un momento dado. Se alimentó a los perros media hora antes del ensayo, para asegurar un fácil vómito.

5 Los ésteres tales como los ésteres de ácido enántico y decanoico de neurolépticos fuertes han sido sugeridos anteriormente, y el éster de ácido decanoico del alfa-flupentixol ha hallado uso, de hecho, en años recientes, en forma de soluciones aceitosas para inyección que tiene un efecto de liberación retardada. Se ha hallado ahora que
10 el Lu 13-063 parece ser más favorable que el correspondiente éster de ácido palmítico, causando menos efecto sedante en la primera semana cuando se inyecta 1 mg/kg subcutáneamente, calculado como Lu 13-013, de estos ésteres a los perros.

15 En el caso del Lu 13-063 (1,6 mg/kg s.c. de éster de 1 mg/kg de Lu 13-013) se registró la máxima protección (16 x la dosis umbral de apomorfina) durante 15 días, y aún 21 días después de la inyección se registró una protección fuerte (~12 x la dosis umbral). El efecto había desaparecido tras 26 días. No se observó efecto sedante en los
20 animales del ensayo en ningún momento.

En otro ensayo bien reconocido, útil para evaluación de drogas neurolépticas y descrito por P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellehaus y F.M. Lenaerts:
25 "¿Se puede predecir el efecto clínico de las drogas neurolépticas (principales tranquilizantes) a partir de datos en animales?", parte IV, *Arzneimittel Forschung*, 17, 841-854, 1967, se usa el efecto antagónico de los neurolépticos contra el comportamiento estereotipado inducido por anfetamina
30 en ratas. La modificación usada por los autores de la presen-

1 te invención fué la siguiente:

Se administró a ratas (230-270 g) una dosis subcutánea u oral de la droga bajo investigación, e inmediatamente después se inyectaron intravenosamente 13,6 mg/kg
5 de sulfato de anfetamina (10 mg/kg de anfetamina). Luego se pusieron los animales en jaulas individuales. Tras 55 y 65 minutos se observaron las ratas para detectar movimientos estereotipados de cabeza y patas delanteras, durante un minuto. La ausencia de estereotipia se interpretó como efecto
10 de la droga. Se determinaron los valores DE_{50} para protección contra la estereotipia. Todos los compuestos se ensayaron a un mínimo de tres niveles de dosis, usando 10 ratas por dosis, y el observador se mantuvo sin conocimiento de la identidad de los grupos hasta después del experimento.
15 Después de la administración oral de Lu 13-013 se ha determinado el efecto antagónico a la anfetamina, en momentos diferentes. El pico del efecto tuvo lugar 24 horas tras la administración, siendo la DE_{50} 0,04 mg/kg. A 48 h $DE_{50} = 0,2$ mg/kg, a 72 h $DE_{50} = 0,9$ mg/kg, y a 96 h $DE_{50} = 2,3$ mg/kg.
20 Así, el efecto del Lu 13-013 es bastante débil cuando se ensaya 4 días tras la administración oral.

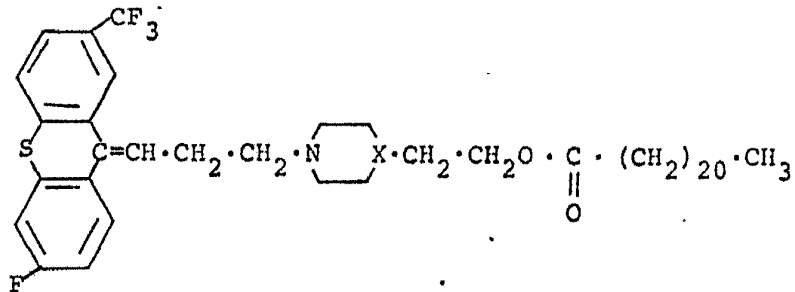
Cuando se inyectó el éster de ácido palmítico de Lu 13-013 (2-5 mg/kg s.c.) se observó un efecto sedante pronunciado, que duraba varios días, y no se evaluó el antagonismo a la anfetamina.
25

Cuando se inyectó Lu 13-063 (5 mg/kg s.c.) apenas se observó efecto sedante, pero la protección contra la estereotipia inducida por anfetamina duró un periodo de 21 días.
30

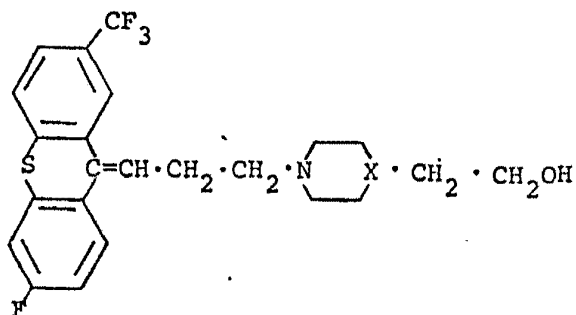
REIVINDICACIONES

Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método para preparar un éster de ácido behénico de la fórmula siguiente:



donde X es "N" o "CH", sus isómeros y sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula siguiente:



II

donde X es como se ha definido antes, ya sea en forma de un isómero individual o como mezcla de isómeros, con un derivado de ácido behénico, tras lo cual el compuesto de fórmula I formado por la reacción se aísla como base libre o como su sal no tóxica de adición de ácido, y si el compuesto de fórmula I se obtiene como mezcla de isómeros, los isómeros individuales, si se desea, se separan de manera bien conocida.

5
10
2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado reactivo del ácido behénico es el cloruro de ácido.

3ª.- Método según la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II está en forma del isómero alfa.

15
20
4ª.- Método según la reivindicación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es el isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil)propiliden)-tiaxanteno, que se hace reaccionar con cloruro de ácido behénico en calidad de derivado de ácido behénico, tras lo cual el éster formado se aísla en forma de base libre o como su sal no tóxica de adición de ácido.

25
30
5ª.- Método según la reivindicación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es el isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)propiliden)-tiaxanteno, que se hace reaccionar con cloruro de ácido behénico en calidad de derivado de ácido behénico, tras lo cual el éster formado se aísla en forma de base libre o como su sal no tóxica de adición de ácido.

5 6ª.- Método según la reivindicación 1ª, 2ª, 3ª o 4ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es el isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-
xietil)-1-piperidil)propiliden)-tiaxanteno, que se hace reaccionar con cloruro de ácido behénico en calidad de derivado de ácido behénico, tras lo cual el éster formado se aísla en forma de base libre.

10 7ª.- Método según la reivindicación 1ª, 2ª, 3ª o 5ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es el isómero alfa de 2-trifluorometil-6-fluoro-9-(3-(4-(2-hidroxi-
xietil)-piperazin-1-il)propiliden)-tiaxanteno, que se hace reaccionar con cloruro de ácido behénico, en calidad de derivado de ácido behénico, tras lo cual el éster formado se aísla en forma de base libre.

15 8ª.- Método para preparar un éster de ácido behénico.

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

20 Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 26. JUL. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

