MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101980900000298**
Data Deposito	**20/02/1980**
Data Pubblicazione	**20/08/1981**

Priorità	19 052/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	22-FEB-79

Titolo

NUOVI DERIVATI DELLA FENOTIAZINA E MEDICINALI ANTIPSICOPATICI CONTENENTI I MEDESIMI

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

DESCRIZIONE dell'invenzione che ha per titolo:

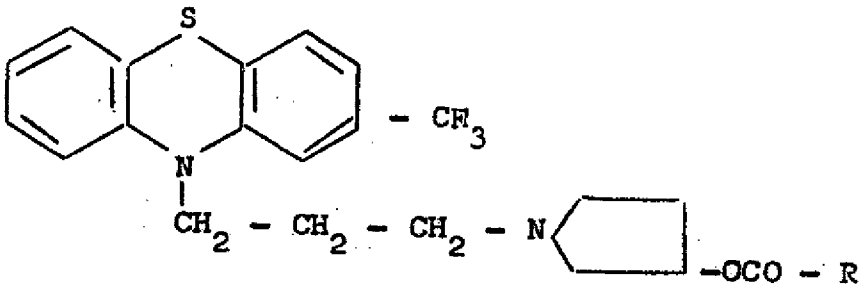
" NUOVI DERIVATI DELLA FENOTIAZINA E MEDICINALI ANTI-PSICOPATICI CONTENENTI I MEDESIMI", a nome EISAI CO., LTD., a Tokyo (Giappone).

Inventori: HIROSE Noriyasu, KURIYAMA Shizuo, YAMATSU Kiyomi, KITAHARA Akifumi e UZUO Takeshi.-

Depositata il 20 Febbraio 1980, con il n. 20038A/80

RIASSUNTO

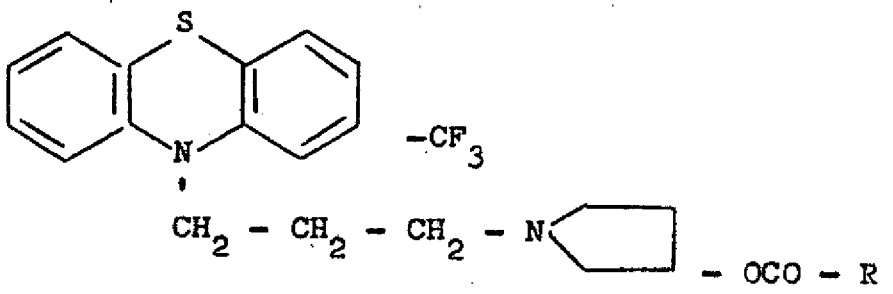
Nuovi derivati della fenotiazina aventi la formula generale:



in cui R rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, sali di aggiunta acida dei medesimi e medicinali antipsicopatici contenenti tali nuovi composti.

La presente invenzione concerne nuovi derivati della fenotiazina, aventi la formula generale:

./.



(I)

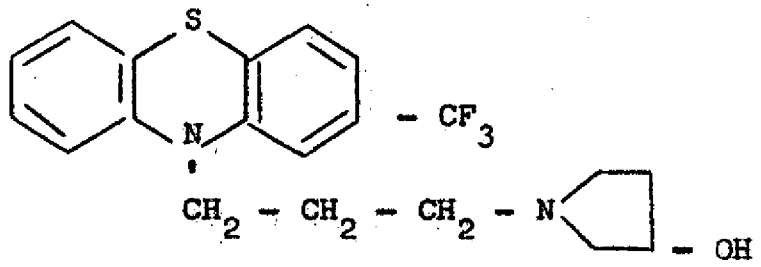
in cui R rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, i sali di aggiunta acida agli stessi utilizzabili per trattamenti medici ed i medicinali anti-psicopatici contenenti tali nuovi composti.

Nella precedente formula (I), possono essere citati, come gruppo alchile o gruppo alchenile, ad esempio i gruppi benzile, esile, eptile,ottile, nonile, decile, undecile, dodecile, tridecile,tetradecile, pentadecile, 1-metil-butile, 1-etil-benzile, 1-pentenile, 1-ottenile, 9-decenile e simili.

L'espressione "sali di aggiunta acida" significa ad esempio sali di acidi organici come l'acido cloridrico, l'acido bromidrico, il solfato e simili; nonchè sali di acidi organici come l'ossalato, il citrato, il tartarato, il metanosolfonato e simili.

I derivati della presente invenzione, rappresentati dalla formula generale (I), possono essere prodotti mediante diverse metodologie di sintesi, tenendo in considerazione la struttura chimica dei derivati (I). Un procedimento tipico per la produzione dei derivati (I)

comprende il far reagire 2-trifluoro-metil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina, avente la formula generale (II):



(II)

con acidi carbossilici aventi la formula generale (III):

$$R - COOH \qquad (III)$$

in cui R ha gli stessi significati sopra definiti, oppure con i derivati di reazione dei medesimi.

Nel caso di utilizzazione di acido carbossilico da solo, è preferibile utilizzare agenti di condensazione come la dicicloesilcarbodiimide, l'acido poli-fosforico, l'ossicloruro di fosforo, il cloruro di tosile e simili. Quali derivati di reazione dell'acido carbossilico, possono essere utilizzati gli acidi carbossilici in forme convertite, quali ad esempio il cloruro acido, l'anidride acida, l'anidride acida mista e simili. La reazione può essere condotta con o senza solvente. Tale solvente può essere opportunamente scelto tra i solventi organici inattivi come il diclorometano, il dicloroetano, il tricloroetano, il cloroformio, il benzene, il toluolo, lo xilolo e simili.

I nuovi derivati (I) della fenotiazina secondo

la presente invenzione presentano un'interessante attività farmacologica, cioè attività psicotropiche aventi azione duratura.

Il composto avente la formula generale (II), che è un materiale di partenza da utilizzare per la produzione dei derivati (I) della fenotiazina, rientra fra i tipi di derivati della fenotiazina descritti nel brevetto U.S.A n.4 139 632 della stessa Richiedente. Questo composto è risultato un medicinale a bassa tossicità ed a ridotto effetto collaterale, utilizzabile per la cura della schizofrenia e delle psicosi acute o croniche, per la cura dell'ansietà e della tensione accompagnate da neurosi, manie, depressione e simili, per la cura e la prevenzione della nausea e del vomito. Quale risultato di ulteriori studi aventi lo scopo di diminuire la tossicità e di aumentare la durata di azione, sono stati ora raggiunti i risultati attesi, come è illustrato dalle seguenti prove farmacologiche.

PROVE FARMACOLOGICHE

Il composto di prova

Vennero scelti i seguenti composti di prova:

2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto A secondo l'invenzione)

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto B secondo l'invenzione);

2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto noto (a)).

I composti di prova vennero preparati sotto forma iniettabile con olio di sesamo come solvente.

Metodi e risultati

1) Attività catalettogenica

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di circa 300 g vennero trattati con iniezione sottocutanea di 20 mg/Kg dei composti di prova . I sintomi di catalessi vennero osservati per ventun giorni dopo la somministrazione, secondo il metodo di Delini-Stule ed altri (Int.J.Neuro-pharmacol.7, 371, 1968).

La tabella 1 illustra l'inizio e la durata della catalessi mediante i composti di prova.

Tabella 1

Composto di prova	Numero di animali usati	Inizio (ore)	Durata (giorni)
Composto A dell'invenzione	5	5	8
Composto B dell'invenzione	5	5	22
Composto noto (a)	5	0,5	1

E' evidente che gli inizi dell'azione cataletto-genica dei composti A e B secondo la presente invenzione

si verificano più tardi rispetto a quello del composto noto (a), ma la durata della loro azione è molto maggiore di quella del composto noto (a).

2) Antagonismo all'apomorfina

Dei cani maschi bastardi aventi pesi corporei di 10-13 Kg vennero sottoposti a trattamento intramuscolare con i composti di prova in una dose di 10 mg/Kg. L'attività antagonista dei composti sotto esame, venne provata nei confronti del vomito indotto da apomorfina in dose di 0,1 mg/Kg iniettata in modo sottocutaneo (s.c.) con adatti intervalli per un periodo di 28 giorni. Per ciascuno dei composti di prova vennero utilizzati cinque animali.

Il composto A dell'invenzione, ha mostrato un antagonismo significativo nei confronti del vomito indotto dall'apomorfina nel terzo e nel settimo giorno dopo la somministrazione ed il suo effetto si è prolungato per 7-14 giorni. Inoltre, il composto B della presente invenzione ha presentato un effetto anti-apomorfina ancora più lungo, che venne osservato ancora dopo 14-21 giorni dalla somministrazione.

3) Tossicità

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di 300-400 g vennero trattati con dosi sottocutanee dei composti di prova. Durante

14 giorni successivi alla somministrazione, vennero osservate le variazioni del peso corporeo, i sintomi di tossicità e la dose letale . I risultati sono illustrati nella tabella 2.

Tabella 2

Composto di prova	Numero di animali usati	Dose letale (mg/Kg)	Alla Somministrazione esatta	Dopo 1 giorno	Dopo 2 giorni	Dopo 14 giorni
Composto A dell'invenzione	5	> 1.000	332 ± 8,2	303 ± 7,5	247 ± 11,5	272 ± 31,4
Composto B dell'invenzione	5	> 1.000	354 ± 6,9	332 ± 5,7	290 ± 14,4	328 ± 18,1
Composto noto (a)	5	> 300	350 ± 7,6	323 ± 8,7	247 ± 4,6	324 ± 7,2

ING. CALVANI, SALVI & VERONELLI

Nel caso dei composti A e B della presente invenzione, non venne osservato alcun decesso con una dose elevata di 100 mg/Kg, ma il peso corporeo è diminuito gradualmente durante i 6 giorni successivi alla somministrazione, dopo di che ha presentato un recupero.Inoltre, le modifiche apparenti dell'aspetto, come l'ipomotilità, l'effetto sedativo, la catalessi, e l'ipotermia, vennero osservate per circa 14 giorni.

D'altro canto, nessun decesso venne osservato a seguito della somministrazione di 300 mg/Kg s.c. del composto noto (a). Tuttavia, si sono osservati dei sintomi di tossicità come una generale debilitazione, erezione del pelo, lacrimazione, diarrea, ipotermia, atassia, effetto sedativo, catalessi e simili. Questi sintomi dovuti al composto noto (a) sono risultati più profondi nei confronti di quelli dati dai composto A e B della presente invenzione.

Il compsto (I) della presente invenzione può essere somministrato sotto forma di diversi medicinali, in particolare come medicinale iniettabile (iniezione non acquosa) disciolto in un solvente non acquoso. Questi solventi non acquosi utilizzabili in iniezioni non acquose comprendono quelli che possono essere usualmente utilizzati nella produzione delle iniezioni non acquose, ad esempio olii vegetali come olio di oliva,

olio di sesamo, olio di soia, olio di camelia, olio di colza, olio di grano, olio di arachidi, olio di semi di cotone e simili, nonchè solventi organici non acquosi come l'etanolo, il glicole propilenico, i glicoli polietilenici e simili. Se lo si desidera, possono essere aggiunti agenti anestetici locali quali medicinali antidolorifici, come ad esempio idrocloruro di procaina, idrocloruro di xilocaina e simili, o antisettici come alcool benzilico, fenolo e simili.

Gli esempi seguenti servono ad illustrare la presente invenzione, ma deve rimanere inteso che l'invenzione non è limitata a tali esempi.

ESEMPIO 1

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

i) 10,0 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di cloroformio secco. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 4,5 g di decanoilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Al termine della procedura di aggiunta goccia a goccia, la miscela venne riscaldata sotto riflusso per sei ore. Quindi, il solvente venne rimosso per distillazione sotto una pressione ridotta. Al residuo

vennero aggiunti 100 ml di acqua. Alla soluzione venne aggiunta una soluzione acquosa al 10% di idrossido di sodio, sotto raffreddamento, in modo da renderla basica. Il materiale oleoso isolato venne estratto con benzene e lo strato estratto venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Il solvente venne quindi distillato sotto una pressione ridotta ed il residuo venne disciolto in 50 ml di acetone. Alla soluzione vennero aggiunti 3 g di acido ossalico ed il tutto venne riscaldato per 30 minuti. Dopo il raffreddamento, la massa cristallina depositata venne recuperata per filtrazione e ricristallizzata da acetone. Venne così ottenuto l'ossalato desiderato.

Punto di fusione: 113 - 115°C

Resa : 12,7 g

Valore misurato dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1736 (Ester)

ii) 32 grammi di 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina ossalato ottenuto nella precedente fase (i) vennero posti in sospensione entro 150 ml di dicloroetano e 150 ml di acqua. Alla sospensione venne aggiunta una soluzione satura di carbonato idrogenato di sodio in modo da rendere basica la soluzione stessa. La soluzione venne

vigorosamente agitata per 10 minuti e lo strato del solvente organico venne quindi recuperato per separazione. Lo strato risultante venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Dopo di ciò, il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta e il risultante materiale oleoso e viscoso venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silicèo (solvente per eluizione: solvente misto di n-esano/etil acetato), ottenendo così quanto desiderato sotto forma di base libera. Questo materiale è risultato un liquido viscoso giallastro pallido e trasparente (resa: 25,2 g).

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5395

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1485

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1736 (Ester)

ESEMPIO 2

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

i) Secondo la procedura del precedente esempio 1, i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e

ING. CALVANI, SALVI E PERONI

3,3 g di enantiocloruro vennero sottoposti a reazione. L'ossalato in oggetto venne in tal modo ottenuto.

Punto di fusione: 116 - 118°C

Rësa: 10,3 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1728 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i) venne fatto reagire e trattato secondo la procedura del precedente esempio 1, ii), ottenendosi la base libera in oggetto, costituita da liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5507

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1849

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1738 (Ester)

ESEMPIO 3

Produzione di 2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]- fenotiazina idrocloruro e 3,9 g di 10-undecenoil-cloruro vennero fatti reagire fra loro. Venne così ot-

tenuto l'ossalato in oggetto.

Punto di fusione: 109 - 111°C

Resa: 10,8 g

Valore dello spettro di assorbimento agli infrarossi

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto reagire e trattato secondo la procedura dell'esempio 1, ii), ottenendo la base libera desiderata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5449

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,1510

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ESEMPIO 4

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitoilossi pirrolidino)-propil] -fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil - 10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina idrocloruro e 6,0 g di cloruro di palmitoile, vennero fatti reagire fra loro. L'ossalato relativo venne così ottenuto.

Punto di fusione: 114 - 116°C

ING. CALVANI, CALVI & VERGNELLI

Resa: 11,8 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto rreagire e trattato seguendo la procedura dell'esempio 1 ii) per ottenere la base desiderata citata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5142

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,0555

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 5

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossi pirrolidino)-propil] -fenotiazina

8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di dicloroetano. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 3,0 g di caproilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Questa miscela venne riscaldata sotto riflusso per due ore. Dopo raffreddamento, 20 ml di metanolo vennero aggiunti alla detta miscela ed il tutto venne agitato per

ING. CALVANI, SALVI & VERONELLI

circa 1 ora. La miscela di reazione risultante venne lavata, in successione, con acqua, soluzione acquosa di carbonato di potassio e acqua, e quindi essiccata su solfato di sodio. Il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta. Il risultante materiale oleoso bruno pallido venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silice (solvente per eluizione: il solvente misto di n-esano/etilacetato), ottenendo così il composto citato sotto forma di base libera e costituito da liquido viscoso giallastro pallido.

Resa: 8,2 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5543

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,2035

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 6

Produzione di 2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

Secondo la procedura del precedente esempio 5, 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 3,6 g di 2-etilesanoilcloruro vennero sottoposti a reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base li-

ING. CALVANI, SALVI & VERSARI

bera.

Resa: 8,1 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5273

Peso specifico : d_{20}^{20} 1,1278

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1725 (Ester)

ESEMPIO 7

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

Secondo la procedura dell'esempio 5, 10,8 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 6,2 g di undecanoilcloruro vennero sottoposti alla reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base libera. (Resa: 11,2 g).

ESEMPIO 8

Preparazione per fiale da iniezione (1)

Formulazione

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 mg
alcool benzilico	15 mg
Olio di sesamo fino a	1 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione tramite il metodo

ING. LALVANI, SALVI & VENUSELLI

convenzionale per la produzione dei medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere dosate nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

ESEMPIO 9

Preparazione per fiale da iniezione(2)

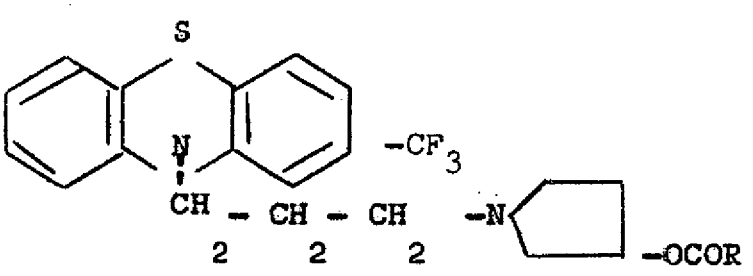
Formulazione

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 g
lecitina	10 g
Tween 80	0,1 g
stearato di alluminio	1,0 g
Olio di sesamo fino a	1000 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione per mezzo del metodo convenzionale per la produzione di medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere sottoposte a dosaggio nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

RIVENDICAZIONI

1) Derivati della fenotiazina aventi la formula generale:



in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, ed i loro sali di aggiunta acida.

2) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

3) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

4) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

5) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

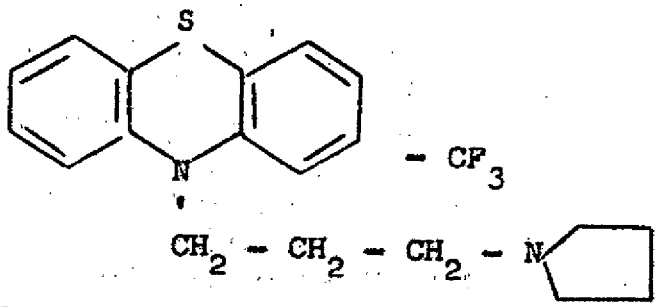
6) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costiuito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

7) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

8) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

9) Medicinali anti-psicopatici contenenti deri-

vati della fenotiazina aventi la formula generale:



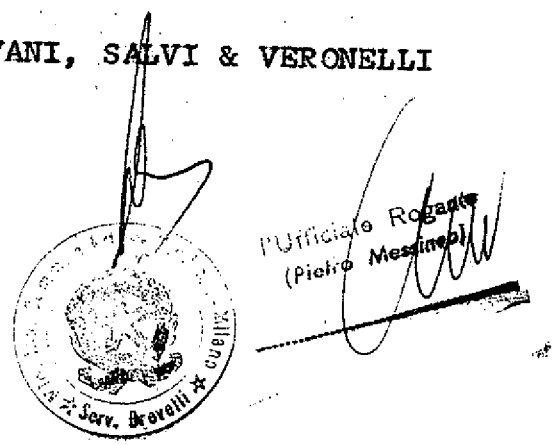
in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, od i loro sali di aggiunta acida.

10) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

11) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

Uff.Brev.ING.CALVANI, SALVI & VERONELLI

rs)



DESCRIZIONE dell'invenzione che ha per titolo:

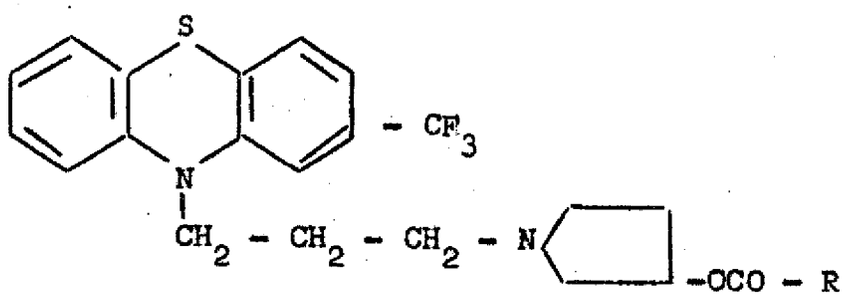
" NUOVI DERIVATI DELLA FENOTIAZINA E MEDICINALI ANTI-PSICOPATICI CONTENENTI I MEDESIMI", a nome EISAI CO., LTD., a Tokyo (Giappone).

Inventori: HIROSE Noriyasu, KURIYAMA Shizuo, YAMATSU Kiyomi, KITAHARA Akifumi e UZUO Takeshi.-

Depositata il 20 Febbraio 1980, con il n. 20038A/80

RIASSUNTO

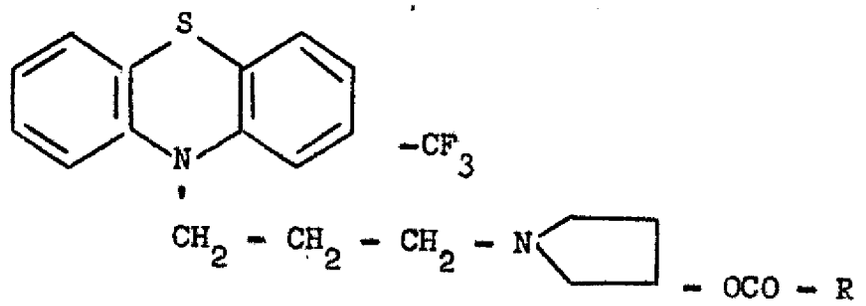
Nuovi derivati della fenotiazina aventi la formula generale:



in cui R rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, sali di aggiunta acida dei medesimi e medicinali antipsicopatici contenenti tali nuovi composti.

La presente invenzione concerne nuovi derivati della fenotiazina, aventi la formula generale:

./.



(I)

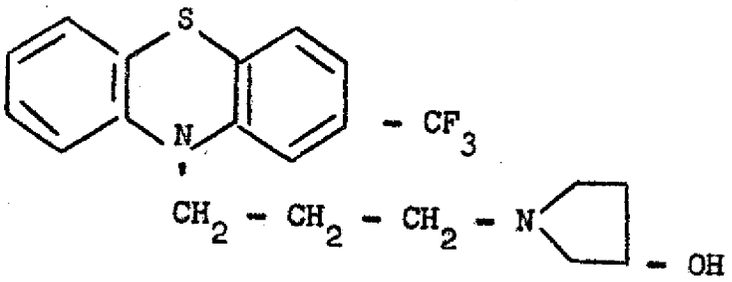
in cui R rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, i sali di aggiunta acida agli stessi utilizzabili per trattamenti medici ed i medicinali anti-psicopatici contenenti tali nuovi composti.

Nella precedente formula (I), possono essere citati, come gruppo alchile o gruppo alchenile, ad esempio i gruppi benzile, esile, eptile,ottile, nonile, decile, undecile, dodecile, tridecile,tetradecile, pentadecile, 1-metil-butile, 1-etil-benzile, 1-pentenile, 1-ottenile, 9-decenile e simili.

L'espressione "sali di aggiunta acida" significa ad esempio sali di acidi organici come l'acido cloridrico, l'acido bromidrico, il solfato e simili; nonchè sali di acidi organici come l'ossalato, il citrato, il tartarato, il metanosolfonato e simili.

I derivati della presente invenzione, rappresentati dalla formula generale (I), possono essere prodotti mediante diverse metodologie di sintesi, tenendo in considerazione la struttura chimica dei derivati (I). Un procedimento tipico per la produzione dei derivati (I)

comprende il far reagire 2-trifluoro-metil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina, avente la formula generale (II):



(II)

con acidi carbossilici aventi la formula generale (III):

$$R - COOH \qquad (III)$$

in cui R ha gli stessi significati sopra definiti, oppure con i derivati di reazione dei medesimi.

Nel caso di utilizzazione di acido carbossilico da solo, è preferibile utilizzare agenti di condensazione come la dicicloesilcarbodiimide, l'acido poli-fosforico, l'ossicloruro di fosforo, il cloruro di tosile e simili. Quali derivati di reazione dell'acido carbossilico, possono essere utilizzati gli acidi carbossilici in forme convertite, quali ad esempio il cloruro acido, l'anidride acida, l'anidride acida mista e simili. La reazione può essere condotta con o senza solvente. Tale solvente può essere opportunamente scelto tra i solventi organici inattivi come il diclorometano, il dicloroetano, il tricloroetano, il cloroformio, il Benzene, il toluolo, lo xilolo e simili.

I nuovi derivati (I) della fenotiazina secondo

la presente invenzione presentano un'interessante attività farmacologica, cioè attività psicotropiche aventi azione duratura.

Il composto avente la formula generale (II), che è un materiale di partenza da utilizzare per la produzione dei derivati (I) della fenotiazina, rientra fra i tipi di derivati della fenotiazina descritti nel brevetto U.S.A n.4 139 632 della stessa Richiedente. Questo composto è risultato un medicinale a bassa tossicità ed a ridotto effetto collaterale, utilizzabile per la cura della schizofrenia e delle psicosi acute o croniche, per la cura dell'ansietà e della tensione accompagnate da neurosi, manie, depressione e simili, per la cura e la prevenzione della nausea e del vomito. Quale risultato di ulteriori studi aventi lo scopo di diminuire la tossicità e di aumentare la durata di azione, sono stati ora raggiunti i risultati attesi, come è illustrato dalle seguenti prove farmacologiche.

PROVE FARMACOLOGICHE

Il composto di prova

Vennero scelti i seguenti composti di prova:

2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto A secondo l'invenzione)

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto B secondo l'invenzione);

2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)--propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto noto (a)).

I composti di prova vennero preparati sotto forma iniettabile con olio di sesamo come solvente.

Metodi e risultati

1) Attività catalettogenica

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di circa 300 g vennero trattati con iniezione sottocutanea di 20 mg/Kg dei composti di prova . I sintomi di catalessi vennero osservati per ventun giorni dopo la somministrazione, secondo il metodo di Delini-Stule ed altri (Int.J.Neuro-pharmacol.7, 371, 1968).

La tabella 1 illustra l'inizio e la durata della catalessi mediante i composti di prova.

Tabella 1

Composto di prova	Numero di animali usati	Inizio (ore)	Durata (giorni)
Composto A dell'invenzione	5	5	8
Composto B dell'invenzione	5	5	22
Composto noto (a)	5	0,5	1

E' evidente che gli inizi dell'azione cataletto-genica dei composti A e B secondo la presente invenzione

si verificano più tardi rispetto a quello del composto noto (a), ma la durata della loro azione è molto maggiore di quella del composto noto (a).

2) Antagonismo all'apomorfina

Dei cani maschi bastardi aventi pesi corporei di 10-13 Kg vennero sottoposti a trattamento intramuscolare con i composti di prova in una dose di 10 mg/Kg. L'attività antagonista dei composti sotto esame venne provata nei confronti del vomito indotto da apomorfina in dose di 0,1 mg/Kg iniettata in modo sottocutaneo (s.c.) con adatti intervalli per un periodo di 28 giorni. Per ciascuno dei composti di prova vennero utilizzati cinque animali.

Il composto A dell'invenzione ha mostrato un antagonismo significativo nei confronti del vomito indotto dall'apomorfina nel terzo e nel settimo giorno dopo la somministrazione ed il suo effetto si è prolungato per 7-14 giorni. Inoltre, il composto B della presente invenzione ha presentato un effetto anti-apomorfina ancora più lungo, che venne osservato ancora dopo 14-21 giorni dalla somministrazione.

3) Tossicità

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di 300-400 g vennero trattati con dosi sottocutanee dei composti di prova. Durante

14 giorni successivi alla somministrazione, vennero osservate le variazioni del peso corporeo, i sintomi di tossicità e la dose letale . I risultati sono illustrati nella tabella 2.

Tabella 2

Composto di prova	Numero di animali usati	Dose letale (mg/Kg)	Alla Somministrazione esatta	Dopo 1 giorno	Dopo 2 giorni	Dopo 14 giorni
Composto A dell'invenzione	5	> 1.000	332 ± 8,2	303 ± 7,5	247 ± 11,5	272 ± 31,4
Composto B dell'invenzione	5	> 1.000	354 ± 6,9	332 ± 5,7	290 ± 14,4	328 ± 18,1
Composto noto (a)	5	> 300	350 ± 7,6	323 ± 8,7	247 ± 4,6	324 ± 7,2

ING. CALVANI, SALVI & VERONELLI

Nel caso dei composti A e B della presente invenzione, non venne osservato alcun decesso con una dose elevata di 100 mg/Kg, ma il peso corporeo è diminuito gradualmente durante i 6 giorni successivi alla somministrazione, dopo di che ha presentato un recupero.Inoltre, le modifiche apparenti dell'aspetto, come l'ipomotilità, l'effetto sedativo, la catalessi, e l'ipotermia, vennero osservate per circa 14 giorni.

D'altro canto, nessun decesso venne osservato a seguito della somministrazione di 300 mg/Kg s.c. del composto noto (a). Tuttavia, si sono osservati dei sintomi di tossicità come una generale debilitazione, erezione del pelo, lacrimazione, diarrea, ipotermia, atassia, effetto sedativo, catalessi e simili. Questi sintomi dovuti al composto noto (a) sono risultati più profondi nei confronti di quelli dati dai composti A e B della presente invenzione.

Il compsto (I) della presente invenzione può essere somministrato sotto forma di diversi medicinali, in particolare come medicinale iniettabile (iniezione non acquosa) disciolto in un solvente non acquoso. Questi solventi non acquosi utilizzabili in iniezioni non acquose comprendono quelli che possono essere usualmente utilizzati nella produzione delle iniezioni non acquose, ad esempio olii vegetali come olio di oliva,

olio di sesamo, olio di soia, olio di camelia, olio di colza, olio di grano, olio di arachidi, olio di semi di cotone e simili, nonchè solventi organici non acquosi come l'etanolo, il glicole propilenico, i glicoli polietilenici e simili. Se lo si desidera, possono essere aggiunti agenti anestetici locali quali medicinali antidolorifici, come ad esempio idrocloruro di procaina, idrocloruro di xilocaina e simili, o antisettici come alcool benzilico, fenolo e simili.

Gli esempi seguenti servono ad illustrare la presente invenzione, ma deve rimanere inteso che l'invenzione non è limitata a tali esempi.

ESEMPIO 1

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

i) 10,0 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di cloroformio secco. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 4,5 g di decanoilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Al termine della procedura di aggiunta goccia a goccia, la miscela venne riscaldata sotto riflusso per sei ore. Quindi, il solvente venne rimosso per distillazione sotto una pressione ridotta. Al residuo

vennero aggiunti 100 ml di acqua. Alla soluzione venne aggiunta una soluzione acquosa al 10% di idrossido di sodio, sotto raffreddamento, in modo da renderla basica. Il materiale oleoso isolato venne estratto con benzene e lo strato estratto venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Il solvente venne quindi distillato sotto una pressione ridotta ed il residuo venne disciolto in 50 ml di acetone. Alla soluzione vennero aggiunti 3 g di acido ossalico ed il tutto venne riscaldato per 30 minuti. Dopo il raffreddamento, la massa cristallina depositata venne recuperata per filtrazione e ricristallizzata da acetone. Venne così ottenuto l'ossalato desiderato.

Punto di fusione: 113 - 115°C

Resa : 12,7 g

Valore misurato dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1736 (Ester)

ii) 32 grammi di 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina ossalato ottenuto nella precedente fase (i) vennero posti in sospensione entro 150 ml di dicloroetano e 150 ml di acqua. Alla sospensione venne aggiunta una soluzione satura di carbonato idrogenato di sodio in modo da rendere basica la soluzione stessa. La soluzione venne

vigorosamente agitata per 10 minuti e lo strato del solvente organico venne quindi recuperato per separazione. Lo strato risultante venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Dopo di ciò , il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta e il risultante materiale oleoso e viscoso venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silice (solvente per eluizione: solvente misto di n-esano/etil acetato), ottenendo così quanto desiderato sotto forma di base libera. Questo materiale è risultato un liquido viscoso giallastro pallido e trasparente (resa:25,2 g).

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5395

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1485

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1736 (Ester)

ESEMPIO 2

Produzione di 2-trifluorometil-10- [3-(3-enantilossipirrolidino)-propil] -fenotiazina.

i) Secondo la procedura del precedente esempio 1, i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10- [3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina idrocloruro e

3,3 g di enantiocloruro vennero sottoposti a reazione. L'ossalato in oggetto venne in tal modo ottenuto.

Punto di fusione: 116 - 118°C

Resa: 10,3 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1728 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i) venne fatto reagire e trattato secondo la procedura del precedente esempio 1, ii), ottenendosi la base libera in oggetto, costituita da liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5507

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1849

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1738 (Ester)

ESEMPIO 3

Produzione di 2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]- fenotiazina idrocloruro e 3,9 g di 10-undecenoil-cloruro vennero fatti reagire fra loro. Venne così ot-

tenuto l'ossalato in oggetto.

Punto di fusione: 109 - 111°C

Resa: 10,8 g

Valore dello spettro di assorbimento agli infrarossi

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto reagire e trattato secondo la procedura dell'esempio 1, ii), ottenendo la base libera desiderata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5449

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,1510

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ESEMPIO 4

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitossi pirrolidino)-propil] -fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil - 10- [3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina idrocloruro e 6,0 g di cloruro di palmitoile, vennero fatti reagire fra loro. L'ossalato relativo venne così ottenuto.

Punto di fusione: 114 - 116°C

Resa: 11,8 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto rreagire e trattato seguendo la procedura dell'esempio 1 ii) per ottenere la base desiderata citata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5142

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,0555

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 5

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossi pirrolidino)-propil]-fenotiazina

8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di dicloroetano. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 3,0 g di caproilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Questa miscela venne riscaldata sotto riflusso per due ore. Dopo raffreddamento, 20 ml di metanolo vennero aggiunti alla detta miscela ed il tutto venne agitato per

circa 1 ora. La miscela di reazione risultante venne lavata, in successione, con acqua, soluzione acquosa di carbonato di potassio e acqua, e quindi essiccata su solfato di sodio. Il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta. Il risultante materiale oleoso bruno pallido venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silice (solvente per eluizione: il solvente misto di n-esano/etilacetato), ottenendo così il composto citato sotto forma di base libera e costituito da liquido viscoso giallastro pallido.

Resa: 8,2 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5543

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,2035

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 6

Produzione di 2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

Secondo la procedura del precedente esempio 5, 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 3,6 g di 2-etilesanoilcloruro vennero sottoposti a reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base li-

bera.

Resa: 8,1 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5273

Peso specifico : d_{20}^{20} 1,1278

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1725 (Ester)

ESEMPIO 7

Produzione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

Secondo la procedura dell'esempio 5, 10,8 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 6,2 g di undecanoilcloruro vennero sottoposti alla reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base libera. (Resa: 11,2 g).

ESEMPIO 8

Preparazione per fiale da iniezione (1)

Formulazione

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 mg
alcool benzilico	15 mg
Olio di sesamo fino a	1 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione tramite il metodo

convenzionale per la produzione dei medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere dosate nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

ESEMPIO 9

Preparazione per fiale da iniezione(2)

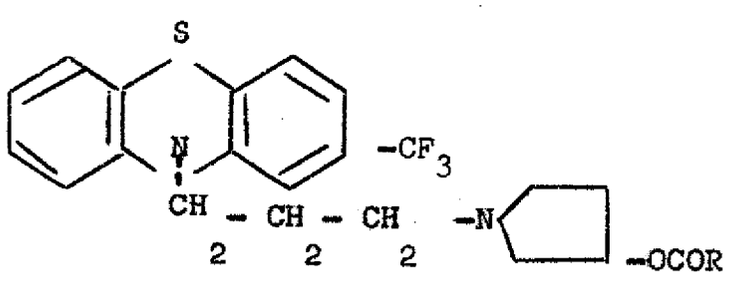
Formulazione

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 g
lecitina	10 g
Tween 80	0,1 g
stearato di alluminio	1,0 g
Olio di sesamo fino a	1000 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione per mezzo del metodo convenzionale per la produzione di medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere sottoposte a dosaggio nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

RIVENDICAZIONI

1) Derivati della fenotiazina aventi la formula generale:



in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, ed i loro sali di aggiunta acida.

2) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

3) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

4) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

5) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

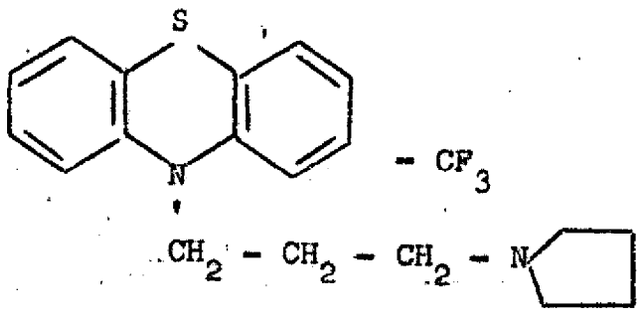
6) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costiuito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

7) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

8) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

9) Medicinali anti-psicopatici contenenti deri-

vati della fenotiazina aventi la formula generale:



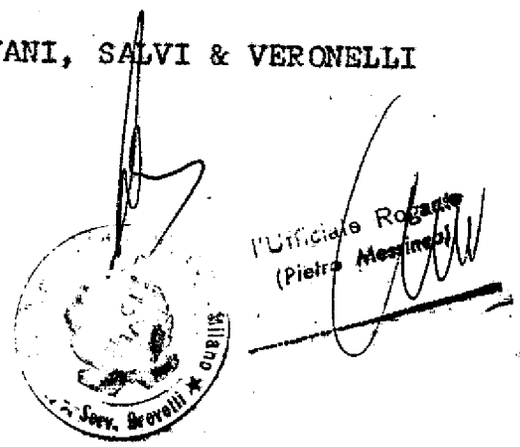
in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, od i loro sali di aggiunta acida.

10) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

11) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

Uff.Brev.ING.CALVANI, SALVI & VERONELLI

rs)



(TRADUZIONE)

UFFICIO BREVETTI GOVERNATIVO GIAPPONESE

Si dichiara che gli allegati sono una copia conforme ai documenti originali depositati in questo Ufficio.

Data della domanda: 22 febbraio 1979

Numero della domanda: 19,052/79

Richiedente: EISAI CO., LTD.

Data, 1° Marzo 1980

Yoshio Kawahara, Direttore Generale

Ufficio Brevetti

Certificato N.4188 del 1980

DOMANDA DI BREVETTO

(Domanda di brevetto secondo l'art.38 della Legge sui brevetti)

Data deposito: 22 febbraio 1979

Al Direttore Generale dell'Ufficio Brevetti

Zenji Kumagai

1. Titolo dell'invenzione:"Nuovi derivati della fenotiazina e medicinali antipsicopatici contenenti i medesimi"

2.Numero delle invenzioni come rivendicato nelle rivendicazioni 2

3. Inventori:

Indirizzo: 2-36-17, Hiyoshi-cho,Kokubunji-shi, Tokyo, Giappone

Nome: Noriyasu Hirose (ed altri quattro)

4. Richiedente il Brevetto:

Codice postale: 112

Indirizzo: 6-10, 4-chome, Koishikaxa, Bunkyo-ku,

Tokyo, Giappone

Tel.813-1151

Nome: (021) EISAI CO., LTD.

Rappresentante: Yuji Naito

5. Lista dei documenti allegati:

(1) descrizione 1

(2) Duplicato domanda brevetto 1

(3) Documento cessione 1

6. Inventori oltre a quello sopra citato:

Indirizzo: 155-206, Kasumigaoka Danchi, Kami-Fukuoka-shi,

Saitama Prefecture, Giappone

Nome: Shizuo Kuriyama

Indirizzo: 900-138, Imaizumi,Kamakura-shi, Kanagawa

Prefecture, Giappone

Nome: Kiyomi Yamatsu

Indirizzo: 1-202-7, Akayama-cho, Koshigaya-shi,Saitama

Prefecture, Giappone

Nome: Akifumi Kitahara

Indirizzo: 6-25-3, Hommachi, Shiki-shi,Saitama,

Prefecture, Giappone

Nome: Takeshi Uzuo

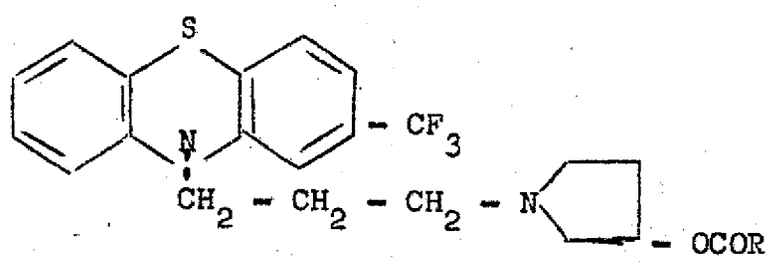
DESCRIZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

" Nuovi derivati della fenotiazina e medicinali antipsicopatici contenenti i medesimi".

2. Ciò che viene rivendicato:

1) Derivati della fenotiazina aventi la formula generale:



in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, ed i loro sali di aggiunta acida.

2) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

3) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

4) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

5) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

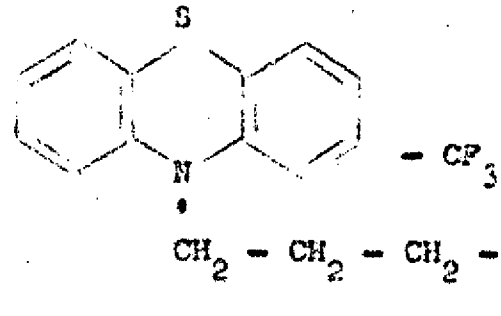
6) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costiuito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

7) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina.

8) Derivato della fenotiazina secondo la rivendicazione 1, costituito da 2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

9) Medicinali anti-psicopatici contenenti deri-

vati della fenotiazina aventi la formula generale:



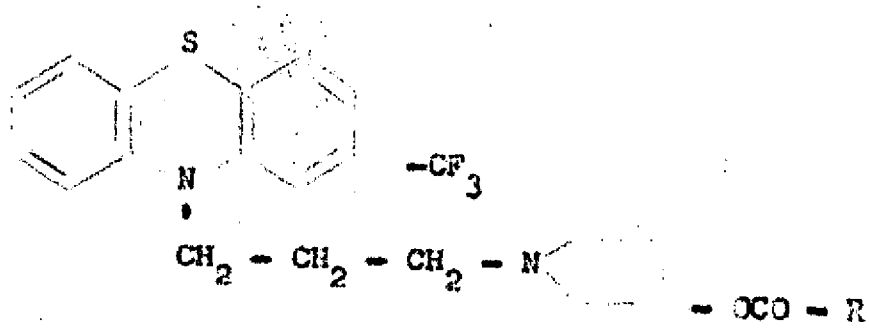
in cui R rappresenta un gruppo alchile o alchenile diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, od i loro sali di aggiunta acida.

10) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10- [3-(3-caproilossipirrolidino)-propil] -fenotiazina.

11) Medicinale anti-psicopatico secondo la rivendicazione 9, in cui il derivato della fenotiazina è 2-trifluorometil-10- [3-(3-enantilossipirrolidino)-propil] -fenotiazina.

3) Spiegazione dettagliata dell'invenzione:

La presente invenzione concerne nuovi derivati della fenotiazina, aventi la formula generale:



(I)

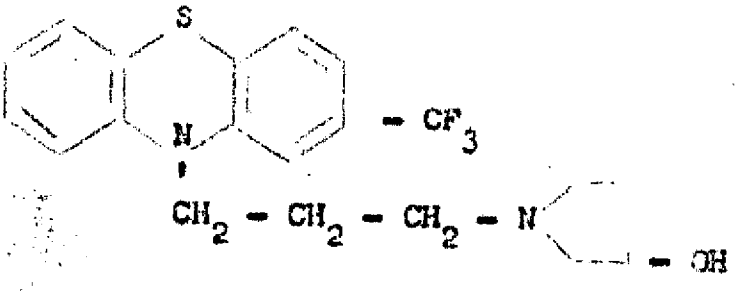
in cui R rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alchenile, diritto o ramificato, avente da 5 a 15 atomi di carbonio, i sali di aggiunta acida agli stessi utilizzabili per trattamenti medici ed i medicinali anti-psicopatici contenenti tali nuovi composti.

Nella precedente formula (I), possono essere citati, come gruppo alchile o gruppo alchenile, ad esempio i gruppi benzile, esile, eptile, ottile, nonile, decile, undecile, dodecile, tridecile, tetradecile, pentadecile, 1-metil-butile, 1-etil-benzile, 1-pentenile, 1-ottenile, 9-decenile e simili.

L'espressione "sali di aggiunta acida" significa ad esempio sali di acidi organici come l'acido cloridrico, l'acido bromidrico, il solfato e simili; nonchè sali di acidi organici come l'ossalato, il citrato, il tartarato, il metanosolfonato e simili.

I derivati della presente invenzione, rappresentati dalla formula generale (I), possono essere prodotti mediante diverse metodologie di sintesi, tenendo in considerazione la struttura chimica dei derivati (I). Un procedimento tipico per la produzione dei derivati (I)

comprende il far reagire 2-trifluoro-metil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina, avente la formula generale (II):



(II)

con acidi carbossilici aventi la formula generale (III):

$$R - COOH \qquad \text{(III)}$$

in cui R ha gli stessi significati sopra definiti, oppure con i derivati di reazione dei medesimi.

Nel caso di utilizzazione di acido carbossilico da solo, è preferibile utilizzare agenti di condensazione come la diciclocsilcarbodiimide, l'acido poli-fosforico, l'ossicloruro di fosforo, il cloruro di tosile e simili. Quali derivati di reazione dell'acido carbossilico, possono essere utilizzati gli acidi carbossilici in forme convertite, quali ad esempio il cloruro acido, l'anidride acida, l'anidride acida mista e simili. La reazione può essere condotta con o senza solvente. Tale solvente può essere opportunamente scelto tra i solventi organici inattivi come il diclorometano, il dicloroetano, il tricloroetano, il cloroformio, il benzene, il toluolo, lo xilolo e simili.

I nuovi derivati (I) della fenotiazina secondo

la presente invenzione presentano un'interessante attività farmacologica, cioè attività psicotropiche aventi azione duratura.

Il composto avente la formula generale (II), che è un materiale di partenza da utilizzare per la produzione dei derivati (I) della fenotiazina, rientra fra i tipi di derivati della fenotiazina descritti nella nostra domanda di brevetto Giapponese n.73343/76. Questo composto è risultato un medicinale a bassa tossicità ed a ridotto effetto collaterale, utilizzabile per la cura della schizofrenia e delle psicosi acute o croniche, per la cura dell'ansietà e della tensione accompagnate da neurosi, manie, depressione e simili, per la cura e la prevenzione della nausea e del vomito. Quale risultato di ulteriori studi aventi lo scopo di diminuire la tossicità e di aumentare la durata di azione, sono stati ora raggiunti i risultati attesi, come è illustrato dalle seguenti prove farmacologiche.

PROVE FARMACOLOGICHE

Il composto di prova

Vennero scelti i seguenti composti di prova:

2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina (in seguito chiamato composto A secondo l'invenzione)

2-trifluorometil-10- [3-(3-enantilossipirrolidino)-propil] -fenotiazina (in seguito chiamato composto B secondo l'invenzione);

2-trifluorometil-10- [3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina (in seguito chiamato composto noto (a)).

I composti di prova vennero preparati sotto forma iniettabile con olio di sesamo come solvente.

Metodi e risultati

1) Attività catalettogenica

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di circa 300 g vennero trattati con iniezione sottocutanea di 20 mg/Kg dei composti di prova . I sintomi di catalessi vennero osservati per ventun giorni dopo la somministrazione, secondo il metodo di Delini-Stule ed altri (Int.J.Neuro-pharmacol.7, 371, 1968).

La tabella 1 illustra l'inizio e la durata della catalessi mediante i composti di prova.

Tabella 1

Composto di prova	Inizio (ore)	Durata (giorni)
Composto A dell'invenzione	5	8
Composto B dell'invenzione	5	22
Composto noto (a)	0,5	1

Cinque(5) animali vennero usati per i rispettivi composti di prova.

E' evidente che gli inizi dell'azione cataletto-

genica dei composti A e B secondo la presente invenzione

si verificano più tardi rispetto a quello del composto noto (A), ma la durata della loro azione è molto maggiore di quella del composto noto (A).

2) Antagonismo all'apomorfina

Dei cani maschi bastardi aventi pesi corporei di 10-13 Kg vennero sottoposti a trattamento intramuscolare con i composti di prova in una dose di 10 mg/Kg. L'attività antagonista dei composti sotto esame venne provata nei confronti del vomito indotto da apomorfina in dose di 0,1 mg/Kg iniettata in modo sottocutaneo (s.c.) con adatti intervalli per un periodo di 28 giorni. Per ciascuno dei composti di prova vennero utilizzati cinque animali.

Il composto A dell'invenzione, ha mostrato un antagonismo significativo nei confronti del vomito indotto dall'apomorfina nel terzo e nel settimo giorno dopo la somministrazione ed il suo effetto si è prolungato per 7-14 giorni. Inoltre, il composto B della presente invenzione ha presentato un effetto anti-apomorfina ancora più lungo, che venne osservato ancora dopo 14-21 giorni dalla somministrazione.

3) Tossicità

Dei ratti maschi della razza Sprague-Dawley aventi pesi corporei di 300-400 g vennero trattati con dosi sottocutanee dei composti di prova. Durante

14 giorni successivi alla somministrazione, vennero osservate le variazioni del peso corporeo, i sintomi di tossicità e la dose letale . I risultati sono illustrati nella tabella 2.

Tabella 2

Composto di prova	Dose letale (mg/Kg)	Alla Somministrazione esatta	Dopo 1 giorno	Dopo 2 giorni	Dopo 14 giorni
Composto A dell'invenzione	> 1.000	332 ± 8,2	303 ± 7,5	247 ± 11,5	272 ± 31,4
Composto B dell'invenzione	> 1.000	354 ± 6,9	332 ± 5,7	290 ± 14,4	328 ± 18,1
Composto noto (A)	> 300	350 ± 7,6	323 ± 8,7	247 ± 4,6	324 ± 7,2

Vennero utilizzati cinque (5) animali per i rispettivi composti di prova.

Nel caso dei composti A e B della presente invenzione, non venne osservato alcun decesso con una dose elevata di 100 mg/Kg, ma il peso corporeo è diminuito gradualmente durante i 6 giorni successivi alla somministrazione, dopo di che ha presentato un recupero. Inoltre, le modifiche apparenti dell'aspetto, come l'ipomotilità, l'effetto sedativo, la catalessi, e l'ipotermia, vennero osservate per circa 14 giorni .

D'altro canto, nessun decesso venne osservato a seguito della somministrazinne di 300 mg/Kg s.c. del composto noto (A). Tuttavia, si sono osservati dei sintomi di tossicità come una generale debilitazione, erezione del pelo, lacrimazione, diarrea, ipotermia, atassia, effetto sedativo, catalessi e simili. Questi sintomi dovuti al composto noto (A) sono risultati più profondi nei confronti di quelli dati dai composti A e B della presente invenzione.

Quale risultato della precedente prova farmacologica, il composto (I) della presente invenzione viene considerato di essere promettente come medicinale della psicosi avente una bassa tossicità ed una lunga durata di azione. Si presume che il dosaggio clinico di questo composto ammonti da 20 a 300 mg (adulti), preferibilmente da 50 a 150 mg (adulti).

Il composto (I) della presente invenzione può essere somministrato sotto forma di diversi medicinali, in particolare come medicinale iniettabile (iniezione non acquosa)

disciolto in un solvente non acquoso. Questi solventi comprendono quelli che possono essere usualmente utilizzati nella produzione delle iniezioni non acquose, ad esempio olii vegetali come olio di oliva,

olio di sesamo, olio di soia, olio di camelia, olio di colza, olio di grano, olio di arachidi, olio di semi di cotone e simili, nonchè solventi organici non acquosi come l'etanolo, il glicole propilenico, i glicoli polietilenici e simili. Se lo si desidera, possono essere aggiunti agenti anestetici locali quali medicinali antidolorifici, come ad esempio idrocloruro di procaina, idrocloruro di xilocaina e simili, o antisettici come alcool benzilico, fenolo e simili.

Gli esempi seguenti servono ad illustrare la presente invenzione.

ESEMPIO 1

2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

1) 10,0 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di cloroformio secco. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 4,5 g di decanoilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Al termine della procedura di aggiunta goccia a goccia, la miscela venne riscaldata sotto riflusso per sei ore. Quindi, il solvente venne rimosso per distillazione sotto una pressione ridotta. Al residuo

vennero aggiunti 100 ml di acqua. Alla soluzione venne aggiunta una soluzione acquosa al 10% di idrossido di sodio, sotto raffreddamento, in modo da renderla basica. Il materiale oleoso isolato venne estratto con benzene e lo strato estratto venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Il solvente venne quindi distillato sotto una pressione ridotta ed il residuo venne disciolto in 50 ml di acetone. Alla soluzione vennero aggiunti 3 g di acido ossalico ed il tutto venne riscaldato per 30 minuti. Dopo il raffreddamento, la massa cristallina depositata venne recuperata per filtrazione e ricristallizzata da acetone. Venne così ottenuto l'ossalato desiderato.

Punto di fusione: 113 - 115°C

Resa : 12,7 g

Valore misurato dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1736 (Ester)

ii) 32 grammi di 2-trifluorometil-10-[3-(3-decanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina ossalato ottenuto nella precedente fase (i) vennero posti in sospensione entro 150 ml di dicloroetano e 150 ml di acqua. Alla sospensione venne aggiunta una soluzione satura di carbonato idrogenato di sodio in modo da rendere basica la soluzione stessa. La soluzione venne

vigorosamente agitata per 10 minuti e lo strato del solvente organico venne quindi recuperato per separazione. Lo strato risultante venne lavato con acqua ed essiccato su solfato di sodio. Dopo di ciò, il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta e il risultante materiale oleoso e viscoso venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silice (solvente per eluizione: solvente misto di n-esano/etil acetato), ottenendo così quanto desiderato sotto forma di base libera. Questo materiale è risultato un liquido viscoso giallastro pallido e trasparente (resa: 25,2 g).

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5395

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1485

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1736 (Ester)

ESEMPIO 2

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina.

i) Secondo la procedura del precedente esempio 1, i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e

3,3 g di enantilocloruro vennero sottoposti a reazione. L'ossalato in oggetto venne in tal modo ottenuto.

Punto di fusione: 116 - 118°C

Resa: 10,3 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1728 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i) venne fatto reagire e trattato secondo la procedura del precedente esempio 1, ii), ottenendosi la base libera in oggetto, costituita da liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5507

Peso specifico d_{20}^{20} 1,1849

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1738 (Ester)

ESEMPIO 3

2-trifluorometil-10-{3-[3-(10-undecenoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]- fenotiazina idrocloruro e 3,9 g di 10-undecenoil-cloruro vennero fatti reagire fra loro. Venne così ot-

tenuto l'ossalato in oggetto.

Punto di fusione: 109 - 111°C

Resa: 10,8 g

Valore dello spettro di assorbimento agli infrarossi

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto reagire e trattato secondo la procedura dell'esempio 1, ii), ottenendo la base libera desiderata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5449

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,1510

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1730 (Ester), 1640 (doppio legame)

ESEMPIO 4

Preparazione di 2-trifluorometil-10-[3-(3-palmitossi-pirrolidino)-propil] -fenotiazina

i) Secondo la procedura dell'esempio 1 i), 8,6 g di 2-trifluorometil - 10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil] -fenotiazina idrocloruro e 6,0 g di cloruro di palmitoile, vennero fatti reagire fra loro. L'ossalato relativo venne così ottenuto.

Punto di fusione: 114 - 116°C

Resa: 11,8 g

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} 1730 (Ester)

ii) L'ossalato ottenuto secondo la precedente fase i), venne fatto rreagire e trattato seguendo la procedura dell'esempio 1 ii) per ottenere la base desiderata citata, costituita da un liquido viscoso giallastro pallido.

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5142

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,0555

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 5

2-trifluorometil-10-[3-(3-caproilossi pirrolidino)-propil]-fenotiazina

8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro vennero disciolti in 100 ml di dicloroetano. Alla soluzione vennero aggiunti goccia a goccia 3,0 g di caproilcloruro a temperatura ambiente e sotto agitazione. Questa miscela venne riscaldata sotto riflusso per due ore. Dopo raffreddamento, 20 ml di metanolo vennero aggiunti alla detta miscela ed il tutto venne agitato per

circa 1 ora. La miscela di reazione risultante venne lavata, in successione, con acqua, soluzione acquosa di carbonato di potassio e acqua, e quindi essiccata su solfato di sodio. Il solvente venne separato per distillazione sotto pressione ridotta. Il risultante materiale oleoso bruno pallido venne purificato per mezzo di cromatografia in colonna di gel di silice (solvente per eluizione: il solvente misto di n-esano/etilacetato), ottenendo così il composto citato sotto forma di base libera e costituito da liquido viscoso giallastro pallido.

Resa: 8,2 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5543

Peso specifico: d_{20}^{20} 1,2035

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1735 (Ester)

ESEMPIO 6

2-trifluorometil-10-{3-[3-(2-etilesanoil)-ossipirrolidino]-propil}-fenotiazina

Secondo la procedura del precedente esempio 5, 8,6 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 3,6 g di 2-etilesanoilcloruro vennero sottoposti a reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base li-

bera.

Resa: 8,1 g

Indice di rifrazione: n_D^{20} 1,5273

Peso specifico : d_{20}^{20} 1,1278

Valore di misurazione dello spettro di assorbimento agli infrarossi:

ν_{max}^{film} cm^{-1} 1725 (éster)

ESEMPIO 7

2-trifluorometil-10-[3-(3-undecanoilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina

Secondo la procedura dell'esempio 5, 10,8 g di 2-trifluorometil-10-[3-(3-idrossipirrolidino)-propil]-fenotiazina idrocloruro e 6,2 g di undecanoilcloruro vennero sottoposti alla reazione, con ottenimento del prodotto citato sotto forma di base libera. (Resa: 11,2 g).

ESEMPIO 8

Fiale da iniezione (1)

Formulazione

2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 mg
alcool benzilico	15 mg
Olio di sesamo fino a	1 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione tramite il metodo

convenzionale per la produzione dei medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere dosate nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

ESEMPIO 9

Fiale da iniezione(2)

Formulazione	
2-trifluorometil-10-[3-(3-enantilossipirrolidino)-propil]-fenotiazina	50 g
lecitina	10 g
Tween 80	0,1 g
stearato di alluminio	1,0 g
Olio di sesamo fino a	1000 ml

Utilizzando la precedente formulazione, vennero preparate delle fiale per iniezione per mezzo del metodo convenzionale per la produzione di medicinali oleosi da iniezione. Queste fiale per iniezione possono essere sottoposte a dosaggio nel quantitativo di 0,5-1 ml ad intervalli di 10-20 giorni per mezzo di iniezione intramuscolare o sottocutanea.

EMENDAMENTO (Procedimento formale)

Depositato il 20 luglio, 1979

Al Direttore Generale dell'Ufficio Brevetti

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso:

Domanda di brevetto Giapponese n.19,052/79

2. Titolo dell'invenzione:

" Nuovi derivati della fenotiazina e medicinali anti-psicopatici contenenti i medesimi"

3. Persone che desiderano fare emendamento:

Relazione al caso in questione: Richiedenti per un brevetto

Codice postale: 112

Indirizzo: 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo,Giappone

Nome: (021) EISAI CO., LTD.

Rappresentante: Yuji Naito

4. Data dell'ordine per emendamento: 2 giugno 1979

(Spedito il 26 giugno 1979)

5. Oggetto per emendamento:

Colonna di "Altri inventori a quelli sopra indicati" nella lettera di domanda

6. Contenuto dell'emendamento:

Come riportato nei fogli separati

(Lettera di domanda revisionata)

DOMANDA DI BREVETTO

(Domanda di brevetto secondo l'Art.38 della Legge sui brevetti)

Data deposito: 22 febbraio 1979

Al: Direttore Generale Ufficio Brevetti, Zenji Kumagai

1. Titolo dell'invenzione:

"Nuovi derivati della fenotiazina e medicinali antipsicopatici contenenti i medesimi"

2. Numero di invenzioni come rivendicato nelle rivendicazioni: 2

3. Inventori:

Indirizzo: 2-16-17, Hiyoshi-cho, Kokubunji-shi, Tokyo, Giappone

Nome: Noriyasu Hirose (ed altri quattro)

4. Richiedente per brevetto:

Codice postale: 112

Indirizzo: 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Giappone

Tel/813-1151

Nome: (021) EISAI Co.,Ltd.

Agente: Yuji Naito

5. Elenco dei documenti allegati:

(1) descrizione 1

(2) Copia duplicato della lettera per domanda di brevetto 1

(3) Documento cessione 1

6. Altri inventori:

Indirizzo: 155-206, Kasumigaoka 2-chome 3,

Kami-Pukuoka-shi, Saitama Prefecture,Giappone

Nome: Shizuo Kuriyama

Indirizzo: 900-138, Imaizumi, Kamakura-shi,Kanagawa

Prefecture, Giappone

Nome: Kiyomi Yamatsu

Indirizzo: 1-202-7, Akayama-cho, Koshigaya-shi,Saitama

Prefecture, Giappone

Nome: Akifumi Kitahara

Indirizzo: 6-25-3, Hommachi, Shiki-shi, Saitama,

Prefecture, Giappone

Nome: Takeshi Uzuo

Per traduzione letterale del documento allegato.

Uff.Brev.ING.CALVANI, SALVI & VERONELLI

rs)