

Nº 65.122
Case 113 Confirmation
of U.S. Patent 2.910.465
(U.S. Serial 616.583 fi-
led October 18, 1956)

31 AGO. 1964



300125

300125

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INTRODUCCION

formulada el 22 de Mayo de 1964, con el Nº 300.125

e n

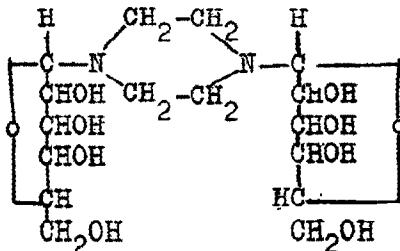
E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteamericana,
establecida en Evansville, Indiana, Estados Unidos de Améri-
ca, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR 1,4 - BIS (D-GLUCOSIL) PIPERAZI-
NA "

Este invento se refiere a un producto de reacción de
glucosa y piperacina y más especialmente a 1,4-bis-(D-glucosil)
piperacina, que tiene la formula estructural siguiente:



Ha sido conocido que los derivados de piperacina en
10 general, y particularmente hexahidrato de piperacina y algunas

31



sales de éste son muy útiles como anthelminticos y más particularmente como agentes oxiuricidas. Estos compuestos, aunque tienen utilidad en esta aplicación, están sujetos al inconveniente de tener efectos secundarios bastante tóxicos sobre algunos pacientes en dosificaciones terapéuticas. Estos efectos secundarios tóxicos de los compuestos de piperacina arriba descritos se citan en el British Medical Journal, página 1272, 5 de diciembre de 1953, y en una variedad de publicaciones similares que han aparecido más recientemente.

10 Correspondientemente, el compuesto del presente invento es muy útil como agente anthelmintico y más particularmente como agente oxiuricida, que tiene efectos secundarios tóxicos grandemente reducidos y es en general considerablemente menos tóxico que los compuestos de piperacina de clase primitiva que han sido utilizados para este objetivo.

15 Generalmente, este compuesto puede ser administrado oralmente en forma de obleas, cápsulas, tabletas, polvos, suspensiones líquidas y semejantes. La dosificación para un adulto estará usualmente entre 2.500 y 5.000mg. por día, administrada diariamente de una a varias veces para lograr el efecto terapéutico deseado.

20 La tabla siguiente ilustrará la toxicidad relativa del compuesto del presente invento, comparada con el hexahidrato de piperazina de clase primitiva de y sales de piperazina.

25

300125



T A B L A I

Toxicidad de compuestos que contienen piperazina.

Composición:	LD 50(oralmente) (mg./kg) ^a
Hexahidrato de piperazina:	2880
5 Adipato de piperazina (técnico):	3035 ^b
Citrato de piperazina:	3400 ^c
Mezcla mecánica de un mol de piperazina y dos moles de glucosa	2646
1,4-bis (D-glucosil) piperazina	6510

10 a) Todos los valores están basados sobre el contenido en piperazina, y los valores de LD50 se determinaron en ratones blancos, p.e.

b) J. Pharm. And Pharmacology VI, 711 (Octubre 1954).

c) J.Am. Med. Assoc. 161, 515 (1956).

15 Tal como se puede observar en esta tabla, los valores LD50 están expresados en terminos de contenido en piperazina y se deberá notar además que está incluido también en esta tabla un valor LD50 para una mezcla mecánica de un mol de piperazina y dos moles de glucosa, cuyo valor fué incluido
 20 para mostrar que la falta de propiedades tóxicas del compuesto del presente invento es una característica inherente del mismo compuesto, y no un resultado de dilución del contenido de piperazina por la substitución de numerosos substituyentes sobre la estructura fundamental de piperazina.

25 Con referencia a los hexahidrato de piperazina y adipato de piperazina de clase primitiva de que se utilizan como agentes oxiuricidas, los valores LD50 obtenidos son aproximadamente de 3000 mg. por kg. lo cual es menos que la mitad del valor LD50 para 1,4-bis-(D-glucosil) piperazina que tiene
 30 un LD50 de 6510 mg. por kg.

300125



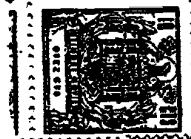
31

La 1,4-bis(d-glucosil) piperazina de este invento se puede sintetizar fácilmente por la reacción directa de glucosa o hexahidrato de piperazina. Usualmente se obtienen los mejores y más rápidos resultados cuando se calientan juntamente la glu-
5 cosa y la piperazina entre 60 y 85°C. durante 4 a 10 horas. El aumento en temperatura y concentraciones de los reaccionantes dará como resultado generalmente una velocidad de reacción más rápida, y la reacción se desarrolla preferiblemente en presencia de un disolvente acuoso o no acuoso.

10 El producto del presente invento es un polvo blando que tiene un campo de punto de fusión entre 168 y 191°C. aproximadamente con descomposición. Se cree que este amplio campo de punto de fusión es debido a la existencia de una mezcla de proporciones diferentes de grupos alfa y beta glucosilo en el
15 producto final, que puede depender del método particular de preparación. El producto del presente invento muestra una banda de absorción infrarroja de 843 cm^{-1} , que está dentro del campo de 835 cm^{-1} característico de las alfa-D-glucosilaminas. El producto del presente invento está caracterizado tam-
20 bién porque tiene una solubilidad bastante baja en los disolventes orgánicos usuales, agua y medios alcalinos diluidos. El producto es más fácilmente soluble en ácidos minerales fuerte tales como ácido clorhídrico.

Los ejemplos siguientes lo son de métodos para pre-
25 parar el producto de este invento:

Ejemplo 1: Se calentó bajo reflujo, durante 4 horas, una mezcla de 29,3 g. (0,163 moles) de D-glucosa (anhidra), 14 g. (0,163 moles) de piperazina anhidra y 850 mililitros de metanol absoluto. Al enfriar, el sólido ligeramente amarillo se
30 recogió sobre un filtro, se lavó con metanol y se secó. Ren-



dimiento: 20 g. de p. de f. 190°C (4). Se obtuvieron dos fracciones adicionales de producto sólido concentrando el filtrado anterior: 4 g. de p. de f. 184-192°C (d), y 2 g. de p. de f. 189-191°C. (d). Rendimiento total: 20 g. (78%, basado sobre glucosa). Se suspendió la fracción (1) con metanol para dar un producto con p. de f. 187-189°C (d) con oscurecimiento a 160°C. aproximadamente. Sin embargo, con fuerte calentamiento este oscurecimiento no tiene lugar hasta temperaturas algo mayores y se obtienen como resultado puntos de descomposición mayores.

Análisis;- Calc. para $C_{16}H_{30}N_2O_{10}$: C, 46,82; H, 7,37; N, 6,83. Encontrado: N, 6,50; 6,50.

Se pueden emplear en esta reacción materiales de partida menos caros tales como hexahidrato de piperazina y monohidrato de glucosa. También se pueden emplear pequeñas cantidades de catalizador, tal como ácido clorhídrico o cloruro amónico. Se pueden utilizar otros alcoholes (etanol, isopropanol, propilenglicol, etc.) como disolvente de reacción.

Ejemplo 2.- Se calentó hasta 75°C. aproximadamente, por calentamiento exterior con un baño de aceite, una mezcla agitada mecánicamente de 216 g. (1,2 moles) de D-glucosa, 116,4 g. (0,6 moles) de hexahidrato de piperazina y 360 ml. de propilenglicol. En este punto resulta una disolución completa y se puede incluir aquí una etapa de filtración para eliminar cualquier traza de impureza sólidos. Subsiguientemente al calentar continuamente a 75-80°C. durante 10-20 minutos, apareció un oscurecimiento y el producto sólido comenzó a precipitar. Seguidamente, se recogió la cantidad teórica de agua como azeotropo benceno-agua utilizando un separador de agua



Dean-Starke. Se mantuvo la temperatura de reacción de 80-84°C durante el periodo de calentamiento entero de 9 horas, introduciendo cantidades adicionales de benceno si fuese necesario (c en temperatura del baño de aceite de 100-110°C). Dejando enfriarse la mezcla de reacción hasta 60°C aproximadamente se añadieron 400 ml. de metanol y se recogió el producto amarillo pálido sobre un filtro, se lavó con metanol y se secó bajo presión reducida empleando una hoja de caucho sobre el embudo. Rendimiento: 224 g (91% de la teoría); p. de f. 176-178°C.

10 (d).

Análisis.- Encontrado: C, 47,69; H, 7,37; N, 6,83, 6,86;

Dependiendo de la concentración de benceno y de la mezcla de reacción puede variar la temperatura de reacción y de esta manera el tiempo para hacer completa la reacción. Sin embargo, cuando se acortó la reacción a 4 horas, se obtuvieron un rendimiento (70-80%) y calidad de producto algo inferiores. Un calentamiento prolongado a temperaturas mayores dió como resultado la descomposición con oscurecimiento de la mezcla de reacción y un rendimiento más bajo y producto inferior. En algunos ejemplos, se notó que se podía utilizar ventajosamente una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, para la mezcla de reacción.

Como disolvente de reacción se pueden utilizar otros disolventes de glicol, por ejemplo etilenglicol o una mezcla de propilenglicol y etilenglicol. En algunos casos, puede ser deseable omitir la utilización del azeotropo benceno-agua para la eliminación del agua, y en su lugar emplear presión reducida.

30 Ejemplo 3.- Se calentó en un baño de vapor, hasta que resultó



la disolución, una mezcla de 19,4 g (0,1 moles) de hexahidra-
to de piperazina, 36 g. (0,2 moles) de glucosa y 75 ml. de
agua. Subsiguientemente se dejó reposar la mezcla a la tem-
peratura ambiente durante dos semanas. El producto resultan-
5 te incoloro se recogió sobre un filtro y se lavó con 200 ml.
de metanol caliente. Rendimiento: 16 g. (39%); p. de f. 186-
188°C. (d).

Análisis.- Encontrado: N, 7,05; 7,13;

10 Enfriando el anterior filtrado a 0°C, durante una
semana aproximadamente se obtuvieron 3 g. de la forma de mas
bajo punto de fusión, p. de f. 172-174°C. (d). Rendimiento to
tal: 19 g. (46%).

15 Cuando se deajo reposar durante 18 dias una solución
de 1,94 g (0,01 moles) de hexahidrato de piperazina, 3,60 g.
(0,02 moles) de glucosa, y agua suficiente para dar un volú-
men total de 19 ml. no se obtuvo sólido. Sin embargo, dilu-
yendo esta solución con 80 ml. de metanol, comenzó a formar-
se una vez un precipitado. Después de reposar durante una ho-
ra y filtrar, se obtuvo un rendimiento del 18%; p. de f. 174-
20 175°C. (d).

Sin embargo, se obtuvo un rendimiento aumentado cuan-
do se empleó un gran exceso de glucosa: se disolvieron por
calentamiento 10,8 g. (0,06 moles) de glucosa en 12 ml. de
agua. Subsiguientemente se añadieron 1,94 g. (0,01 moles) de
25 hexahidrato de piperazina y se dejó reposar la solución a la
temperatura ambiente. Después de 3 días se había separado un
sólido. Después de 12 días se diluyó la mezcla con 5 ml. de
metanol, y se filtró. Se lavó el residuo con metanol y se
30 secó. Rendimiento: 3,3 g (80%, basado sobre piperazina) de

300125

31



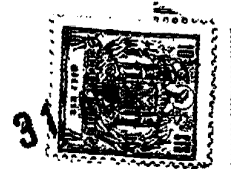
sólido incoloro, p. de f. 184-186°C. (d).

Ejemplo 4.- Agitando juntamente una mezcla de 1,94 g. (0,01 moles) de hexahidrato de piperazina y 3,60 g. (0,02 moles) de glucosa, se obtuvo un jarabe. Se colocó ésto en una botella cargada durante 3 semanas. El semisólido resultante se trituró con metanol. Se recogió el precipitado sobre un embudo, se lavó con metanol y se secó. Rendimiento: 2,7 g. (66%) de sólido amarillo pálido de p. de f. 169-172°C. (d). Se obtuvieron rendimientos mayores (80-90%) cuando se emplearon en esta reacción cantidades mayores de glucosa.

Aunque el producto del presente invento sufre ligeros cambios (hidrólisis parcial y mutarotación) en agua y alcali diluido, no es afectado por la exposición a la atmósfera o en suspensión con soportes anhidros tales como Carbowax 400 (polietilenglicoles), propilenglicol, Tween 80 (polioxietilen (20) monoleato de sorbitano) o una mezcla de dos o más de estos materiales. Correspondientemente, el producto se embala preferiblemente, para el almacenamiento y uso, bien en estado anhidro o formulado en composiciones que utilizan los materiales de soporte no acuosos anteriores o similares.

Como nueva caracterización del compuesto de este invento, se acetiló por procedimientos standard con anhídrido acético para producir octa-acetil-1,4-bis(D-glucosil) piperazina; p. de f. 236-237°C (d)., aunque se muestran arriba realizaciones particulares de este invento, se sobreentenderá desde luego que el invento no debe de estar limitado por ellos sino que se pueden adoptar modificaciones, y se considera por ésto, que las reivindicaciones siguientes cubren cualesquiera modificaciones tales que caigan dentro del verdadero espíritu y alcance de este invento.

300125



- N O T A -

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no
5 establecida, practicada ni divulgada en España, que se pre-
sentan para que sean objeto de la presente solicitud de Pa-
tente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar 1,4-bis(D-glucosil) piperazina, que comprende poner en contacto glucosa y pi-
10 perazina durante un período de tiempo hasta que se forme un
producto sólido y separar dicho producto de la mezcla de re-
acción.

2.- Un procedimiento de preparar 1,4-bis(D-glucosil)
piperazina.

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

La presente Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

31 AGO. 1964

300125

PPR.