

309014



FEB. 1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-  
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de la razón social " SOCIETE DE PRODUITS  
CHIMIQUES ET DE SYNTHESE ", de nacionalidad francesa, resi-  
dente en Bezons (S. & O.) (Francia), 29 rue Emile Zola, con  
prioridad de la Patente francesa nº PV 7.997, de fecha 14 -  
de Marzo de 1964, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS ANTIHEL-  
MINTICOS "

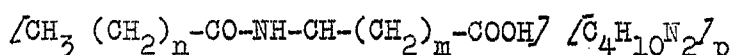
=====

La presente Memoria se refiere, como indica su enunciado  
a un procedimiento para la preparación de medicamentos con  
aplicación como antihelmínticos y parasiticidas poco tóxi--



5       cos, logrando nuevos compuestos químicos, susceptibles de -  
 presentarse como medicamentos en forma de jarabes, comprimi-  
 dos, sellos o supositorios destinados a ser administrados -  
 en dosis de 2 á 10 g, distribuidas en períodos de 1 á 8 --  
 días.

10       Dichos compuestos son las sales formadas por la piperaci-  
 na con los ácidos acil-aspárticos y -glutámicos, que se pue-  
 den representar con la fórmula general:



COOH

15       en la cual m es igual a 1 o 2, p es igual a 1 o 2 y n es un  
 número entero elegido de 8 á 20 y preferiblemente de 16 á -  
 20.

20       Se sabía ya (véase *Thérapie*, 1957, XII, 56-67) que la pi-  
 peracina posee propiedades terapéuticas, especialmente anti-  
 helmínticas, y que, debido a su causticidad y a su mala to-  
 lerabilidad, se habían buscado sales de la misma que fueran  
 más adecuadas para este uso. Así, se ha intentado utilizar  
 el laurato de piperacina, pero, como este último presenta -  
 inconvenientes toxicológicos, se han preferido hasta aquí -  
 25       las sales de diácidos alifáticos, como el adipato y el seba-  
 cato.

30       La invención se basa en el descubrimiento de que, aun -  
 presentando una tolerabilidad cuando menos tan buena como -  
 la de estas últimas sales, los acil-glutamatos y los aci-  
 loil-asparatos de piperacina presentan una actividad mucho  
 más elevada contra los mismos parásitos.

Los nuevos productos según la invención pueden ser las -  
 sales neutras (en las cuales p = 1 en la fórmula anterior) -  
 que son de pH ligeramente ácido, y las sales básicas (en -



35 las cuales  $p = 2$ ), de un sabor un poco menos agradable.

Se preparan dichos productos por simple adición de cantidades equimoleculares del ácido elegido y de la piperacina, en medio alcohólico, concentración a presión reducida y cristalización. Los ácidos mismos son preparados por la reacción clásica de SCHOTTEN-BAUMANN (J.A.C.S.m 78, 1956, 172-174). Se indica a continuación, a título de ejemplo, el procedimiento de preparación de dos compuestos según la invención:

45 A- Preparación del N-estearoil-glutamato de piperacina

a) Acido N-estearoil-glutámico:

Se prepara según la reacción clásica de Schotten Baumann por adición simultánea de cloruro de estearoil y de sosa sobre un exceso del 25% de glutamato disódico, en medio hidro-acetónico; se mantiene el pH entre 10,5 y 11,5 y la temperatura entre 25° y 30°. Se aísla de ácido estearoil-glutámico después del final de la adición de los reactivos por acidificación hasta un pH de 3,5 con ácido clorhídrico en presencia de metil-iso-butilcetona como extractor; se evapora bajo presión reducida la solución orgánica.

55 b) N-estearoil-glutamato de piperacina:

Se disuelve en 400cm<sup>3</sup> de acetona 0,1 mol (aproximadamente 41 g) de ácido estearoil-glutámico y luego se trata con agitación mediante adición de una solución acetónica de piperacina en cantidad equimolecular (19,4 g de hexa-hidrato de piperacina en 120 cm<sup>3</sup> de acetona). Se hiela durante 2 horas la mezcla de la reacción y luego se orea: se seca en sólido en secador bajo vacío, luego en estufa a 60° hasta un peso constante. Pero obtenido: 48-49 g. Control analítico: I<sub>A</sub> (con potasa en medio hidro-alcohólico):

65 hallado : 224



I<sub>B</sub> (con ácido perclórico en medio acético) :  
hallado : 225.

B- Preparación de N-lauroil-glutamato de piperacina

a) Acido N-lauroil-glutámico:

70 Se prepara por el mismo procedimiento que el ácido estearoil-glutámico, partiendo de cloruro de lauroilo.

b) N-lauroil-glutamato de piperacina:

75 Se trata una solución de 99 g (0,3 mol) de ácido lauroil-glutámico en 250 cm<sup>3</sup> de etanol con una solución constituida por 58,5 g de hexahidrato de piperacina y 150 cm<sup>3</sup> de etanol. Se concentra bajo presión reducida la mezcla de la reacción hasta aproximadamente 250 g, luego se hiela durante 2 horas y se orea. Se seca el sólido en secador hasta un peso constante. Peso : 105 g.

80 Control analítico: I<sub>A</sub> (con potasa en medio hidro-alcohólico)  
hallado: 268

I<sub>B</sub> (con ácido perclórico en medio acético)  
hallado: 266.

85 Se indican a continuación las características de cierto número de compuestos según la invención.

	Producto	Solubilidad
90	N-estearoil-glutamato de piperacina - F 220 <sup>o</sup> descomp. lenta a partir de 100 <sup>o</sup> C. - N% : 8,37 (teoría 8,42)	Soluble en agua (pH 6,8) el metanol en caliente. Poco soluble en acetona. Produce un gel en benceno.
95	N-lauroil-glutamato de piperacina - ablandamiento a partir de 100 <sup>o</sup> C. - N% : 9,83 (teoría 10,12)	Soluble en agua (pH 5,8). Poco soluble en etanol. Insoluble en acetona.
100	N-estearoil-aspartato de piperacina - ablandamiento a partir de 100 <sup>o</sup> C. - N% : 8,52 (teoría 8,78)	Poco soluble en agua (pH 5,9). Poco soluble en etanol. Soluble en metanol caliente. Produce un gel en benceno.

Los ejemplos siguientes ilustran las propiedades de algu



nos de los compuestos según la invención, comparadas con -  
las de los compuestos conocidos.

105

Ejemplo 1

N-lauroil-glutamato de piperacina

110

Se ha realizado una serie de ensayos de actividad antihe-  
lminética de varias sales de piperacina según la técnica de -  
DESCHLENS (Rev. Path. Gen. 663, 1954, 1347), sobre el nemá-  
todo Rhabditis macrocera. Los resultados de estos ensayos  
están reunidos en la Tabla siguiente que indica los porcen-  
tajes de gusanos muertos para las distintas concentraciones  
de las soluciones de los productos ensayados. Para cada con-  
centración, la columna de la izquierda indica el porcentaje  
después de 10 minutos de acción y la columna de la derecha  
después de 30 minutos de acción.

115

TABLA 1

Concentraciones de las soluciones

220

Sales de piperacina	1 por 500	1 por 1000	1 por 1500
Sebacato	40	90	20
Adipato	25	80	10
Hidrato	10	50	0
Diheptilsulfosuccinato	0	20	0
Sulfoxinato	0	30	0
225 Alfa-sulfoestearato	0	30	0
Itaconato	10	35	0
Lauroil-glutamato	100	100	80

230

Estos resultados muestran que el lauroil-glutamato de pi-  
peracina es con mucho superior en actividad al adipato y al  
sebacato, que se distinguían ya de manera muy marcada de -  
las otras sales de piperacina.

Ensayos similares realizado con la larva del mosquito -  
(Culex pipiens) y sobre los oxiuros del ratón (Syphacia obve



lata) han conducido a resultados perfectamente comparables.

135

Ejemplo 2

N-estearoil-glutamato de piperacina:

Se han realizado ensayos similares a los indicados en el Ejemplo 1 comparando el estearoil-glutamato con el sebacato que era el mejor compuesto conocido de la misma familia. Los resultados son también perfectamente comparables a los obtenidos con el lauroil-glutamato.

140

Además, unos ensayos suplementarios han sido realizados con la lombriz del cerdo (*Ascaris lumbricoides*). Los resultados de estos ensayos son los siguientes, expresados en porcentaje de gusanos muertos; para cada concentración de solución utilizada, las tres columnas indican sucesivamente el porcentaje al cabo de 1, 6 y 18 horas.

145

Sales de piperacina	<u>Concentración de las soluciones</u>					
	1/100			1/500		
Sebacato	50	100	100	25	75	75
Estearoil-glutamato	50	100	100	50	75	100

150

Contra este parásito, el estearoil-glutamato parece, pues, tener una actividad sensiblemente superior a la del sebacato.

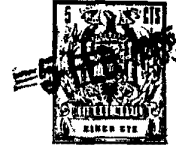
Ejemplo 3

Se ha estudiado toxicidad aguda por vía oral en el ratón (DL/50 indicando la dosis letal 50% determinada por el método de BEHRENS & KARBBER, Arch. Exp. Pathol. Pharm. 1935, 177, 379) de cierto número de sales de piperacina, indicándose a continuación los resultados obtenidos:

155

160

<u>Sales de piperacina</u>	<u>DL/50 (g/kg)</u>
hidrato	5,1
adipato	9,8
sebacato	6,9
laurato	11,8



309014

165	lauroil-glutamato	5,3
	estearato	10
	estearoil-glutamato	8,2
	estearoil-aspartato	11,6

170 Se realizaron ensayos "in vivo" en ratones infestados - por *Syphacia obvelata* con estearoil-glutamato de piperacina y sebacato de piperacina en dosis correspondientes respectivamente al 1/10 y 1/20 de la DL/50.

175 Los ratones infestados fueron distribuidos en 4 lotes - que recibieron por vía oral, una vez al día, durante 6 días seguidos, respectivamente:

1 - sebacato de piperacina	70 mg/kg/día
2 - sebacato de piperacina	35 mg/kg/día
3 - estearoil-glutamato de piperacina	80 mg/kg/día
4 - estearoil-glutamato de piperacina	40 mg/kg/día

180 Los ratones fueron sacrificados el 8º día y se examinó - el intestino ciego, previa su apertura en un baño de agua - fisiológica mantenida a 37º C. El líquido que contenía los gusanos supervivientes fué examinado contra un fondo negro y se contaron los gusanos vivos.

185 Se determinó el porcentaje de ratones de cada lote desparasitados en un 100% y desparasitados entre un 40 y un 100%.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Sebacato de piperacina		Estearoil-glutamato de piperacina	
	100%	40 - 100%	100%	40 - 100%
dosis 1/10 DL/50	66%	100%	83%	100%
dosis 1/20 DL/50	17%	33%	50%	83%

195 Estos experimentos muestran la superioridad del estearoil-glutamato sobre el sebacato.



300014

Ejemplo 4

Se ha examinado fisiológicamente el estearoil-aspartato preparado de la manera indicada en el Ejemplo 1.

200 Como se indica en el Ejemplo 3, su DL 50 es de 11,6 g/kg toxicidad netamente inferior a la del hidrato y del sebacato de piperacina.

205 Los ensayos de actividad. efectuados con Rhabditis macrocerca y Culex pipiens como se ha descrito en los Ejemplos anteriores, demuestran una actividad netamente superior a la del hidrato de piperacina. Ligeramente menos activo que el sebacato de piperacina, conserva un índice terapéutico superior al de este producto.

210 Los compuestos según la invención pueden ser administrados en dosis del orden de 2 á 10 g, distribuidos en períodos de 1 á 8 días, según la edad y los parásitos. Pueden recibir forma de jarabe, comprimidos, sellos o supositorios.

N O T A

215 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa nº PV 7.997, de fecha 14 de Marzo de 1964, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

220 1ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS ANTIHELMINTICOS ", caracterizado por procederse a hacer reaccionar la piperacina con un ácido acil-glutámico o acilaspártico, en medio alcohólico, y posteriormente someter a una concentración a presión reducida y posteriormente cristalizar el producto de la reacción.

225 2ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS ANTIHELMINTICOS ", según reivindicación 1ª, caracterizado por haberse previsto que el ácido utilizado para la reacción con la piperacina, sea un ácido estearoil-aspártico,

309014



ácido estearoil-glutámico, o ácido lauroil-glutámico.

230

3ª.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS ANTIHELMINTICOS ", según anteriores reivindicaciones, caracterizado por haberse previsto la adición de excipientes adecuados en el estearoil-asparpato de piperacina, estearoil-glutamato de piperacina y lauroil-glutamato de piperacina, para lograr la presentación del medicamento en forma de jarabes, comprimidos, sellos o supositorios destinados a ser administrados en dosis correspondientes a los períodos de tiempo precisos.

235

4ª.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, -----

240

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS ANTIHELMINTICOS "

245

Todo conforme queda expresado en la presante Memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 5 de Febrero de 1965.

P.A.,