

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	451.067	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	28-8-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.847

FA-7622/  
RT-Eisai

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
35.815/75	29-8-75	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE FENOTIAZINA"

71 SOLICITANTE (ES)
EISAI CO., LTD.

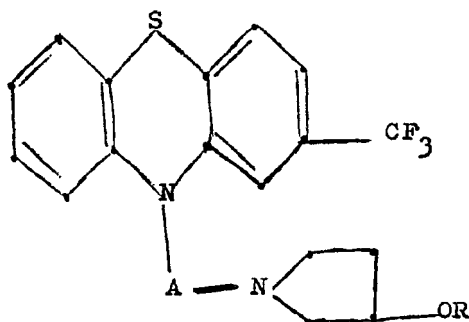
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6-10, 4-chome, Koishikawa Bunkyo-ku, Tokyo, Japon

72 INVENTOR (ES)
Noriyasu Hirose y Shizuo Kuriyama

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a nuevos deriva-  
dos de fenotiazina, a un procedimiento para su producción,  
y a preparaciones terapéuticas que contienen estos nuevos  
derivados de fenotiazina. Más particularmente, la presen-  
te invención se refiere a nuevos derivados de fenotiazina,  
5 farmacológicamente activos, que tienen la fórmula general



(I)

10  
15 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alco-  
hilo inferior, y A representa un grupo alcoholeno infe-  
rior, y sus sales de adición de ácidos farmacológicamente  
20 aceptables, y a un procedimiento para su producción, así  
como a preparaciones terapéuticas de los mismos.

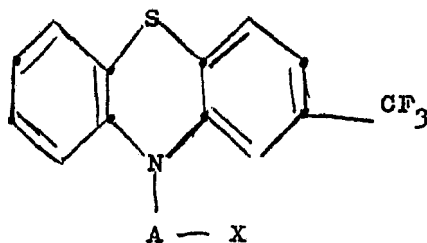
En la fórmula (I) anterior pueden citarse como  
grupo alcoholeno inferior R, por ejemplo, metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y similares.

25 Un grupo alcoholeno inferior A, comprende un gru-  
po alcoholeno lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 áto-  
mos de carbono, como por ejemplo etileno, propileno, iso-  
propileno, 2-metil-trimetileno, tetrametileno, y simila-  
res.

30 La expresión "sales de adición de ácido farmaco

lógicamente aceptables" usada en la presente invención significa sales de adición de ácido no tóxicas, producidas generalmente haciendo reaccionar los derivados de fenotiazina libres de la presente invención con un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Como ejemplos de estas sales de adición de ácidos pueden citarse por ejemplo el correspondiente clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfito, acetato, lactato, tartrato, succinato, p-toluensulfonato, y similares.

Los derivados de fenotiazina de la presente invención, representados por la fórmula general (I), pueden producirse por varias vías sintéticas, teniendo en cuenta la estructura química de los derivados (I). Los procedimientos típicos de producción de los derivados (I) comprenden la reacción del compuesto de fórmula general



donde X representa un resto ácido de un éster activo, y A tiene el mismo significado definido antes, con una piperidina sustituida en la posición 3, de la fórmula general



donde R tiene el mismo significado definido antes.

Los restos ácidos de ésteres activos ilustrativos de la fórmula general (II) incluyen, por ejemplo, un halógeno tal como cloro, bromo, yodo y similares; OSO<sub>2</sub>H; y un alcohol- o arilsulfoniloxi, tal como metilsulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, p-clorofenil-sulfoniloxi, y similares.

La reacción del procedimiento de la presente invención puede efectuarse con o sin empleo de un disolvente. Este disolvente puede seleccionarse adecuadamente del grupo que consta de un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, xileno, y similares; y una cetona, tal como metilisobutilcetona, metiletilcetona y similares.

En términos generales es preferible usar el disolvente, con lo que puede favorecerse la reacción y puede facilitarse el tratamiento posterior de los productos.

Cuando al sistema de reacción se añade un agente aceptor o eliminador de ácidos, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, y similares, se consiguen resultados preferibles en cuanto a los rendimientos de los productos buscados, la activación de la reacción, y similares.

La reacción del procedimiento de la presente invención se efectúa usando una cantidad equimolar de los compuestos (II) y (III). La adición de un agente aceptor de ácido puede sustituirse por una cantidad en exceso del compuesto (III).

Los compuestos (I) resultantes pueden convertirse fácilmente, por procedimientos convencionales, en sales

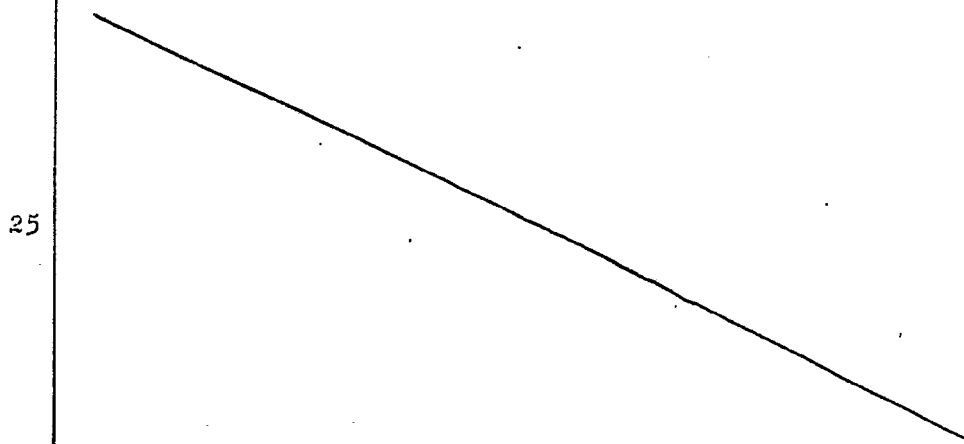
de adición de ácido farmacológicamente aceptables como se ha citado anteriormente.

5 Los compuestos (I) de la presente invención, y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, tienen unas actividades notables sobre el sistema nervioso central, y son útiles como medicamentos sicótro-

10 Este hecho se demuestra comparando el clorhidrato de 2-trifluorometil-10- [3-(3-hidroxipirrolidino)-propil]-fenotiazina, uno de los compuestos de esta invención (que en adelante se denominará compuesto A de la presente invención), con el clorhidrato de 2-trifluorometil-10-(3-pirrolidino-propil)-fenotiazina, es decir el homólogo conocido (véase patente Británica nº 857.547), denominado

15 en adelante compuesto conocido a), con clorpromazina y fluofenazina, compuestos estos dos últimos que son típicos de los medicamentos conocidos de la serie de la fenotiazina, en cuanto a sus actividades farmacológicas, tal como la actividad sicótropa. Los resultados sobre una base

20 se comparativa se muestran en la tabla siguiente.



TABLA

Actividad farmacológica	Compuesto A de la presente invención	Compuesto conocido a	Clorpromazina	Fluofenazina
Efecto inhibitorio de la actividad motriz espontánea (1)	3,3	3,8	13,0	2,1
Efecto anti-contorsiones (2)	1,0	4,1	9,4	2,5-10
Anti-metanfetamina (3)	0,9	1,9	5,6	0,5
Actividad anti-tremorina (4)	3,6	4,3	2,3	12,0
DL <sub>50</sub> por administración oral, mg/kg	1000 ≤	700 ≤	300 ≤	200 ≤
Sujeto (animal de ensayo): ratón				

Los valores numéricos significan proporción eficaz al 50% de casos (DE<sub>50</sub> mg/kg) por administración oral.

Las medidas de actividad farmacológica se efectúan según los procedimientos descritos en la siguiente bibliografía:

- 5 (1) T.H. Svensson y otros: Psychopharmacologia (Berl.) 14, 157 (1969)
- (2) E. Siegmund y otros: Proc. Soc. EXP. Biol. & Med., 95, 729 (1957)
- (3) J.J. Piala y otros: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 127, 55 (1959)
- 10 (4) G.M. Everet: Science, 124, 79 (1956)

De la tabla se deduce que la actividad depresora del sistema nervioso central del compuesto A de la presente invención es más intensa que la del compuesto conocido a. Especialmente en relación con la actividad anti-con-

15 torsiones (actividad antálgica) y la actividad anti-metanfetamina (actividad neuroléptica), la intensidad del compuesto A de la presente invención es de alrededor de 2 a 4 veces la del compuesto conocido a. En la comparación del compuesto A de esta invención con la clorpromazina, la

20 actividad antitremorina del compuesto A es casi igual a la de la clorpromazina, y se observó que había notables diferencias en las demás actividades, en las que el compuesto A era alrededor de 4 a 9 veces más intenso que la clorpromazina. Y, sobre todo, hay una actividad antálgica y

25 neuroléptica superior.

Es sabido convencionalmente que la fluofenazina tiene la más intensa actividad depresora del sistema nervioso central de los compuestos conocidos de la serie de la fenotiazina. Comparando el compuesto A de la presente

30 invención con la conocida fluofenazina, se comprobó que

aunque el efecto inhibitorio de la actividad motriz espontánea y la actividad anti-metanfetamina del compuesto A son aproximadamente la mitad de los de la fluofenazina, la actividad anticonvulsiones y la actividad antitremorina (actividad antiparkinsoniana) son alrededor de 3 a 5 veces más intensas que las de la fluofenazina. Por estas razones, el compuesto A de la presente invención tiene actividad anticolinérgica central, y por consiguiente difícilmente puede causar algún efecto secundario extrapiramidal. Además, la toxicidad aguda ( $DL_{50}$ ) del compuesto A es mucho menor que la de la clorpromazina o la fluofenazina.

Como se ha indicado antes, los compuestos (I) de la presente invención, cuyo ejemplo típico es el compuesto A, y sus sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, tienen una notable actividad sicótrópica y una baja toxicidad. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse, como medicamentos sicótrópicos notables, para el tratamiento y la prevención de la esquizofrenia, la sicosis aguda y crónica, la sicosis senil, la neurosis, las manías, la depresión, las náuseas, y vómitos, y el abatimiento, la ansiedad y la aprensión.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, como medicamentos, por vía oral en forma de, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, gránulos, jarabes y similares, y por vía parenteral, en formatales como inyecciones, supositorios, y similares.

Para adultos, el ingrediente activo, es decir el compuesto de esta invención, se administra por vía oral en una cantidad de alrededor de 10 a 300 mg/día, y una dosis particularmente preferible es la de 40 a 150 mg/día.

Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención, pero ha de considerarse que la invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

5 Producción de 2-trifluorometil-10- [ 3-(3-hidroxi-pirrolidino)-propil ] -fenotiazina.

Cincuenta gramos de 2-trifluorometil-10-(3-cloro-propil)-fenotiazina y 14 g. de 3-hidroxi-pirrolidina se disolvieron en 400 ml. de isopropanol. Después de añadir a la disolución 25 g. de carbonato de sodio anhidro, la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas con agitación. Después se añadió a la mezcla 1 g. de yoduro de potasio, y el conjunto se calentó a reflujo durante otras 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se destiló bajo vacío. Los residuos aceitosos resultantes se disolvieron en 500 ml. de éter etílico, y la disolución se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Separando el éter etílico por destilación se obtuvo un material viscoso de color amarillo pálido. Este material se disolvió en acetato de etilo, y en la disolución se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Los cristales aciculares blancos depositados se recogieron por filtración, y se recrystalizaron a partir de disolución de acetona-ácido acético. Se obtuvieron los clorhidratos del compuesto.

Rendimiento: 46,9 g (75,0% del valor teórico)

Punto de fusión: 146°C

Espectro de masa (m/e) 394 (M<sup>+</sup>) : base libre

30 El análisis elemental del producto, de presunta fórmula

$C_{20}H_{21}F_3N_2SO.HCl$ , dió lo siguiente:

Calculado, %:	C 55,74;	H 5,16;	N, 6,50
Encontrado, %:	56,00	5,31	6,79

Ejemplo 2

5 Producción de 2-trifluorometil-10- [3-(3-metoxi-pirrolidino)-propil]-fenotiazina.

Se trataron 50 g. de 2-trifluorometil-10-(3-cloropropil)-fenotiazina y 16 g. de 3-metoxi-pirrolidina según el procedimiento del anterior ejemplo 1. Se obtuvieron  
10 cristales aciculares blancos de los clorhidratos del compuesto.

Producción: 49,2 g (76,2% del valor teórico)

Punto de fusión: 120-121°C

Espectro de masa (m/e) 408 ( $M^+$ ) : base libre

15 El análisis elemental del compuesto, con la presunta fórmula  $C_{21}H_{23}F_3N_2SO.HCl$ , dió lo siguiente:

Calculado, % :	C 56,68;	H 5,45;	N 6,30
Encontrado, %:	56,59	5,58	6,59

Ejemplo 3

20 Producción de 2-trifluorometil-10- [3-(3-etoxi-pirrolidino)-propil]-fenotiazina.

Se trataron 50 g. de 2-trifluorometil-10-(3-cloropropil)-fenotiazina y 17,5 g. de 3-etoxi-pirrolidina según el procedimiento del ejemplo 1 anterior. Se obtuvieron  
25 cristales aciculares blancos de clorhidratos del compuesto buscado.

Producción: 45,6 g (68,4% del valor teórico)

Punto de fusión: 125-127°C

Espectro de la masa (m/e) 422 ( $M^+$ ) : base libre

30 El análisis elemental del producto, con la presunta fórmula

la  $C_{22}H_{25}F_3N_2SO.HCl$ , dió lo siguiente:

Calculado, % :	C 57,57;	H 5,72;	N 6,11
Encontrado, %:	57,42	5,91	5,84

Ejemplo 4

5 Preparación de tabletas.

Formulación:

	Clorhidrato de 2-trifluorometil-10- $\beta$ - (3-hidroxi-pirrolidino)propil- $\gamma$ -fenotia- zina	10,0 g.
	Celulosa cristalina	24,0 g.
	Almidón de maíz en polvo	12,0 g.
10	Lactosa	53,7 g.
	Estearato de calcio	0,3 g.
		<hr/> 100,0 g.

15 Usando esta formulación se prepararon 1000 table-  
tas que contenían, cada una, 10 mg. del ingrediente acti-  
vo, por medio de procedimientos convencionales.

Ejemplo 5

Preparación de gránulos.

Formulación:

20	Clorhidrato de 2-trifluorometil-10- $\beta$ - (3-hidroxi-pirrolidino)-propil- $\gamma$ -fenotia- zina	50,0 g.
	Manitol	200,0 g.
	Lactosa	720,0 g.
	Hidroxipropil-celulosa	30,0 g.
		<hr/> 1000,0 g.

25 Usando esta formulación se prepararon, por procedi-  
mientos convencionales, 1000 g. de gránulos que contenían  
5% del ingrediente activo.

Ejemplo 6

Preparación de cápsulas.

30 Formulación:

	Clorhidrato de 2-trifluorometil-10-β-(3-hidroxi-pirrolidino)-propilγ-fenotiazina	10,0 g.
	Celulosa cristalina	60,0 g.
	Almidón de maíz en polvo	25,0 g.
	Talco	5,0 g.
5		<hr/> 100,0 g.

Usando esta formulación se prepararon, por procedimientos convencionales, 1000 cápsulas que contenían, cada una, 10 mg. del ingrediente activo. Se usó la Cápsula Nº 4 definida por la Farmacopea Japonesa.

10 Ejemplo 7

Preparación de jarabe.

Formulación:

	Clorhidrato de 2-trifluorometil-10-β-(3-hidroxi-pirrolidino)-propilγ-fenotiazina	50,0 g.
15	Sorbitol	200,0 g.
	Sacarosa	100,0 g.
	Metilparaben	2,0 g.
	Propilparaben	1,0 g.
	Esencia de naranaja	1,0 g.
20	Agua destilada hasta	<hr/> 1000,0 ml.

Usando esta formulación se prepararon, por procedimientos convencionales, 1000 ml. de jarabe que contenían 5% del ingrediente activo.

25 Ejemplo 8

Preparación para ampollas para inyección.

Formulación:

	Clorhidrato de 2-trifluorometil-10-β-(3-hidroxi-pirrolidino)-propilγ-fenotiazina	10,0 g.
	Cloruro de sodio	9,0 g.
30	Agua destilada hasta	<hr/> 1000,0 ml.

Usando esta formulación se prepararon, por procedimientos convencionales, 1000 ampollas para inyección que contenían 1% del ingrediente activo, siendo el contenido de cada ampolla 1 ml. de la disolución.

5

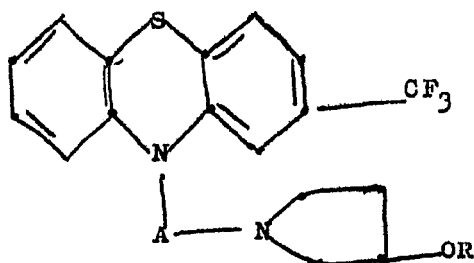
### REIVINDICACIONES

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:

10

14.- Un procedimiento de preparación de derivados de fenotiazina que tienen la fórmula general

15

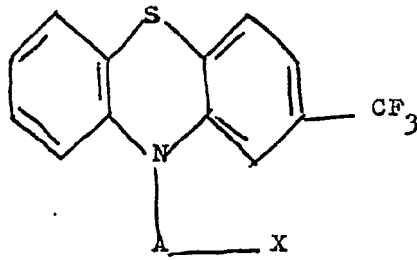


20

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo inferior, y A representa un grupo alcoholeno inferior, y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general

25

30



donde X representa un resto ácido de un éster activo y A tiene el mismo significado definido antes, con una pirrolidina sustituida en la posición 3 que tiene la fórmula general



15 donde R tiene los mismos significados definidos antes, y si es necesario convertir los derivados de fenotiazina resultantes en sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento de preparación de derivados de fenotiazina.

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

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

Madrid,

08. SET. 1976

P.A.

25 **Alberto de Elzaburo**  
por Poder.