

30000

P - 27.964

25.75= 480

"1-Naphthylacetic Esters of diethanol Piperazine"



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 28 de Noviembre de 1.964, con el núm. 306.519

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

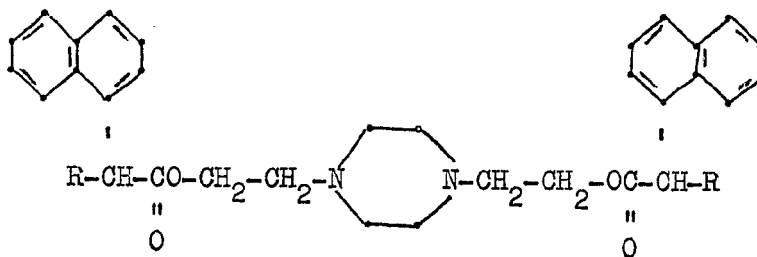
a nombre de ISTITUTO DE ANGELI, S.p.A., entidad italiana, establecida en Vía Serio 15, Milan, Italia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS ESTERES DE N,N'-DI (BETA-HIDROXIETIL) - PIPERAZINA DE ACIDOS 1-NAFTILACETICOS ALFA-SUSTITUIDOS"

La presente invención se relaciona con nuevos ésteres de N,N'-di(β-hidroxietil)-piperazina de ácidos 1-naftil-acéticos α-substituidos.

De acuerdo con la presente invención, se provee
5 compuestos de la fórmula general:

10



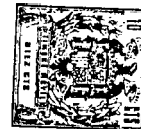
306519



En que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
quilo de cadena recta que contiene 1 a 5 átomos de carbono)
y sus sales de adición de mono- y diácido, siendo los anio-
nes, asociados con dichas sales, fisiológicamente acepta-
5 bles a la dosificación eficaz de los compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción poseen actividad espasmolítica particularmente valiosa
del tipo miolítico que es en general más pronunciada que
la de los compuestos conocidos de estructura relacionada.
10 La actividad espasmolítica puede ser demostrada in vitro
sobre segmentos de íleon de cobayo estimulados por cloruro
de bario, acetilcolina e histamina. Los compuestos de
acuerdo con la presente invención también tienen toxicidad
relativamente baja; por ejemplo la DL_{50} en los ratones del
15 diclorhidrato del diéster de ácido α -metil-l-naftilacético
de N,N'-di(β -hidroxietil)-piperamina por las vías intra-
peritoneal y oral, respectivamente, es 331 mg/kg y >1600
mg/kg, mientras que los ensayos de toxicidad crónica mues-
tran que las ratas pueden tolerar 50 mg/kg del clorhidrato
20 mencionado más arriba sin efecto apreciable sobre las cur-
vas de crecimiento, ni efectos, sobre los órganos, que
sean detectables por examen histológico.

Los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción son sólidos cristalinos incoloros. Las bases libres
25 son insolubles en agua y solubles en alcohol, mientras que
las sales de adición de ácido son escasamente solubles en
alcohol y muy moderadamente solubles en agua. Son compues-
tos particularmente preferidos, de acuerdo con la presente
invención, en virtud de su intensa actividad espasmolítica,
30 aquellos compuestos de la fórmula I en que R representa un



grupo alquino inferior que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Se puede formar las sales, de acuerdo con la presente invención, tratando la base libre con un ácido, por ejemplo un ácido halohídrico tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido metano-disulfónico. Se podrá apreciar que cuando R es distinta de hidrógeno los compuestos poseen átomos de carbono asimétricos y pueden existir bajo formas ópticamente activas o racémicas. En estos compuestos, están presentes dos átomos de carbono asimétricos y los compuestos pueden también afectar la forma meso.

Son particularmente preferidas por su actividad espasmolítica las bases libres y sales de adición de ácido en que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo. Se lleva a cabo ensayos farmacológicos para ilustrar la actividad espasmolítica del diéster de ácido α -metil-1-naftilacético de N,N'-di(β -hidroxietil)-piperamina (que se designará en lo que sigue DA-914. Los resultados de los ensayos son los siguientes.

20 Actividad espasmolítica sin vitro" en el íleon de cobayo

Se lleva a cabo el ensayo en segmentos de íleon de cobayo de acuerdo con la técnica Magnus. Se estimula al intestino con dosis normales de acetilcolina ($1,10^{-7}$ g/ml), histamina ($1,10^{-6}$ g/ml), $BaCl_2$ ($1,10^{-4}$ g/ml), nicotina ($2,10^{-6}$ g/ml) y serotonina ($1,10^{-6}$ g/ml), y luego se determina la dosificación de las sustancias capaces de producir 50 % de inhibición de las contracciones. En la siguiente tabla se indican los valores DE_{50} del DA-914 y también (para fines comparativos) de inhibidores típicos para los agentes de contracción utilizados, calculados de

306519



acuerdo con el método de M. F. Lockett y colaboradores
(J. Pharm. and Pharmacol., 8, 18, 1956).

	Acetilco- lina DE ₅₀ <u>g/ml</u>	BaCl ₂ DE ₅₀ <u>g/ml</u>	Histami- na. DE ₅₀	Nicotina DE ₅₀ , <u>g/ml</u>	Serotoni- na, DE ₅₀ , <u>g/ml</u>
5					
10	DA-914 3,9X10 ⁻⁸	3,9 X 10 ⁻⁸	4,10 ⁻⁸	3,7X10 ⁻⁸	4,1X10 ⁻⁸
	Clorhidra- to de difen- hidramina	-	8,3X10 ⁻⁹	-	-
	Clorhidra- to de papa- verina	-	5,1 X 10 ⁻⁶	-	-
15	sulfato de atropina	5,5X10 ⁻⁹	-	-	-
	Bitartrato de hexame- tonio	-	-	12,6X10 ⁻⁷	-
20					

Según se puede ver de acuerdo con estos resulta-
dos, el DA-914 es 203 veces más activo que la papaverina y
42 veces más activo que el bitartrato de hexametonio.

Actividad espasmolítica "in vivo" en el íleon de cobayo

Se lleva a cabo el ensayo de acuerdo con el mé-
todo de Brock y colaboradores; (Arch. Exp. Path. Pharmacol.,
215, 512, 1952), modificado por Setnikar (J. Pharmac. Exp.
30 Ther., 130, 356, 1960). Se produce las contracciones, cada



4 min, mediante perfusión del peritoneo con solución
 BaCl₂ a una concentración de 10 mg/lt. La perfusión es de
 una duración de 30 seg y se registra los movimientos intes-
 tinales por medio de un manómetro de agua. Se inyecta en-
 5 dovenosamente, el compuesto que debe ser ensayado, a diver-
 sos niveles de dosificación 75 seg antes de la perfusión.
 Como medio comparativo, se prefiere suministrar clorhidrato
 de etaverina más bien que papaverina debido a la menor toxi-
 cidad del primero. La dosis que inhibe en un 50% las contrac-
 10 ciones producidas por BaCl₂ es calculada en la misma mane-
 ra que en el ensayo invitro descripto más arriba. Los re-
 sultados se indican en la siguiente tabla.

15

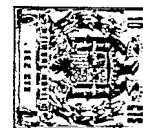
	Dosis mg/kg/i.v.	% de inhibición de la contrac- ción estimulada por BaCl ₂	D.E. mg/kg
20	5	36	6,7
	7,5	54	
	10	72	
25	5	25	10,3
	10	47	
	20	75	

25

Actividad espasmolítica "in vitro" en el útero de rata

Se prepara el útero de rata de acuerdo con el
 método descripto por Bura (Biological Standardisation, Ox-
 ford University Press, Londres, 1950, pag. 177). Se esti-
 30 mula el órgano, cada 3 min, con oxitocina y BaCl₂ a la

306519



5 concentración final de $2,10^{-3}$ U.I./ml y $1,10^{-4}$ g/ml, respectivamente. Se agrega la sustancia, bajo examen, a la solución nutritiva cada 2 min antes del estímulo. En la siguiente tabla se indican los valores DE_{50} calculados de acuerdo con el método utilizado en el ensayo descrito más arriba llevado a cabo "in vitro" en el íleon de cobayo.

10

	<u>Oxitocina, DE_{50} mg/ml</u>	<u>BaCl₂, DE_{50} mg/ml</u>
DA-914	$1,9 \times 10^{-8}$	$2,0 \times 10^{-8}$
Clorhidrato de papaverina	$1,1 \times 10^{-6}$	$9,8 \times 10^{-7}$

15

20 De acuerdo con otra particularidad de la presente invención, se provee composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención juntamente con un portador o excipiente farmacéuticos.

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden adaptarse para administración oral, rectal o parenteral, ventajosamente bajo la forma de dosis unitarias, adaptándose cada dosis unitaria para suministrar una única dosis de ingrediente activo. Las dosis unitarias de las composiciones de la presente invención pueden adoptar por ejemplo la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o ampollas. Otras formas convenientes de composi-

30



5 ciones de acuerdo con la presente invención incluyen sus-
pensiones, jarabes, etc. Los portadores o excipientes far-
macéuticos, en las composiciones, pueden ser por ejemplo
aquéllos que son convencionales en la técnica, por ejemplo
excipientes para la formación de tabletas, gelatina para
cápsulas, bases para supositorios, agua, aceites comesti-
bles, agentes suministradores de sabor, edulcorantes, pro-
ductores de olor, de suspensión, dispersantes o espesado-
res, y lo similar.

10 Las bases libres y sales de adición de ácido de
acuerdo con la presente invención están presentes de pre-
ferencia en las preparaciones de dosis unitarias en canti-
dades de 1 a 200 mg y ventajosamente 10 a 100 mg, por
dosis unitaria.

15 Las bases libres de la fórmula I, provistas por
la presente invención, son insolubles en agua mientras que
sus sales de adición de ácido, tales como el clorhidrato,
bromhidrato, sulfato y fosfato, son sólo muy moderadamente
solubles en agua obteniéndose soluciones acuosas con bajo
20 pH, por ejemplo de 2 a 3. Esto resulta desventajoso cuando
se debe preparar composiciones farmacéuticas bajo la forma
de, por ejemplo, soluciones inyectables. Una de las formas
ventajosas de composiciones de acuerdo con la presente in-
vención comprende por lo tanto uno o más compuestos de la
25 presente invención juntamente con un activador de la solu-
bilidad. Estas composiciones de acuerdo con la presente
invención pueden afectar por ejemplo la forma de una mez-
cla sólida apropiada para la adición a agua destilada para
formar una solución inyectable, o bajo la forma de la solu-
30 ción inyectable misma.

306519



Los activadores de la solubilidad son compuestos que tienen el efecto de aumentar la solubilidad en agua de compuestos escasamente solubles y son en general bien conocidos en la técnica. Una clase de compuestos que puede utilizarse convenientemente, como activadores de la solubilidad, son compuestos que tienen un grupo $-CO-N<$, especialmente amidas y sus derivados. Entre los activadores de la solubilidad de esta clase, que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, están incluidos el metamizol (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometano sulfonato de sodio), urea, nicotinamida, ascorbato de nicotinamida, piperazina, acetamida, urotropina (hexametileno-tetramina), antipireno, dimetilacetamida y coramina. Los activadores de la solubilidad particularmente útiles de esta clase incluyen metamizol, nicotinamida y acetamina. Una segunda clase de compuestos, que pueden utilizarse convenientemente como activadores de la solubilidad, son compuestos que tienen un grupo $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, especialmente 3-(fenoxi substituido)-1,2-propanodiolos. Ejemplos de compuestos de esta clase incluyen 3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propanediol, 3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanediol, 3-(2-metil-4-propionilfenoxi)-1,2-propanediol y 3-(2-cloro-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanediol (ya han sido sugeridos en la técnica los 3-(acil-fenoxi-substituido)-1,2-propanodiolos). Los compuestos particularmente útiles de esta clase son 3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propanediol y 3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanediol. Las soluciones inyectables preparadas de esta manera tienen en general suficiente estabilidad térmica para soportar la esterilización necesaria, mientras que la dilución de las soluciones puede



dar por resultado la precipitación, en una forma insoluble, de los compuestos de la presente invención.

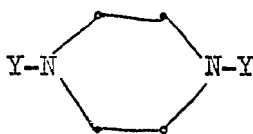
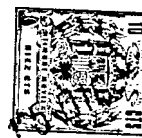
El uso de activadores de la solubilidad, de acuerdo con la naturaleza de los activadores de la solubilidad, también puede dar por resultado un aumento del pH de las soluciones inyectables. Por consiguiente, el diéster de ácido α -metil-1-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di(β -hidroxietil)-piperazina tiene una solubilidad de 0,5 % por peso suministrando una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 2,5, mientras que el uso de metamizol, como activador de la solubilidad, hace posible la preparación de soluciones acuosas que contienen 5 % por peso del diéster y que tienen un pH de aproximadamente 5,5.

Por ejemplo se puede preparar soluciones inyectables de acuerdo con la presente invención, que contienen activadores de la solubilidad, mediante la adición de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención (de preferencia bajo la forma de sales de adición de ácido, por ejemplo diclorhidratos) a una solución acuosa que contiene el activador de la solubilidad. Se puede efectuar la adición por ejemplo a la temperatura ambiente con agitación continua. El activador de la solubilidad es por lo general utilizado en exceso, por ejemplo 4 a 50 veces el peso del compuesto de la presente invención.

Mediante cualquier método conveniente se puede preparar los compuestos de acuerdo con la presente invención, por ejemplo haciendo reaccionar un derivado de piperazina de la fórmula:

30

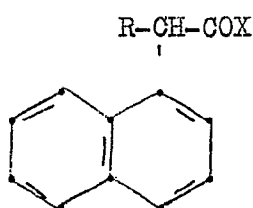
306519



5

con un derivado de ácido 1-naftilacético de la fórmula:

10



15

(estando el grupo R de acuerdo con lo definido más arriba, y representando X e Y grupos capaces de reaccionar conjuntamente para formar radicales-O-CH₂-CH₂-bivalentes) y, ni así fuera conveniente, convirtiendo el compuesto de la fórmula I, así obtenido, a una sal de adición mono- ó diácido del mismo.

20

Se puede preparar los compuestos con particular ventaja mediante uno cualquiera de los siguientes procedimientos que constituyen otras particularidades de la presente invención.

25

A) Se hace reaccionar con N,N'-di-(β-hidroxietil)-piperazina un haluro de ácido, de preferencia el cloruro, de un ácido 1-naftilacético α-substituído o no substituído. Se lleva preferentemente a cabo la reacción en presencia de un agente fijador de ácido, tal como una base inorgánica, por ejemplo carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, o

30 una amina terciaria tal como piridina, dimetilánilina,



N-metilmorfolina etc., ventajosamente bajo condiciones substancialmente anhidras en un medio solvente inerte. Ejemplos de solventes apropiados que pueden utilizarse son solventes hidrocarbureados tales como benceno, xileno o tolueno, éteres tales como éter dietílico o dioxano, y nitrilos líquidos inertes tales como acetonitrilo. Se efectúa convenientemente la reacción bajo reflujo al punto de ebullición del solvente. Se prepara convenientemente los haluros de ácido de los ácidos- l-naftilacéticos, utilizados como materiales de partida, haciendo reaccionar el ácido libre con un agente halogenante, tal como por ejemplo cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo. Ya ha sido sugerida en la técnica la preparación de diversos ácidos l-naftilacéticos mono- α -substituidos.

15 B) Se hace reaccionar con piperazina, ventajosamente en presencia de un solvente, un éster β -haloetílico, de preferencia el β -cloroetílico de un ácido l-naftilacético α -substituido o no substituido. Puede estar presente convenientemente un agente fijador de ácido, por ejemplo una base inorgánica, tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo bicarbonato de sodio o carbonato de potasio o calcio. Los solventes apropiados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, solventes hidrocarbureados tales como benceno o tolueno, alcoholes tales como etanol o metanol y éteres. Se lleva convenientemente a cabo la reacción bajo reflujo al punto de ebullición del solvente.

25 C) Transesterificación de ésteres, de preferencia ésteres alquílicos de ácidos l-naftilacéticos, α -substituidos o no substituidos, con N,N'-di-(β -hidroxietyl)-piperazina

306519



zina, de preferencia en presencia de un catalizador de transesterificación tal como un hidróxido de metal alcalino, amida etc. o ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ejemplo hidróxido de sodio o amida sódica, ácido p-toluen-sulfónico o ácido sulfúrico. Se lleva preferentemente a cabo la reacción bajo condiciones substancialmente anhidras en un medio solvente, tal como por ejemplo un solvente hidrocarburado tal como benceno o tolueno. De preferencia, se separa por destilación el alcohol que se forma durante la reacción. Mediante métodos convencionales de esterificación se prepara convenientemente, a partir de los ácidos libres, los ésteres de los ácidos l-naftilacéticos α -substituídos o no substituídos.

D) Se hace reaccionar una sal de metal alcalino, de preferencia la sal de sodio, de un ácido l-naftilacético α -substituído o no substituído con una N,N'-di-(β -halacetil)piperazina, de preferencia N,N'-di-(β -cloretil)-piperazina, ventajosamente en presencia de un medio solvente tal como por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o iso-propanol, un solvente hidrocarburado tal como benceno o tolueno o un éter tal como éter dietílico o dioxano.

Para que se pueda comprender mejor la presente invención, se dan los siguientes ejemplos a título solamente ilustrativo.

EJEMPLO I

a) Preparación de cloruros de ácido de ácidos l-naftilacéticos α -substituídos.

Se somete a reflujo 15 g de ácido α -metil-l-naf-



tilacético con 50 ml de cloruro de tionilo durante 3 hr.
Bajo presión reducida se separa el cloruro de tionilo en
exceso y se aísla también el producto mediante destilación
bajo presión reducida.

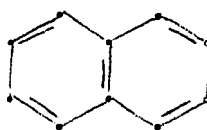
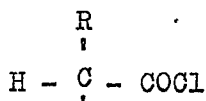
5 Rendimiento 15,6 g (96 %). El cloruro de α -metil
-1-naftilacetilo hierve a 120-124 °C/0,1 mm.

Mediante este método se prepara también los si-
guientes cloruros de ácido.

10

TABLA I

15



20

	<u>R</u>	<u>Fórmula empírica</u>	<u>p.e. °C</u>	<u>Rendimiento, %</u>
25	H	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{OCl}$	175-176/15 mm	95
	C_2H_5	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{OCl}$	130-135/1 mm	98
	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{OCl}$	132-135/0,5 mm	93
30	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{OCl}$	143-147/0,55 mm	99

306519



5 A 60 ml de benceno anhidro se somete a reflujo, con agitación durante 5 hr, 3,52 g de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina, 2,8 g de bicarbonato de sodio y 8,90 g de cloruro de α -metil-naftilacetilo. Después de enfriar, se filtra la mezcla y se separa por evaporación el benceno bajo presión reducida.

10 Se obtiene 10,5 g de éster crudo. Se prepara el clorhidrato disolviendo el éster en etanol absoluto y tratando la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro. Se obtiene 10,75 g de clorhidrato.

Rendimiento 85 %; p.f. = 220-221 °C.

Análisis: Para $C_{34}H_{38}N_2O_4 \cdot 2 HCl$. Encontrado % C 66,65 H 6,52 N 4,63. Calculado: %C66,76 H 6,59 N 4,58

15 EJEMPLO II

Durante 5 hr, se somete a reflujo con agitación 1,76 g de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina, 1,9 g de bicarbonato de sodio y 4,45 g de cloruro de α -metil-1-naftil-acetilo en 30 ml de acetonitrilo anhidro.

20 Después de enfriar se filtra la mezcla y se separa por evaporación el acetonitrilo, bajo presión reducida. Se obtiene 5,2 g de éster crudo. Se convierte el éster al clorhidrato mediante el método descrito en el Ejemplo I.

25 Rendimiento 5,21 g (84 %), p.f. = 220-221 °C.

EJEMPLO III

30 Durante 3 hr se somete a reflujo 18,5 g de ácido α -propil-1-naftilacético, 100 ml de alcohol metílico y 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de enfriar se



concentra la solución bajo presión reducida, se la vierte en agua y es la extracta con éter. Por destilación bajo presión reducida se obtiene 14,45 g de éter metílico de ácido α -propil-1-naftilacético, p.e. = 133-135 $^{\circ}$ C/0,8 mm.

5 En un aparato de destilación provisto de condensador de reflujo, se hace reaccionar 7,05 g de éster metílico de ácido α -propil-1-naftilacético, 2,5 g de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina, 1 g de amida sódica y 45 ml de benceno, anhidro. Se separa por destilación el alcohol metílico y, 10 simultáneamente, se agrega otros 25 ml de benceno anhidro. Después de 4 hr se enfría la solución, se la descompone con agua enfriada con hielo y se la extracta con éter. Después de evaporar el solvente, se obtiene 7 g de éster crudo que se convierte al clorhidrato en la manera descripta en el 15 Ejemplo I.

Rendimiento 6,88 g (72 % calculado en base al éster metílico), p.f. = 213-214 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO IV

20 Durante 48 hr, se somete a reflujo 4,44 g de α -metil-1-naftil acetato de sodio, 2,14 g de N,N'-di-(β -cloretil)-piperazina en 50 ml de isopropanol. Sen enfría la mezcla, se la filtra y se evapora el isopropanol. Se obtiene 5,23 g de éster crudo, que se convierte al clorhidrato me 25 diante el método descripto en el Ejemplo I.

Rendimiento 3,35 g (55 %), p.f. = 221 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO V

30 Durante 10 min se agrega por gotas 10 ml de piridina a una solución de 10 g de cloruro de α -propil-1-naftilacetilo y 3,5 g de etilen clorhidrina en 50 ml de benceno anhidro. Durante 3 hr se somete e reflujo con agitación la

306519

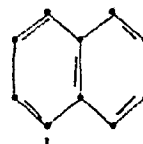
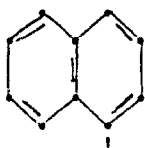


mezcla de reacción. Después de enfriar, se filtra la mezcla y se separa por evaporación el benceno, bajo presión reducida. Se destila el residuo bajo presión reducida. Se obtiene 8 g de éster β -cloretílico de ácido α -propil-1-naftilacético, p.e. = 165-168 $^{\circ}$ C/0,9 mm. Durante 24 hr, se somete a reflujo 5,8 g de éster β -cloretílico de ácido α -propil-1-naftilacético, 1,9 g de hidróxido de piperazina y 1,7 g de bicarbonato de sodio en 20 ml de alcohol etílico. Se enfría la mezcla, se la filtra y se separa por evaporación el alcohol. Se retoma en éter el residuo, se filtra la solución etérea y se separa por evaporación el éter. Se obtiene 6 g de éster crudo, que se convierte al clorhidrato tal como se describió en el Ejemplo I.

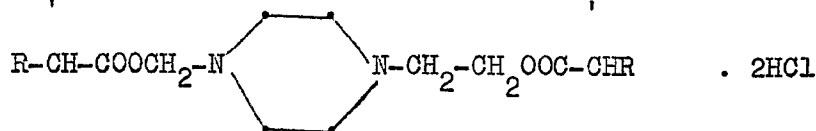
Rendimiento 3,35 g (50 %, calculado en base al éster β -cloretílico), p.f. = 213-214 $^{\circ}$ C.

Se prepara también los siguientes compuestos como en el ejemplo I.

20



25



30



306519

E. en la Fórmula I	Fórmula empírica	Rendimien- tos %	P. F. eC	ANÁLISIS		
				C%	H%	N%
H	$C_{32}H_{34}N_2O_4 \cdot 2HCl$	83	232- 233	65,74 65,86	6,17 6,22	4,73 4,80
C_2H_5	$C_{36}H_{42}N_2O_4 \cdot 2HCl$	88	236- 237	67,82 67,59	6,87 6,93	4,29 4,38
$H \cdot C_3H_7$	$C_{38}H_{46}N_2O_4 \cdot 2HCl$	84	213 214	68,46 68,35	7,31 7,24	4,25 4,19
$H \cdot C_4H_9$	$C_{40}H_{50}N_2O_4 \cdot 2HCl$	83	208 210	69,13 69,05	7,62 7,53	3,98 4,02

5

10

15

20

25

30

EJEMPLO VI

Tabletas: Formulación para la preparación de 1000 unidades.

	Diéster de ácido α -metil-1-naftilacético de	
5	diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	25 g
	Lactosa	150 g
	Almidón de maiz	23 g
	Estearato de magnesio	2 g

10 Preparación: Se mezcla íntimamente la sustancia activa, excipientes y la mitad del estearato de magnesio. Se forma entonces la mezcla homogénea en píldoras a las cuales se granula. Se agrega al granulado el estearato de magnesio restante y se le prensa en tabletas convexas que pesan

15 200 mg. Cada tableta contiene 25 mg de sustancia activa.

EJEMPLO VII

Grageas: Formulación para la preparación de 1000 unidades.

	Diéster de ácido α -etil-1-naftilacético de	
20	diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	25 g
	Lactosa	100 g
	Almidón de maíz	23 g
	Estearato de magnesio	2 g
25	Sucrosa	150 g
	Goma arábica, color, agua destilada	c.s.

30 Preparación: Se prepara tabletas convexas tal como se describió en el Ejemplo anterior, que pesan 150 mg. Se recubre entonces las tabletas, así obtenidas, con jarabe de sucrosa, goma arábica y color, hasta que alcanzan el peso



de 300 mg. Cada gragea contiene 25 mg de substancia activa.

EJEMPLO VIII

5	<u>Jarabe:</u> Formulaci3n para la preparaci3n de 1 lt.	
	Di3ster de 3cido d(-metil-1-naftilac3tico de diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-	
	piperazina	5 g
	Goma tragacanto	5 g
10	monolsurato de poliexietilen sorbitan	5 g
	Sabor y color	c.s.
	Jarabe de sucrosa a 50 %	c.s. para
		1 lt

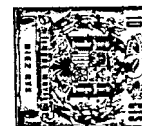
Preparaci3n: Se disuelve los ingredientes a una temperatura de 40 a 50 $^{\circ}$ C. Despu3s de enfriar se ajusta la soluci3n al volumen deseado. Cada cucharita de t3 (5 ml) contiene 25 mg de substancia activa.

EJEMPLO IX

Supositorios: Formulaciones para la preparaci3n de 1000 supositorios.

	<u>A</u>	<u>B</u>
25	Di3ster de 3cido d(-metil-1-naftilac3tico de diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-	
	-piperazina	25 g 50 g
30	Manteca de cacao (o glic3ridos de 3cidos grasas saturados)	c.s.p.2 g c.s.p.2 g

306519



Al excipiente fundido se le incorpora la sustancia activa bien molida. Se llena en moldes la mezcla homogénea y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 0,050 y 0,025 g, respectivamente, de sustancia activa.

5

EJEMPLO X

Formulaciones para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 1 cm³.

	Metamizol	500 g
10	Diéster de ácido α -metil-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	25 g
	Agua bidestilada	c.s.p. 1 lt

15

A la temperatura ambiente se agrega la sustancia activa a la solución obtenida por disolución del metamizol en aproximadamente 3/4 de la cantidad indicada de agua y se agita la mezcla hasta que se logra disolución completa. Se lleva la solución, así obtenida, al volumen deseado mediante la adición del agua restante y se la vierte en ampollas a las cuales luego se cierra herméticamente y se las esteriliza.

20

Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

EJEMPLO XI

25

Formulación para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 3 cm³.

	Metamizol	1250 g
30	Diéster de ácido- α -metil-1-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	25 g

306519



Agua bidestilada

c.s.p. 3 lt

Se prepara ampollas mediante un método análogo al descripto en el Ejemplo X.

5

Cada ampolla contiene 25 mg de substancia activa.

EJEMPLO XII

10 Formulación para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 1 cm³.

	<u>A</u>	<u>B</u>
Nicotinamida	200 g	200 g
Diéster de ácido α -metil- -1-naftilacético de di- 15 clorhidrato de N,N'-di- (β -hidroxietil)-pipera- zina	25 g	50 g
Agua bidestilada	c.s.p. 1 lt	1 lt

20

Se prepara ampollas a partir de las composiciones A y B, respectivamente, mediante un método análogo al descripto en el Ejemplo X. Cada ampolla contiene 25 y 50 mg, respectivamente, de substancia activa.

25

EJEMPLO XIII

Formulaciones para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 2 cm³.

Acatamida	300 g
Diéster de ácido α -metil-1-naftilacé-	

30

306519



tico de diclorhidrato de N,N'-di-	
(β -hidroxietil)-piperazina	25 g
Agua bidestilada	c.s.p. 2 lt

5 Se prepara ampollas mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo I.

Cada ampolla contiene 25 mg de substancia activa.

EJEMPLO XIV

10

Formulaciones para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 1 cm³.

15	Diéster de ácido α -metil-l-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	25 g
	3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol	100 g
20	N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	5 g
	Agua bidestilada	c.s.p. 1 lt

Se agrega la substancia activa a la solución obtenida por disolución del 3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol en aproximadamente 3/4 de la cantidad indicada de agua. Se agita la mezcla hasta que se logra disolución completa y luego se ajusta el pH de la solución a 4-5 mediante la adición de la N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina. Se lleva la solución al volumen deseado con el resto del agua y se la vierte en ampolla a las cuales se

25

30



cierra luego herméticamente y se las esteriliza.

Cada ampolla contiene 25 mg de substancia activa.

EJEMPLO XV

5 Formulaciones para la preparación de 1000 ampollas que tienen un volumen de 2 cm³.

	Diéster de ácido α -metil-1-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di-(β -	
10	hidroxietil)-piperazina	25 g
	3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propanodiol	100 g
	N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina	5 g
	Agua bidestilada	c.s.p. 2 lt

15 Se prepara ampollas mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo XIV.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 28 de Abril de 1.964, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

=====

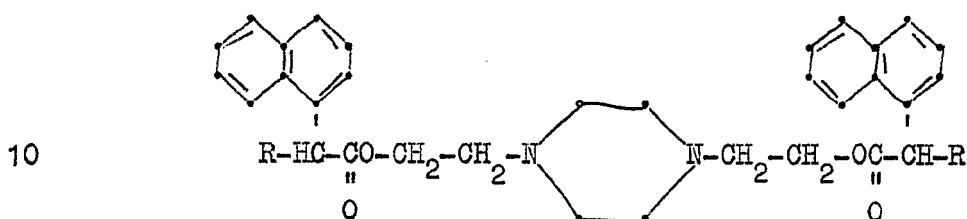
30 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes.

306519



1.- Un procedimiento para preparar nuevos ésteres de N,N'-di-(β-hidroxietil)-piperazina de ácidos 1-naf_{til}-acéticos α-sustituídos que tienen la fórmula general:

5



15

(en que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta que contiene 1 a 5 átomos de carbono) y sus sales de adición de mono- y diácido, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un derivado de piperazina de la fórmula:

20

25

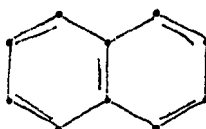
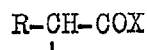


30



con un derivado de ácido l-naftilacético de la fórmula:

5



10

(estando el grupo R de acuerdo con lo definido más arriba mientras que X e Y representan grupos capaces de reaccionar entre sí para formar radicales bivalentes $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), y se convierte, si así fuera conveniente, el compuesto de la fórmula Y, así obtenido, a una sal de adición de mono- o diácido del mismo.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R representa un grupo alquilo de cadena recta que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R representa un grupo metilo o etilo.

4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un haluro de ácido de un ácido l-naftilacético α -substituído o no substituído, con N,N'-di-(β -hidroxietil)-piperazina bajo condiciones subs-

306519



tancialmente anhidras.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el haluro de ácido es el cloruro de ácido.

5 6.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción en presencia de un agente fijador de ácido.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el agente fijador de ácido es una base inorgánica o amina terciaria.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que la base es el carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, o es piridina, dimetilalanilina o N-metilmorfolina.

15 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción en un hidrocarburo, nitrilo o éter, como solvente inerte.

20 10.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el solvente inerte es benceno, xileno, tolueno, éter dietílico, dioxano o acetónitrilo.

25 11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar N,N'-di-(β -hidroxietil)piperazina con un éster de ácido l-naftilacético (α -substituído o no substituído, bajo condiciones substancialmente anhidras, de manera que se produce transesterificación.

30 12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que dicho éster es un



éster alquílico.

5 13.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado por el hecho de que se efectúa la transesterificación en presencia de un ácido o base como catalizador.

14.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el catalizador es un hidróxido o amida de un metal alcalino, o ácido p-toluensulfónico o sulfúrico.

10 15.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por el hecho de que se separa continuamente el alcohol producido por la transesterificación.

15 16.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se condensa una sal de metal alcalino de un ácido 1-naftilacético α -substituído o no substituído, con N,N'-di-(β -halcetil)piperazina.

20 17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado por el hecho de que se efectúa la condensación en presencia de un medio solvente.

18.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado por el hecho de que el medio solvente es un solvente alcohol, hidrocarburado o éter.

25 19.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado por el hecho de que dicha sal de metal alcalino es la sal de sodio.

30 20.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado por el hecho de que la di-(β -haloetil)piperazina es N,N'-di-(β -clore-

306519

15



til)piperazina.

21.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar con piperazina un éster β -halce-
5 tílico de un ácido 1-naftilacético α -substituído o no substituído.

22.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 21, caracterizado por el hecho de que se efectúa la
reacción en presencia de una base inorgánica como agente
10 fijador de ácido.

23.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que un anión, de una sal inicialmente formada, es inter-
cambiado por otro anión.

24.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 23, caracterizado por el hecho de que el intercambio
se efectúa por metátesis o por tratamiento con una resina
intercambiadora de iones.

25.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1, para preparar sales de adición de ácido, caracte-
rizado por el hecho de que se hace reaccionar una base libre,
inicialmente formada, con un ácido que posee los aniones de-
seados.

26.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
25 de las reivindicaciones precedentes, en que se trata el com-
puesto de la fórmula I, o una sal de adición de mono - diá-
cido del mismo, así obtenido, con un activador de la solubi-
lidad para aumentar su solubilidad en agua.

27.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 26, en que el activador de la solubilidad es un
30



compuesto que tiene un grupo $-CO-N\angle$

28.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en que el activador de la solubilidad es metami-
zol.

5 29.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 27, en que el activador de la solubilidad es nicoti-
namida o acetamida.

30.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 26, en que el activador de la solubilidad es un com-
10 puesto que tiene un grupo $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$).

31.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 30 en que el activador de la solubilidad es un 3-(
fenoxi substituído)-1,2-propanodiol.

15 32.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 31, en que el activador de la solubilidad es 3-(2-meto-
xi-fenoxi)-1,2-propanol ó 3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-
1,2-propanodiol.

20 33.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 26 a 32 en que se efectúa el tratamien-
to con el activador de la solubilidad mediante la adición
del compuesto de la fórmula I o una sal de adición de mono-
o diácido del mismo a una solución acuosa que contiene el
activador de la solubilidad.

25 34.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 26 a 33, en que se trata el compues-
to de la fórmula I, o una sal de adición de mono- o diácido
del mismo, con 4 a 50 veces por peso del activador de la so-
lubilidad.

30 35.- Mejoras introducidas en la preparación de
composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compues-

306519



tos de la fórmula I (tal como se ha definido en la reivindicación 1) o sus sales de adición de mono - o diácido juntamente con un portador o excipiente farmacéutico.

5 36.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 35, según las cuales dichas composiciones se presentan bajo la forma de dosis unitarias.

37.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 36, según las cuales cada dosis unitaria contiene 1 a 200 mg de ingrediente activo.

10 38.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 36, según las cuales cada dosis unitaria contiene 10 a 100 mg de ingrediente activo.

15 39.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, según las cuales las dosis unitarias afectan la forma de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o ampollas.

20 40.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 35, según las cuales dichas composiciones se presentan bajo la forma de jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas, soluciones o líquidos inyectables.

41.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40 caracterizadas porque dichas composiciones contienen un activador de la solubilidad.

25 42.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 41, según las cuales el activador de la solubilidad es metami-zol.

43.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 41, según las cuales el activador de la solubilidad es nicotina-mida o acetamida.

30 44.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 41,