

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	21	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	22	W 20-8-77

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES: ⑭ NUMERO	⑮ FECHA	⑯ PAIS
35411/76	25-8-76	Gran Bretaña

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑲ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

⑳ TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE ACIDO BEHENICO"

㉑ SOLICITANTE (ES)
KEFALAS A/S (Lu 13-112)

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

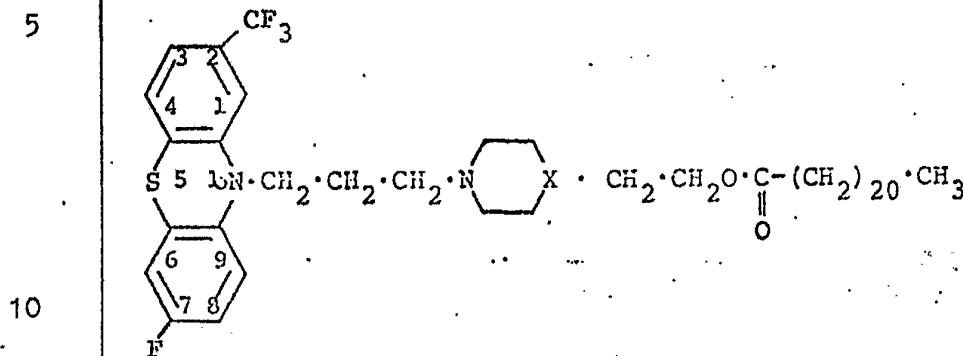
㉒ INVENTOR (ES)
Jørn Lasse Martin Buus y Niels Lassen

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.450)

IAR.

1 La presente invención se refiere a un método para la preparación de nuevos ésteres de fenotiazina de la siguiente fórmula general:



15 donde X es "N" o "CH", las sales no tóxicas de adición de ácido de aquéllos, y composiciones terapéuticas de aquéllos que tienen efecto prolongado.

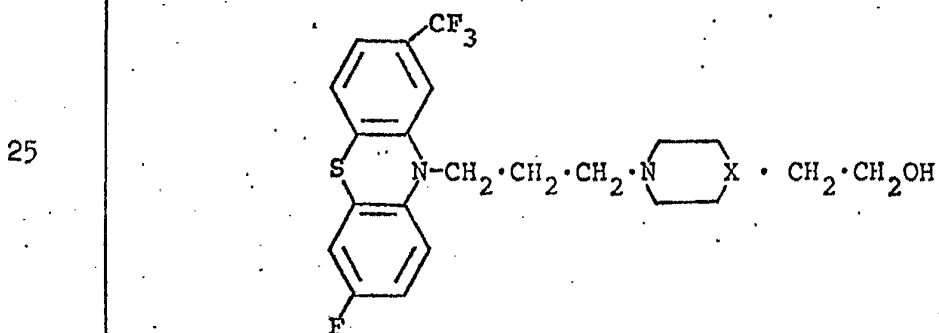
20 En los años recientes, se han propuesto ésteres de fenotiazinas activas como neurolépticos, los cuales se han encontrado útiles en preparaciones que tienen efecto prolongado cuando se administran por vía parenteral. Los ésteres que se han encontrado más útiles son los ésteres de los ácidos enántico, decanoico y palmítico con la flufenacina, los cuales se administran la mayoría de las veces como soluciones estériles en aceites vegetales, soluciones que se inyectan por vía intramuscular. El efecto neuroléptico de tales soluciones puede durar tanto como 15 días.

25 También se han sugerido ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos de algunas fenotiazinas neurolépticas muy potentes que tienen un átomo de flúor en la posición 7, e incluyen ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos que tienen hasta 17 átomos de carbono inclusive, especialmente

1 los ésteres de los ácidos decanoico y palmítico. Durante
 trabajos prolongados con tales ésteres en experimentos far-
 macológicos, se encontró que los ésteres de los ácidos de-
 canoico y palmítico de la 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'
 5 (4-(2-hidroxietyl)-1-piperidil)propil)fenotiazina y la 2-
 trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietyl)-1-pipera-
 zinil)propil)fenotiazina, ambas muy potentes neurolépticos,
 cuando se administraban en dosis ordinarias como solucio-
 nes aceitosas por inyección tendían a dar concentraciones
 10 demasiado altas al principio, causando una sedación pronun-
 ciada en la primera semana.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los
 ésteres de ácido behénico de la fórmula I no sólo tienen
 un efecto más prolongado, sino que también causan menos se-
 15 dación en los animales de ensayo cuando se inyectan en la
 forma de soluciones aceitosas. Parece ser también que se
 evitan otros efectos secundarios tales como los síntomas
 extrapirimidales.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse
 20 -de acuerdo con el método de la invención- haciendo reaccio-
 nar un compuesto de la fórmula general siguiente:



30 donde X es como se ha definido anteriormente, con un deri-
 22087

1 vado reactivo de ácido behénico, tal como un haluro de ácido o el anhídrido, después de lo cual el compuesto de fórmula I formado por la reacción se aísla como la base libre o como una sal de adición de ácido no tóxica de la misma.

5 El procedimiento de esterificación de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como una cetona, preferiblemente acetona, o un éter tal como éter dietílico.

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

Las sales de adición de ácido no tóxicas de los compuestos de fórmula I son preferiblemente sales de ácidos farmacéuticamente aceptables tales como ácidos minerales, 15 por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y análogos, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, y análogos.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el método de la invención, pero no pueden considerarse como limitantes:

Ejemplo 1

25 Ester del ácido behénico de la 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil)propil)fenotiazina.

30 24 gramos de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidinil)propil)fenotiazina.HCl, se convirtieron en la base libre correspondiente de manera convencional. La base se disolvió en 200 mililitros de acetona se

ca, se añadieron 40 gramos de cloruro de ácido behénico y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de vapor de agua durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, el residuo se trató con una mezcla de 200 mililitros de agua y 200 mililitros de éter, después de lo cual se separó la fase etérea. Dicha fase etérea se agitó después con una solución acuosa fría de carbonato de sodio al 10 por ciento hasta reacción alcalina. Se separó la fase etérea, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a vacío. El residuo se cristalizó en hexano y estaba constituido por el éster de ácido behénico de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietil)piperidil)propil)fenotiazina, que fundía a 57-58°C. Rendimiento: 22,5 gramos.

Ejemplo 2:

Ester del ácido behénico de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)fenotiazina.

Quando se llevó a cabo el ejemplo 1 utilizando 32 gramos de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4'-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)fenotiazina, 2HCl en lugar de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietil)-1-piperidil)propil)fenotiazina.HCl, se obtuvo el éster de ácido behénico de 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil)fenotiazina como una sustancia cristalina blanca que fundía a 62-64°C. Rendimiento: 25 gramos.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas con acción prolongada que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula I o una de

1 sus sales no tóxicas de adición de ácido junto con un vehí-
culo o excipiente farmacéutico.

Aquellas pueden administrarse a animales con in-
clusión de los seres humanos, tanto por vía oral como por
5 las vías parenteral y rectal, y pueden tomar la forma de,
p. ej., soluciones o suspensiones estériles para inyeccio-
nes, tabletas, supositorios, cápsulas, y jarabes.

Los resultados obtenidos como consecuencia de la
administración a los seres humanos de las composiciones de
10 la invención han sido muy satisfactorios.

Preferiblemente, sin embargo, las composiciones
están en la forma de soluciones o suspensiones estériles
para inyección, y en una realización preferida de la inven-
ción se pueden preparar soluciones inyectables a partir de
15 una grasa o un aceite inyectable no tóxico, p.ej. aceite
vegetal ligero, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite
de cacahute u oleato de etilo, y aquellas pueden contener
adicionalmente agentes gelificantes, p. ej. estearato de alu-
minio, para demorar su absorción dentro del cuerpo. Tales
201 soluciones aceitosas tienen una actividad muy prolongada
cuando se inyectan intramuscularmente, y se ha conseguido
una acción neuroléptica satisfactoria por una inyección in-
tramuscular simple de aproximadamente 25-40 mg de un com-
puesto de Fórmula I disuelto en un aceite vegetal ligero du-
25 rante un período de tiempo tan largo como 2-6 semanas.

El compuesto preferido de la Fórmula I para uso
en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la inven-
ción es el éster de ácido behénico de 2-trifluorometil-7-
-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietil)-1-piperidil)propil)fenotig
30 zina, en lo sucesivo denominado Lu 13-112 por razones de

1 brevedad.

Los ejemplos siguientes ilustran las soluciones aceitosas inyectables de acuerdo con la presente invención:

- | | | |
|----|---|------------|
| 5 | 1. Lu 13-112 | 16 gramos |
| | Aceite vegetal ligero, estéril..... hasta 1000 ml | |
| | 2. Lu 13-112 | 32 gramos |
| | Aceite de sésamo estéril..... hasta 1000 ml | |
| | 3. Lu 13-112 | 100 gramos |
| 10 | Monoestearato de aluminio | 20 gramos |
| | Aceite vegetal ligero, estéril.....hasta 1000 ml | |
| | 4. Lu 13-112 | 16 gramos |
| | Aceite de oliva estéril..... hasta 1000 ml | |

15 Las soluciones se introducen en, por ejemplo, ampollas, cada una de las cuales contiene 1 ml de solución.

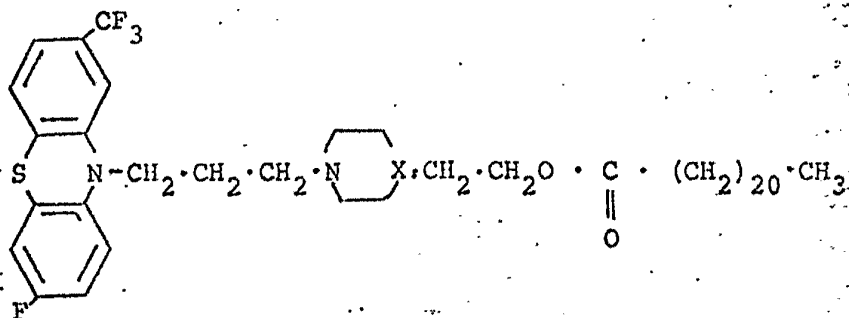
El ingrediente activo de la Fórmula I puede administrarse también en forma de una suspensión de ingrediente activo micronizado o una sal del mismo en solución salina fisiológicamente estéril.

20 Pueden utilizarse cualesquiera otros coadyuvantes farmacéuticos con la condición de que los mismos sean compatibles con el ingrediente activo, y las composiciones y formas de dosificación adicionales pueden ser similares a las utilizadas en la actualidad para los neurolépticos. Asimismo, combinaciones de un compuesto de la Fórmula I y de sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables con otros ingredientes activos, especialmente con otros neurolépticos, timolépticos o similares, caen dentro del alcance de la presente invención.

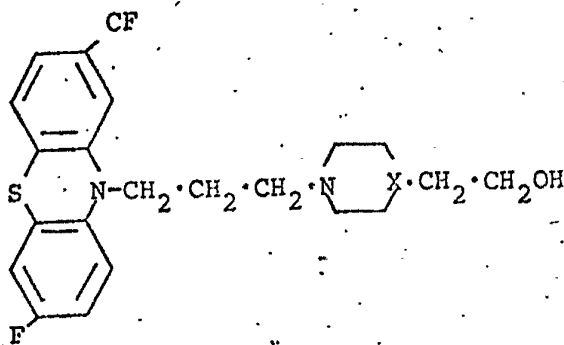
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un método para la preparación de un éster de ácido behénico de la fórmula siguiente



donde X es "N" ó "CH", y sales de adición de ácido del mismo con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula siguiente:



donde X es como se ha definido arriba, se hace reaccionar con un derivado reactivo de ácido behénico, después de lo cual el compuesto de fórmula I formado por la reacción se

1 aísala como la base libre o como una sal de adición de ácido no tóxica de la misma.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el derivado reactivo de ácido behénico es el cloruro de ácido.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperidil)propil-fenotiazina con cloruro de ácido behénico, después de lo cual el éster formado se aísla en la forma de la base libre o como una sal de adición de ácido no tóxica de la misma.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-trifluorometil-7-fluoro-10-(3'-(4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil)propil)fenotiazina con cloruro de ácido behénico, después de lo cual el éster formado se aísla en la forma de la base libre o como una sal de adición de ácido no tóxica de la misma.

5ª.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª ó 4ª, caracterizado por el hecho de que el éster formado se aísla en la forma de la base libre.

6ª.- "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE ACIDO BEHENICO".

25

30

22087

1

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

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

5

Madrid, 17. SET. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30

22087
LBG.

