

314285



16 JUL



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de :
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, de nacionalidad inglesa, domiciliada en 188-193
Euston Road, London, N.W 1 (Inglaterra);
por: "MÉTODOS PARA PREPARAR COMPOSICIONES
QUE CONTIENEN UNA N-ALQUIL-PIPERACINA".

••000••000••000••000••

El presente invento está relacionado con compuestos farmacológicamente valiosos y composiciones que los contienen.

5. 1-Metilfenetilamina (anfetamina), α, α -difetil-2-piperidinometanol (pipradol) y 5-(2-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5-H-dibenzo [b,f] azepina hidrocloreto (imipramina) son todos compuestos químicos bien conocidos, empleados frecuentemente en la práctica médica para el tratamiento de estados deprimidos. Se conoce la anfetamina desde 1931 y es un agente simpatomimético empleado principalmente como estimulante del sistema nervioso central, por ejemplo, en narcolepsia, alcoholismo, depresión mental, parkinsonismo post-encefalítico, envenenamiento con barbitúricos y morfina, y fatiga general; también es empleado para
- 10.



tratar espasmos del tracto gastrointestinal, dismenorrea, hipotensión y colapso anestésico, y para producir anorexia en la obexidad. Pipradol, conocido desde 1953, es también un estimulante del sistema nervioso central y se emplea principalmente para el tratamiento de la fatiga emocional y depresión ligera. De manera similar, la imipramina, que se conoce desde 1951, es útil para estados depresivos.

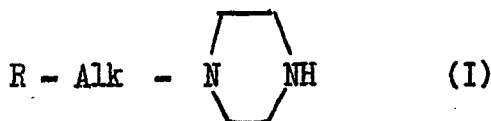
Sin embargo, ninguno de estos compuestos es totalmente satisfactorio en la práctica médica. La anfetamina puede estimular excesivamente y a menudo causa insomnio, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, arritmia, nerviosismo, disnea, anorexia, dolores de cabeza y diarrea o estreñimiento; en dosis excesivas, puede producir también alucinaciones, delirio, colapso vascular periférico y la muerte. De manera similar, el pipradol y la imipramina pueden estimular excesivamente. El pipradol causa a menudo insomnio y nerviosismo, y en dosis excesivas, taquicardia, hipertensión, temblores y convulsiones; mientras que la imipramina causa excitación mental, visión borrosa, taquicardia, xerostomía, parastesis y sarpullidos epidérmicos. Además, la imipramina es teratogénica.

En parte con miras a vencer estas diversas dificultades, se ha investigado y desarrollado mucho, en años recientes, inhibidores de oxidasa de monoamina, tales como fenelcina (β -feniltilhidracina) y "Actomol" (α -metilbenzilhidracina), siendo utilizados actualmente, entre otras cosas, para el tratamiento



de estados deprimidos. No obstante, no son tampoco totalmente satisfactorios, ya que cada uno de ellos tiene una serie de desventajas tales como efectos tóxicos sobre el hígado, hipotensión posicional, vahídos y crisis hipertensivas.

5 En la actualidad se ha visto que las N-alquilpiperacinas de la fórmula general



(en la que R es el grupo fenil o 2-tienil, y "Alk" es una cadena de alquilena, directa o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono) han mejorado las características farmacológicas, especialmente como antidepresivos y estimulantes centrales. Su actividad es significativamente más moderada que la de la anfetamina y la del pipradol, y se han reducido o no se producen algunos de los efectos secundarios desventajosos de estos compuestos, de la imipramina y de los inhibidores de oxidasa de mono-amina. Además, se ha establecido que dichos compuestos tienen también propiedades antitusivas valiosas, y ligeras propiedades analgésicas.

20 Por conveniencia, la N-alquipiperacina está en forma de un derivado adecuado para la presentación farmacéutica y, en general, será una sal de adición ácida, preferentemente soluble en agua, por ejemplo, un hidrocloreuro, un dihidrocloreuro o un tartrato neutro. No obstante, puede ser la base misma o incluso



otro compuesto químico formado con la N-alquilpiperacina. De este modo, puede ser cualquier compuesto que proporcione la N-alquilpiperacina, y se ha visto que los productos de condensación de formaldehído, o sea, el metileno-bis-(N¹-alquilpiperacinas), en donde cada grupo alquílico es un grupo R-Alk, como se ha definido anteriormente, son particularmente adecuados a este respecto.

En la práctica, las N-alquilpiperacinas de la fórmula general I, así como los derivados de aquellas, se forman en composiciones farmacéuticas por asociación con vehículos farmacéuticos adecuados, antes de ser administrados.

Por consiguiente, en un aspecto, el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una N-alquilpiperacina de la fórmula general I, en asociación con un vehículo farmacéutico, como se ha definido con anterioridad.

El término "vehículo farmacéutico" se emplea aquí para cubrir la gran variedad de modos de presentación que pueden adoptarse con los compuestos definidos, y se le califica con el término "farmacéutico" con el fin de excluir toda posibilidad de que la naturaleza de las composiciones, consideradas, desde luego, en relación con la vía por la que se pretende sean administradas, pudiera ser nociva, en vez de beneficiosa.

Sin detracción de la precedente definición general del término "vehículo farmacéutico", se puede manifestar, para fines de orientación, con sujeción siempre a la exclusión de ingredien-



tes de naturaleza tóxica o nociva de alguna otra manera, o que pudieran dificultar las acciones farmacológicas de las N-alquil-piperacinas, el término puede considerarse bajo los siguientes significados particulares en relación con los modos habituales de administración identificados a continuación:

a) Por lo que respecta a la administración oral, el término significa el excipiente sólido coherente ingerible de una tableta, tableta recubierta, píldora o tableta sublingual, el recipiente ingerible de una cápsula o sello, el portador sólido ingerible y generalmente aromatizado y pulverulento de un polvo o gránulos, o el medio líquido, acuoso o no acuoso, ingerible y normalmente aromatizado de un jarabe o elixir. En general, el vehículo será un agente diluidor, dispersador, activo en superficie, suspendedor, aglutinador, lubricador, aromatizador, preservador, espesador o emulsionador.

b) Por lo que respecta a la administración por inyección, el término significa una solución líquida inyectable y estéril o un medio de suspensión, preferentemente isotónico con los fluidos del cuerpo que se encuentren en las proximidades del lugar en que se pretenda poner la inyección. En general, el vehículo será una sustancia disuelta, bacteriostática, neutralizadora y antioxidante, la cual hace que la composición sea isotónica con dicho fluido del cuerpo, con el agente suspendedor o con el agente espesador. Además, puede prepararse una suspensión o solución improvisada para inyección con polvos, gránulos o tabletas estériles.



c) Por lo que respecta a la administración rectal, el término significa un material base, de bajo punto de fusión, capaz de liberar la N-alquilpiperacina para efectuar su función farmacológica; dicho material base, al ser preparado debidamente, forma un supositorio.

Aún cuando los modos de presentación recién enumerados, representan los de empleo más probable, no agotan las posibilidades, necesariamente. Sin embargo, los métodos preferidos para administrar las composiciones del presente invento son orales y parentales, y los modos de presentación preferidos son, pues, en forma de suspensiones o soluciones inyectables suministradas en ampollas de dosis única o en viales de dosis múltiples, y en forma de tabletas, polvos, tabletas sublinguales, cápsulas y sellos. El método de administración preferido particularmente, es el de vía oral.

Se deberá entender que la cantidad absoluta existente en cualquier unidad de dosificación discreta no tendrá que exceder de la adecuada para el tipo y manera de administración que se vaya a emplear; sin embargo, por otro lado, convendrá también que sea suficiente para permitir que el tipo de administración deseada sea realizado mediante un pequeño número de unidades de dosificación, preferentemente una sola. El tipo medio de administración dependerá, además, en particular, de la N-alquilpiperacina real que se presente, y de la acción farmacológica deseada. No obstante, puede decirse, en general, que la gama de dosificación



preferida para un adulto es de 1 a 100 mg., especialmente de 2,5 a 50 mg., por dosis administrada convenientemente, al menos tres veces al día, aunque la gama puede ampliarse a 200 mg, o incluso a 500 mg.

5 Según el presente invento, en otro aspecto más, existe un método para preparar las definidas composiciones farmacéuticas que comprenden la puesta de la N-alkuilpiperacina en asociación con el vehículo farmacéutico.

 Por conveniencia, se preparan las composiciones mediante
10 mixtura.

 Las N-(2-tienilalquil)piperacinas de la fórmula general I, cuando R es el grupo 2-tienil, y de los derivados de aquellas, son compuestos nuevos, y también ellos pueden prepararse convenientemente mediante cualquiera de los procesos bien conocidos para la
15 preparación de las N-alkuilpiperacinas y de los derivados de éstas.

 Un proceso particularmente preferido para la preparación de los nuevos compuestos de tienilo es el de hacer reaccionar un haluro 2-tienilalquil, a ser posible el cloruro o bromuro, con la piperacina. Preferentemente, se efectúa la reacción en un alcohol,
20 tal como etanol, generalmente a una temperatura elevada.

 Como otro ejemplo, los nuevos compuestos de tienilo, pueden prepararse haciendo reaccionar una N-(2-tienilalquil)-N¹-(acil o alcoxicarbonil)piperacina con un ácido o álcali, en tales condiciones que se produzca el desdoblamiento del grupo acil o
25 alcoxicarbonil del átomo de nitrógeno con la consiguiente formación



de la correspondiente N-(2-tienilalquil)piperacina. La concentración del ácido o álcali, y la temperatura y el tiempo de la reacción, que se haya de emplear, dependerá principalmente de la naturaleza del grupo acil o alcoxicarbonil que se haya de obtener.

5 La materia inicial de la N-(2-tienilalquil)-N¹-(acil o alkosi-carbonil)piperacina es preparada también, convenientemente, en una etapa preliminar, haciendo reaccionar un haluro de 2-tienilalquil, tal como el cloruro o el bromuro, con el correspondiente derivado de la piperacina, tal como N-etoxicarbonilpiperacina o N-formilpiperacina. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente, por ejemplo el benceno o la acetona, a ser posible en la presencia de un agente aglutinador ácido, por ejemplo el carbonato sódico o un exceso del componente de la piperacina, preferentemente a una temperatura elevada.

15 El producto formado por cualquiera de las reacciones arriba descritas, será la N-(2-tienilalquil)piperacina deseada, en la forma de la base o de una sal de adición ácida de aquella, pudiendo convertirse entonces, respectivamente, en una sal de adición ácida o en una sal de otro ácido por reacción con un ácido o una sal de aquélla, por ejemplo, en una columna de intercambio de iones o en una solución. Por otro lado, puede convertirse en cualquiera otros derivados mediante la reacción adecuada; así, pues, la reacción con formaldehido produce la correspondiente metileno-bis/N¹-(2-tienilalquil)piperacina⁷.

314285



facilita lo siguiente:

- (1) Como compuestos nuevos, las definidas N-(2-tienilalquil)-piperacinas;
- (2) los procesos para preparar los nuevos compuestos de tienilo; y
- (3) los compuestos de tienilo siempre que sean preparados en o por dichos procesos.

Con objeto de que pueda comprenderse el invento de forma más completa, se describirá ahora, aunque sólo sea por vía de ilustración, con referencia a los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO I: Tabletas de sales de N-bencilpiperacina.

Las tabletas que contienen hidrocloreuro de N-bencilpiperacina, dihidrocloreuro o tartrato neutro, son preparadas en la siguiente manera:

15

Por cada tableta

Ingrediente activo	5 a 20 mg
Fécula de patata	20 mg
Lactosa	160 mg
Estearato de magnesio	2 mg

20

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y con la fécula de patata en un molino de bolas, y el polvo resultante es granulado con una solución de gelatina al 10% en alcohol acuoso. Los gránulos son cernidos entonces a través de una criba de 20 mallas, se secan a 50°C y se hacen pasar de nuevo por una criba-

314285 16



del mismo calibre. El estearato de magnesio de cierge entonces a través de una criba de 100 mallas sobre los gránulos y se mezcla bien todo ello. Después de esto, se comprime a un tamaño de molde adecuado, en forma de tabletas, que pueden marcarse y que contienen
5 de 5 a 20 mg. de ingrediente activo.

EJEMPLO 2: Tabletatas de metileno-bis-(N¹-bencilpiperacina)

Las tabletas que contienen de 5 a 20 mg. de metileno-bis-(N-bencilpiperacina, en vez de esa cantidad de una sal de N-bencilpiperacina, son preparadas, exactamente, de la misma manera que se
10 ha descrito en el Ejemplo I de arriba.

EJEMPLO 3: Tartrato neutro de bencilpiperacina

Una solución caliente y filtrada de ácido tartárico, (15,0 g) en agua (100 ml), es añadida a una solución de N-bencilpiperacina (17,6 g) en etanol (50 ml). Se evapora la mezcla por
15 desecación en vacío, y se vuelve a cristalizar el tartrato residual semisólido con etanol que contenga un poco de agua, con el fin de obtener tartrato neutro de N-bencilpiperacina en forma de cristales incoloros, con un punto de fusión de 152°C, tras la desecación en vacío y a 100°C.

20 EJEMPLO 4: Dihidrocloruro y base de N-(2-tienil)piperacina.

El cloruro 2-tienil (preparado por el método de "Síntesis Orgánicas", Col. Vol III, 197 (1955) (44g) es aña-



dido, gota a gota, a una solución agitada de hexahidrato de piperacina (65 g) y monohidrato de dihidrocloruro de piperacina (59 g) en etanol (135 ml) manteniéndose en un baño de agua a 65°C. Se agita la solución durante 30 minutos, después de terminar la adición y, luego, se refrigera en un baño de hielo. La substancia sólida es filtrada y lavada con alcohol. El líquido filtrado es evaporado por desecación, y el residuo es destilado, recogiendo la N-(2-tienil)piperacina a 136-148°C/13 mm. La base forma un dihidrocloruro que cristaliza con metanol en forma de agujas incoloras, con un punto de fusión de 230°C (descomp.).

EJEMPLO 5: Metileno-bis- \int N¹-(2-tienil)piperacina \int

Se deja que una mezcla de 1-(2-tienil)piperacina (5 g) y formalina (5 ml. de 36%) esté a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añade agua para precipitar una goma que se solidifica pronto. El cuerpo sólido se cristaliza de nuevo con acetona para obtener metileno-bis- \int N¹-(2-tienil)piperacina \int en forma de agujas gruesas, cuyo punto de fusión es 107-108°C.

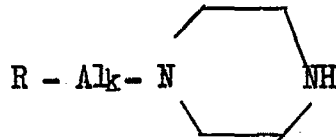
-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Método para preparar composiciones que contienen una N-alquil-piperacina, caracterizado porque dichas composiciones



contienen una N-alquil-piperacina de la fórmula general:



(en donde R es el grupo fenil o 2-tienil, y "Alk" es una cade-
na directa o ramificada de alquileo, que tiene de 1 a 6 átomos
5 de carbono) en asociación con un vehículo farmacéutico en la
forma aquí definida, para lo cual hay que poner la N-alquilpipe-
racina en asociación con el vehículo farmacéutico.

2.- Método según reivindicación 1, caracterizado por-
que la piperacina es N-bencilpiperacina.

10 3.- Método según reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado porque la piperacina está en forma de hidrocioruro, dihi-
drocloruro o sal de tartrato neutro.

4.- Método según reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado porque la piperacina está en forma de metileno-bis-(N¹-
15 bencilpiperacina).

5.- Método según reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado porque la piperacina es N-(2-tienil)-piperacina.

6.- Método según reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado porque la piperacina está en forma de dihidrocioruro.

20 7.- Método según reivindicaciones anteriores, caracte-
rizado porque la piperacina está en forma de metileno-bis-
[N¹-(2-tienil)piperacina].



8.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el vehículo es el excipiente sólido, coherente e ingerible de una tableta, tableta recubierta, píldora o tableta sublingual, el recipiente ingerible de una cápsula o sello, el portador sólido, pulverulento e ingerible de un polvo o gránulos, o el medio líquido ingerible, acuoso o no acuoso, de un jarabe o elixir.

9.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el vehículo es un medio de suspensión o una solución líquida, inyectable y estéril.

10.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el vehículo es una materia base de bajo punto de fusión, capaz de liberar la N-alquilpiperacina para realizar su función farmacológica.

11.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición farmacológica o, mejor dicho, farmacéutica, es en forma de dosificación discreta de la unidad.

12.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición farmacéutica contiene de 1 a 100 mg. de N-alquilpiperacina.

13.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una mixtura de los ingredientes.

14.- Método según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para preparar una N-(2-tienilalquil)piperacina, comprende una reacción para la preparación de las N-alquil-

314285



piperacinas.

15.- Método según reivindicaciones anteriores, ca-
racterizado porque para preparar una N-(2-tienilalquil)pipe-
racina, comprende la reacción de un haluro 2-tienilalquílico
5 con piperacina.

16.- Método según reivindicaciones anteriores, ca-
racterizado porque para preparar una N-(2-tienilalquil)pipera-
cina, comprende la reacción de una N-(2-tienilalquil)-N¹-(acil
o alcóxicarbonil)piperacina con un ácido o un álcali en con-
10 diciones tales que se produzca un desdoblamiento del grupo
acil o alcóxicarbonil del átomo de nitrógeno con la consiguien-
te formación de la correspondiente N-(2-tienilalquil)piperacina.

17.- Método según reivindicaciones anteriores, ca-
racterizado porque la materia inicial de la piperacina se pre-
para también en una etapa preliminar, haciendo reaccionar un
15 haluro 2-tienilalquílico con el correspondiente derivado de la
piperacina.

18.- Método según reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque el derivado de la piperacina es la N-etoxicar-
bonil-piperacina o la N-formilpiperacina.
20

19.- Método según reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque el haluro es el cloruro o el bromuro.

20.- Método según reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque el cloruro es el cloruro 2-tienílico.

25 21.- Método según reivindicaciones anteriores, ca-



racterizado porque la N-(2-tienilalquil)-piperacina formada, reacciona con formaldehido con el fin de formar la correspondiente metileno-bis- N^1 -(2-tienilalquil)piperacina Z .

22.- METODO PARA PREPARAR COMPOSICIONES QUE CONTIENEN
5 UNA N-ALQUIL-PIPERACINA.

Tal como se describe en la presente Memoria Descriptiva que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 de Junio de 1.965

GRUBA... MANUELAS
P. P.
