

316749



316749

MEMORIA DESCRIPTIVA

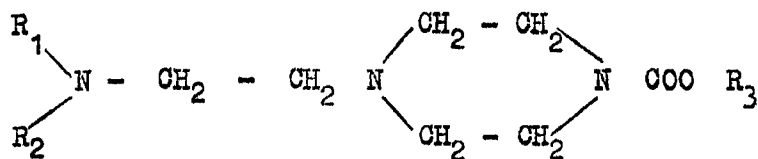
de la Patente de Invención, por 20 años, solicitada a favor de Don Michel Delalande , de nacionalidad Francesa, residente en Paris 16^e (Francia) 18 bis, rue Henri Heine, por: " UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE LA CARBALCOILOXIPIPERACINA ".

5 La presente Patente de Invención tiene por objeto garantizar el derecho a la explotación exclusiva de un procedimiento de fabricación de derivados de la carbalcoilo - xipiperacina, como medicamentos correctores de los espasmos musculares y, de forma más precisa de los espasmos de la fibra lisa, con la excepción de los espasmos de origen mecánico.

Estos derivados poseen la formula general siguiente:



10



en la cual las radicales R_1 , R_2 y R_3 pueden ser grupos alcohólicos saturados o no saturados, grupos cíclicos saturados o parcialmente saturados, grupos heterocíclicos nitrogenados sulfurados u oxigenados, grupos arílicos de uno o varios nudos, sustituidos o no sustituidos.

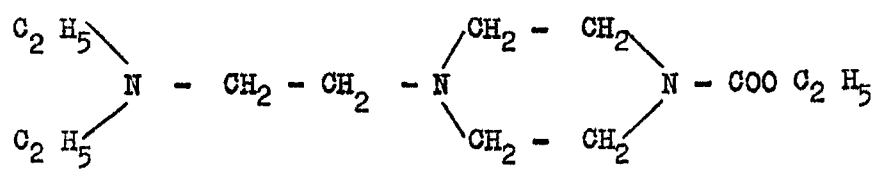
Los grupos R_1 , R_2 pueden ser hidrógeno, o uno de ellos ser hidrógeno y el otro uno de los radicales citados anteriormente.

Estos cuerpos pueden utilizarse o en estado de base libre, o en el estado de sales de ácidos diversos, o en el estado de halógeno-alcoholatos.

Los halógeno-amino-etanos, correspondientes a las sustituciones previstas, se combinan con uno de los grupos aminos de la piperacina, mientras el otro grupo amino se condensa con el clorocarbonato del alcohol o del fenol $R_3 - OH$.

Se describen a continuación las características de una serie de derivados antiespasmódicos, así como su proceso de fabricación.

1) [NB dietilamino etil N' carbetoxi] hexa - hidropiracina de formula desarrollada



Este cuerpo de formula $C_{13} H_{27} N_3 O_2$ tiene un pe-



so molecular 257, siendo su contenido en nitrógeno del 16'34 por 100.

40 Esta sustancia es un líquido viscoso, bastante soluble en el agua y muy soluble en alcohol, eter, acetona y benceno, y su punto de ebullición es 130° bajo la presión de 1 mm. de mercurio.

45 A partir de este cuerpo se forman facilmente sales minerales u organicas de halógeno alcoholatos. Se destacan el diclorhidrato muy soluble en el agua en más de 50%. El PH de la solución al 10 por % es de 4.

El monoclorhidrato es muy soluble en el agua, y su solución al 10% tiene un PH de 7.

50 La presente Invención se refiere a la base descrita y a sus diversas sales procedentes de la combinación de la base con los ácidos minerales o ácidos orgánicos, así como sus halogenoalcoholatos.

55 La preparación de la N B dietilamino etil N' carbetoxi hexa hidropiracina, se efectúa por condensación del dietilamino-cloretano con la piperacina, después se combina el producto obtenido con el clorocarbonato de etilo.

La preparación de este producto se efectúa según el proceso siguiente:

60 Una molécula de clorhidrato de dietilaminocloretano se disuelve en 500 ml. de agua. La solución obtenida se introduce, gota a gota bajo agitación y en frio, en una solución constituida por 500 ml. de agua 1 mol. de piperacina y 2 mcl. de sosa. La introducción dura unas tres horas.

En la mezcla de la reacción enfriada se tiran 500 ml. de sosa al 50% que provoca la liberación y el hincha-



65 miento de las bases orgánicas. Se extrae al ether, se seca sobre pastillas de sosa, se evapora el ether y se fracciona el residuo.

El producto buscado pasa a 86° bajo presión de 0'5, milímetros de mercurio.

70 Una molécula del cuerpo indicado se trata en el seno de 500 ml. de alcohol absoluto por 1mol. de cloro carbonato de etilo. Se calienta a reflujo durante tres horas. A la mezcla reaccionante una vez enfriada se le añade una molécula de sosa. Se añaden 1000 ml. de agua y se extrae el
75 eter. La solución al eter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora al eter. El residuo se fracciona, pasando el producto a 130° bajo un milimetro de mercurio. La dosificación calculada nitrogeno es de 16'34% y la encontrada 16'28%.

80 El clorhidrato y el diclorhidrato pueden formarse en el seno de la cetona y re-cristalizados en alcohol.

El diclorhidrato funde hacia 225° con descomposición. La sustancia descrita posee a la vez las propiedades de la papaverina y de la atropina; clínicamente sus indicaciones se extienden a la terapéutica de los espasmos de los músculos lisos, del tracto digestivo, de las vías circulatorias de los bronquios, así como de forma más general a las dificultades para-simpáticas.

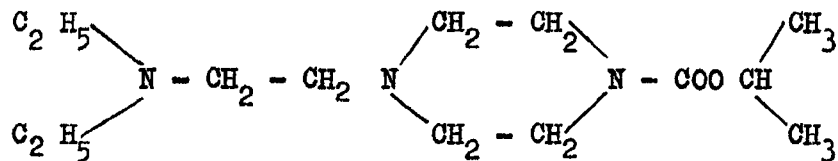
La sustancia, objeto de esta invención, puede emplearse en soluciones medicinales solubles, utilizándose en
90 vía oral, recta, local o parental, efectuando las dosificaciones y concentraciones que requieran la administración diaria de 40 mg. a 2 g. de principio activo sin que esta dosis/ sea



limitativa, para la aplicación terapéutica.

95 Las formas de uso principales son ampollas dosa -
das a 20mg. de principio activo, comprimidos dosificados de
200 mg. a 1 g. de principio activo, en un excipiente farma -
ceuticamente aceptable en el estado de sal, y supositorios,
100 con dosificaciones de 200 mg. a 1g. de la sustancia bajo
forma de base o de sales convenientes para esta preparación,
en un excipiente inerte de origen natural o de origen sin -
tético .

2) $\boxed{\text{N} (\beta \text{ dietilamino}) \text{ etil N}' \text{ carboisopropiloxi}}$ hexa
105 hidropiracina de formula desarrollada.



110 Este cuerpo de formula $\text{C}_{14} \text{ H}_{29} \text{ N}_3 \text{ O}_2$ de peso mó -
lecular 271 contenido en nitrógeno 15'49 % es un liquido vis -
coso bastante soluble en agua, muy soluble en alcohol, eter,
acetona y henceno. Su punto de ebullición es 135° bajo 0'6 mm.
de mercurio.

115 A partir del mismo se forman sales minerales u or -
gánicas y halógeno alcoholatos, entre los que se destacan el
diclorhidrato muy soluble en el agua.

La solución agua al 10% tiene un PH aproximado
de 4.

120 El monoclorhidrato es muy soluble, teniendo su
solución al 10% un PH 7, procedentes de la combinación de la



base con ácidos minerales u orgánicos y halógeno alcohila -
tos.

125 La preparación del N (D) dietilamino) etil N' carboisopropiloxi hexa hidropiracina, se efectúa por condensación del dietilamino cloretano con la piperacina. La triamina obtenida se combina con el clorocarbonato de isopropilo.

130 El proceso de fabricación supone la solución de una molécula de clorhidrato de dietilamino-cloretano en 500 ml. de agua. La solución obtenida se introduce gota a gota en agitación y el frío en una solución, constituida por 500 ml. de agua, 1 mol. de piperacina y 2 mol. de sosa. La introducción dura tres horas.

135 En la mezcla reaccional enfriada, se tiran 500 ml. de sosa a 50% , lo que provoca la liberación de las bases. Se extrae al éter, se seca en pastillas de sosa, se evapora el éter fraccionando el residuo. El producto buscado pasa a 86° bajo 0'5 mm. de mercurio.

140 1 mol. del cuerpo obtenido se trata en el seno de 500 ml. de alcohol absoluto por 1 mol. de clorocarbonato de isopropilo se calienta a reflujo durante tres horas. A la mezcla reaccional enfriada se le añaden una mol. de sosa. Se añaden 1000 ml. de agua, se extrae en éter la solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato - sodico y se la desembaraza del éter. El residuo se fracciona.

145 El nitrogeno esta en un porcentaje real de 15'30% que corresponde a un porcentaje calculado de 15'49%.

Los clorhidratos se forman en solución acetónica por adición de la cantidad calculada del ácido clorhidrico concentrado. El diclorhidrato funde a 236° con su descomposición.

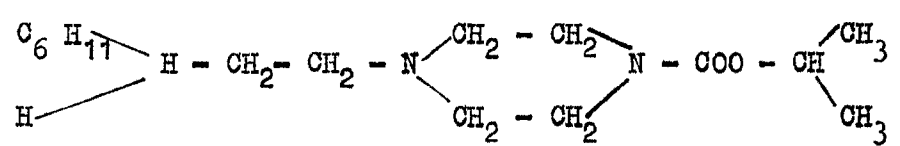
150 La sustancia descrita posee simultaneamente, las propiedades experimentales de la papaverina y de la atropina.



155 Clínicamente esta sustancia es indicada para la terapéutica de los espasmos de los músculos lisos, del tracto digestivo, de las vías circulatorias de los bronquios, así como en general para las molestias parasimpáticas.

Esta sustancia puede emplearse en composiciones medicamentales solubles o no, para uso por vía oral, rectal, local o parental, según dosificaciones para la administración diaria de 30 mg. a 1'5 gr. de principio activo, en comprimidos de 150 a 750 mgr. de principio activo, en un excipiente aceptable en forma de sal, o en supositorios dosificados a 150 a 750 mg. de la sustancia en forma de base o de sales convenientes para esta preparación, en un excipiente inerte de origen natural o de origen sintético.

165 3) \boxed{N} (1) cyclo hexilamino etil N' carboisopropiloxi hexa hidropiracina respondiendo a la fórmula desarrollada.



170 El radical ciclohexilo es $C_6 H_{11}$. Esta sustancia de fórmula $C_{16} H_{31} N_3 O_2$ tiene peso molecular FM = 297 y su contenido en nitrógeno 14'14%.

175 La sustancia es un líquido viscoso poco soluble en agua, soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y el punto de ebullición es 180° bajo 5 mm. de mercurio. A partir de esta sustancia se pueden formar sales minerales u orgánicas, entre las que se destacan el diclorhidrato soluble en el agua, en más de 40%. El PH de la solución acuosa al 10% es de 4.



El monoclórhidrato es muy soluble. La solución acuosa presenta un PH de 7.

180 La presente Invención se refiere a la base y a sus sales procedentes de la combinación de la base con ácidos minerales u orgánicos.

185 La \boxed{N} (β ciclohexilamino) etil N' carboi-isopropiloxi Hexa hidropiracina se efectúa por condensación preliminar del ciclohexilo amino-bromo-etano con la piperacina. La triamina obtenida esta combinada con el clorocarbonato de isopropilo.

1 90 Para la preparación se disuelven 100 gr. de ciclohexilamino etanol en una mezcla de 80 ml. de agua y 215 ml. de ácido bromhídrico de densidad 1'58. Se calienta a reflujo una hora, después se destila hasta que la temperatura pasa a 102 °. Para destilación se pone de nuevo en reflujo una hora. El mismo proceso se repite tres veces (reflujo seguido de una destilación). Después de la tercera destilación del agua, se 195 lleva la mezcla por tercera vez al reflujo y durante tres horas. Se destila entonces el agua y el azcotropo estable de Br H (pasando a 126°) hasta recoger 250 ml. incluidos los destilados. El producto enfriado se cristaliza por adición de acetona. Se centrifuga y cristaliza en el alcohol etílico . El 200 producto suele contener de 55 a 56% de bromo. El punto de fusión es 240° con descomposición. La condensación con la piperacina se efectúa de la forma siguiente. 1/2 mol. del derivado bromado indicado se disuelve en 500 ml. del alcohol a 96°. Por otra parte se disuelve 1 1/2 mol. de piperacina en 580ml. de 205 agua. La solución de piperacina se lleva a ebullición y en ella se vierten gota a gota en 6 horas la solución alcoholica del



derivado bromado, agitando el conjunto.

La mezcla reaccionante se concentra al vacío. Se
cristaliza bromhidrato de piperacina que se separa para perm
tir continuar la concentración hasta un volumen final de
210 270 ml. Se añade entonces un volumen igual de lejía de so -
sa concentrada. Se agita y se deja descansar una noche. Se
separa la fase acuosa que se extrae al éter. La solución ob -
tenida se añade a la capa superior procedente, lo que pro -
215 voca una nueva separación acuosa. Se elimina el éter frac -
cionando el residuo al vacío. El producto pasa a 140 - 145°
bajo 7 y 8 mm. La condensación con el clorocarbonato de iso -
propilo se efectúa disolviendo 2 ml. del producto anterior -
mente citado en 2000 ml. de benceno. Se añade agitando 1 mol.
220 de clorocarbonato de isopropilo diluido. La reacción es exoter -
mica. Se deja enfriar y se agita con un poco más de la can -
tidad calculada de lejía de sosa necesaria para liberar las
bases. La solución benzoica se decanta, seca y se evapora
el disolvente. El residuo se fracciona al vacío. El produc -
225 to cercado ^{pasa} a 180° bajo 5 mm.

El nitrógeno calculado es del 14'14% y el
encontrado 14'08 % .

Los clorhidratos se preparan en medio acetó -
nico, por adición de cantidades calculadas de ácido clorhí -
230 drico concentrado. El clorhidrato funde hacia 225° con des -
composición.

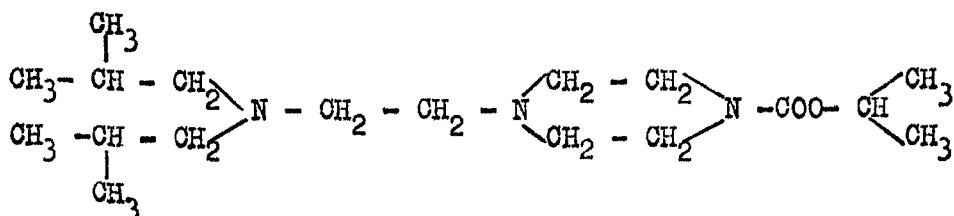
La sustancia descrita posee propiedades farma -
cológicas anticlorinergicas de tipo atropínico. Su acción
se ejerce a todos los elementos del parasimpático. Las in -



235 dicaciones terapéuticas son las mismas de la atropina, con una influencia más significativa para los bronquios,

La sustancia indicada puede utilizarse en composiciones medicinales solubles o no para uso por via oral, rec - tal, local o parenteral, a base de administración diaria a 240 10 mg. a 0'5 gr. de principio activo, sin que esta dosis sea limitativa para la aplicación terapéutica. Las formas de pre - sentación principales son en ampollas a 5 mg. de principio activo, en comprimidos dosificados de 50 a 250 mg. de prin - cipio activo, en un excipiente farmacéuticamente aceptable 245 al estado de sal , o en supositorios dosificados de 50 a 250 mg. de la sustancia en forma de bases o sales convenientes pa - ra esta preparación, en un excipiente de origen natural y sin - tético.

250 4) \boxed{N} (β disobutilamino) etil N' carboisopropiloxi $\boxed{}$ hexa hidropiracina de fórmula desarrollada



255 Esta sustancia de fórmula $C_{18} H_{37} N_3 O_2$ es de peso molecular 327 y su contenido en nitrógeno es 2'80% , constituyendo un liquido viscoso, un poco soluble en el agua, soluble en alcohol, eter, acetona, y benceno, con punto de ebullición 140º bajo 0'1 mm. de mercurio.

250 Esta sustancia permite la formación de sales minerales orgánicas o halogeno alcoholatos, entre los que se distinguen el diclorhidrato muy soluble en el agua, en más de 40%. La solución al 10% tiene un PH igual a 4 y el monoclorhidrato



es muy soluble en agua y teniendo su solución al 10% un PH
265 igual a 7.

Esta Invención se refiere a la base descrita y a las distintas sales que proceden de la combinación de la base con ácidos minerales u orgánicos, así como sus halogénoalcoholatos .

270 La preparación del \boxed{N} (β disobutilamino)
eter N' carboisopropiloxi $\boxed{\text{Hexa hidropiracina}}$ se realiza por
condensación del disobutilamino brometano con la piperacina
y después el producto obtenido se trata con el clorocarbonato
de isopropilo. En primer lugar se disuelven 44 gr. de disobu -
275 tilamino etanol en 30 ml. de agua y 78.5 ml. de ácido bromhídri -
co de densidad 1.58. Se añade el amino alcohol gota a gota en
la solución de ácido bromhídrico enfriada a 0°, después se ca -
lienta la mezcla a reflujo durante una hora. Se destila enton -
ces todo lo que pasa a 100° (43 ml.) Se para la destilación
280 y se pone de nuevo en reflujo una hora. El mismo proceso se re -
pite tres veces a base de un reflujo seguido cada vez de des -
tilación, y después de la tercera destilación del agua se lle -
va de nuevo tres horas a reflujo. Se destila después el agua,
después el azcotropo/estable de BrH pasando a 126°. El residuo enfria -
285 do se cristaliza por adición de acetona. Se centrifuga y lava
a la acetona. El producto obtenido debe contener 50 - 51% de
bromo.

Una molécula del derivado bromado o sea el bromoetil
diisobutilamina (Bromhidrato) se disuelve en 500 ml. del al -
290 cohol absoluto. Esta solución se añade, gota a gota en calien -
te y bajo agitación, en una solución de tres moléculas de pi -



peracina anhidra en 1000 ml. del alcohol absoluto. La opera -
ción dura tres horas. Se deja enfriar y se cuele la solución
obtenida en un baño a 0°. El bromhidrato de piperacina crista -
liza . Se centrifuga. Se elimina el alcohol y se destila el
295 residuo al vacío. El producto se destila a 116° bajo 0'2 mm.
de mercurio. Para efectuar la condensación con el clorocarbo -
nato de isopropilo, se disuelve una molécula del cuerpo indi -
cado anteriormente en 1 l. de benceno, siendo tratado por 50 gr.
300 de clorocarbonato de isopropilo disuelto en 200 ml. de benceno.
Esta reacción es fuertemente exotérmica. Se deja enfriar y se
agita la solución bencénica en 200 ml. de lejía de sosa con -
centrada. Se añade nuevamente 50 gr. de clorocarbonato disuel -
to en el benceno y después 200 ml. de sosa. Esta operación se
305 repite tres veces. Antes de la última adición de sosa se decan -
ta, se seca el benceno en el sulfato de sosa y se evapora el
disolvente al vacío. El residuo se fracciona bajo vacío. El
producto pasa a 140° bajo 0'1 mm. de mercurio. La dosificación
del nitrógeno calculada es del 180% mientras que la real es de
310 12'79%. El diclorhidrato puede formarse en el seno del eter se -
co, haciendo pasar una corriente de aire gaseoso seco. El di -
clorhidrato funde hasta 170° con descomposición.

La sustancia descrita posee las mismas propiedades
terapéuticas que la anterior, actuando preventivamente y cura -
tivamente contra los espasmos de diversos orígenes no mecáni -
cos. La forma de empleo normal es en composiciones medicinales
315 solubles que se pueden usar por vía oral, rectal, local o pa -
renteral. La dosificación diaria normal es de 10 mg. a 0'5 g.
de principio activo y se efectúa en ampollas con 5 mg. de prin -
320 cipio activo cada una, comprimidos con 50 -250 mg. de princi -
pio activo en un excipiente farmacéutico aceptable, suposito -
rios dosados de 50 - 250 mg. de la sustancia bajo forma de ba -

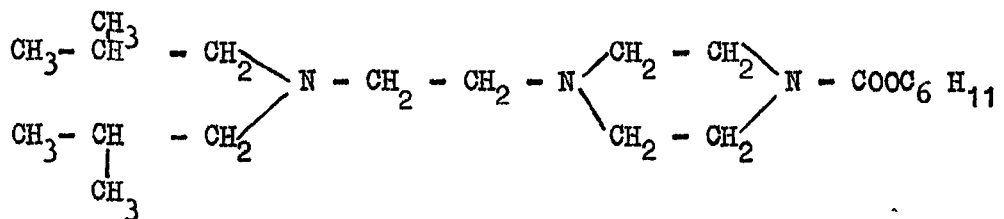


se o sales convenientes para esta preparación, en un excipiente inerte de origen natural o sintético.

325

5). $\boxed{N \cdot (\beta)}$ diisobutilamino) etil N' carbociclohexiloxi hexa hidropiracina correspondiendo a la formula desarrollada - da.

330



335

C_6H_{11} es el radical ciclohexilo. Esta sustancia de formula $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ y peso molecular 367 y 11'44% de nitrógeno se caracteriza por ser un liquido viscoso muy soluble en agua, eter, acetona, alcohol y benceno, cristalizando a baja temperatura y cuyo punto de ebullición es de 183 - 185 bajo 0'2 mm. de mercurio.

340

Esta sustancia permite formar sales minerales u orgánicas y halogenoalcoholatos, entre los que se destaca el clorhidrato que se disuelve en más de 50% en el agua siendo 4 el PH de la solución acuosa a 10%. El monoclóridrato muy soluble en el agua tiene un PH igual a 7 para la solución del 10%.

345

Esta invención se refiere a la base descrita y sus distintas sales procedentes de la combinación de la base con ácidos minerales u orgánicos, así como sus halogenoalcoholatos.

La preparación de $\boxed{N \cdot (\beta)}$ diisobutilamino) etil N' carbociclohexiloxi . Hexa hidropiracina se efectúa por



350 condensación del diisobutilamino**bro**moetano con la piperacina y des-
pués el producto obtenido se trata con el clorocarbonato de ci-
clohexilo.

Para esta obtención primero se obtiene **bro**moetil
diisobutilamina (bromhidrato) a base de disolver 44 g. de di-
355 sobutilamino-etanol en 30 ml. de agua y 78'5 ml. de ácido brom-
hidrico de densidad 1'58. Se debe añadir el aminoalcohol gota
a gota en la solución ácida enfriada a 0°

La mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Se
destila todo lo que pasa a 100° (43 ml.) Se para la destila-
360 ción y se lleva a reflujo durante una hora. El mismo proceso de
reflujo seguido de destilación se repite tres veces. Después de
la tercera destilación, el agua se lleva a reflujo durante tres
horas. Se destila el agua y el azeotropo estable de HBr pasa
a 26°. El residuo enfriado se cristaliza por adición de acetona.
365 Se centrifuga y lava a la acetona. El producto tiene que contener
50 -51% de Bromo.

Una molécula del derivado bromado indicado se disuel-
ven en 500 ml. de alcohol absoluto. Esta solución se añade a go-
ta en caliente y bajo agitación en una solución de 3ml. de piper-
370 racina anhidra en 1000 ml. de alcohol absoluto. La operación du-
ra 3 horas. Se deja enfriar espontaneamente, continuandolo en un
baño de hielo. El bromhidrato de piperacina cristalizada. Se cen-
trifuga eliminando el alcohol y destilando el residuo al vacío.
El producto pasa a 116° bajo 0'2 mm. de mercurio y con ello se
375 logra la condensación con la piperacina. Para la condensación con
el clorocarbonato/ciclohexilo se disuelven 1/5 de mol. del brom-
hidrato de piperacina en 200 ml. de benceno. A esta solución se
le añade una mezcla de 1/5 de mol. de clorocarbonato de ciclohe-

316749 20 ASD



380 xilo y 50 ml. de benceno. La reacción es exotermica. Se deja enfriar y se agita la solución bencénica con 20 ml. de lejía de sosa concentrada. Se añade de nuevo 1/5 de mol. de clorocarbonato de ciclohexilo disuelto en 50 ml. de benceno, después de nuevo se añaden 20 ml. de sosa, se decanta, se seca la capa bencénica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente al vacío. El residuo se fracciona bajo vacío. El producto pasa a 183- 185° bajo 0'2 mm. de mercurio, tendiendo a cristalizar por debajo de 15°.

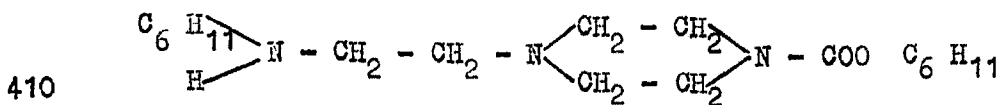
El nitrógeno calculado esta en un 11'44% y el hallado en 11'55%.

390 El diclorhidrato puede formarse en el seno del eter seco, mediante saturación de la solución por una corriente de gas HCl seco. Se funde a 170° con descomposición. Este cuerpo es bastante higroscópico.

395 La sustancia descrita posee las propiedades terapéuticas de la anterior.

400 La sustancia objeto de esta invención se emplea en composiciones medicinales solubles para uso por vía oral, rectales, local y parenteral, con dosis diarias de 10 mg. a 0'5 de principio activo. La forma de presentación es en ampollas con 5 mg. de principio activo cada una, comprimidos de 50-250 mg. de principio activo en un excipiente farmacéuticamente aceptable al estado de sal, en supositorios de 50 -250 mg. de la sustancia activa en forma de base o de sales convenientes para esta preparación, en un excipiente inerte de origen natural o de origen sintético.

405 6) [N (D) ciclohexilamino) etil N' carbociclohexiloxi] hexa hidropiracina de fórmula desarrollada en la que se distingue el radical ciclohexilo $C_6 H_{11}$



Esta sustancia $C_{19} H_{35} N_3 O_2$ de peso molecular 337 y 12'46% de contenido en nitrógeno, es un líquido viscoso, poco soluble en el agua, soluble en el alcohol, eter, acetona, benceno. El punto de ebullición del producto es de 192° bajo 0'2 mm. de mercurio. Con esta sustancia se obtienen sales minerales y orgánicas, especialmente el diclorhidrato soluble en el agua en más de 40% y cuya solución acuosa al 10% tiene un PH de 7. La preparación del \boxed{N} (β ciclohexilamino) etil N' carbociclohexiloxil hexa hidrópiracina se realiza por la condensación del ciclohexil aminobrometano con la piperacina.

420

La triamina obtenida se combina con el clorocarbo - nato de ciclohexilo.

Para preparar el bromoetilciclohexilamina (brom - hidrato) se disuelven 100 g. de ácido hexilaminoestanol en una mezcla de 80 ml. de agua y 215 ml. de ácido bromhídrico de den - sidad 1'58. Se calienta al reflujo y una hora después se des - tila hasta que la temperatura pasa a 102° C. Se para la desti - lación y se pone otra vez en reflujo. El mismo proceso se re - pite tres veces (un reflujo seguido de destilación). Después de la tercera destilación de agua se lleva una tercera vez la mezcla a reflujo durante tres horas. Se destila entonces del agua y después el azcotropo estable de BrH (pasando a 126°) hasta que se obtengan 250 ml. incluidos los destilados prece - dentes. El producto enfriado se cristaliza por adición de a - cetona . Se centrifuga y recristaliza en el alcohol etílico. El producto debe contener 55 - 56% de bromo. Punto de fusión 240°. 133 g. del derivado bromado se disuelven en 500 ml. de alcohol a 96°. Por otra parte se disuelven 120 gr. de pipera - cina en 500 ml. de alcohol a 96°.

425

430

435



440 La solución de piperacina se calienta hasta 60° y se vierte gota a gota en 10 horas la solución del derivado bromado, sometiendo el conjunto a agitación.

La mezcla reaccional se concentra al vacío. Se añaden 1000 ml. de éter. El bromhidrato de piperacina precipita y se centrifuga. Se evapora el filtrado bajo vacío y se fracciona el residuo bajo vacío. El producto pasa a 121° bajo 0'75mm. de mercurio.

El producto obtenido por la condensación con la piperacina se disuelve en 250 ml. de benceno. Se añade agitando una solución bencénica de clorocarbonato de ciclohexilo que contiene 19 gr. de clorocarbonato.

Se deja enfriar y se agita con un poco más que la cantidad calculada de lejía de sosa necesaria para liberar todas las bases. La solución bencénica se decanta, seca y evapora el disolvente. El residuo se fracciona al vacío. El producto pasa a 122° bajo 0'2 mm. de mercurio.

El nitrógeno está en un porcentaje del 12'46% y el obtenido 12'31. Los clorhidratos se preparan en medio acético, por adición de cantidades calculadas de ácido clorhídrico concentrado. El diclorhidrato funde hacia 225° con descomposición. La sustancia descrita posee cualidades farmacológicas anticlorinérgicas de tipo atropínico. Su acción se ejerce en todos los estados del parasimpático. Sus indicaciones terapéuticas son las mismas de la atropina, con influencia más limpia en el nivel de los bronquios.

La sustancia se emplea en composiciones medicinales solubles para uso por vía oral, rectal, local o parenteral, con dosis diarias de 5 mg. a 0'25 g. de principio activo, suministrándose en ampollas dosificadas a 2'5 mg. de principio activo comprimidos dosificados de 25 a 125 mg. de principio activo en

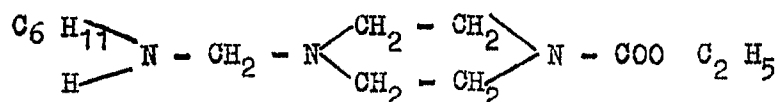
316749

273



un excipiente adecuado o en supositorios dosificados de 25 a 125 mg. de la sustancia bajo forma de base o de sales convenientes para esta preparación en un excipiente inerte de origen natural o sintético.

475 7) \boxed{N} (β ciclohexilamino) etil N' carbetoxi hexa hidrópiracina de formula desarrollada.



480 $C_6 H_{11}$ es el radical ciclohexilo.

La sustancia descrita de formula $C_{15} H_{29} N_3 O_2$, de peso molecular 283 y contenido en azufre 14'84% es un liquido viscoso, poco soluble en el agua, soluble en alcohol, eter, acetona y benceno, siendo el punto de ebullición 165 - 170° bajo 4 o 5 mm. de mercurio.

Con esta sustancia se forman sales minerales y orgánicas y , de forma especial, el ciclorhidrato muy soluble en el agua, del orden de 40%, cuyo PH de la solución a 10% es de 4.

490 El monoclorhidrato muy soluble en agua tiene un PH de 7 para la solución al 10%.

La presente Invención corresponde a la base descrita y sus diferentes sales procedentes de la combinación de la base con los ácidos minerales o ácidos orgánicos.

495 La preparación del \boxed{N} (β ciclohexilamino) etil N carbetoxi hexa hidrópiracina está realizada por condensación de la β bromoetil ciclohexilamina, bajo forma de bromhidrato con la carbetoxi piperacina.

500 La preparación del β bromo etil ciclohexilamina (bromhidrato) se efectúa disolviendo 100 gr. de ciclohexilamino

316749



etanol en una mezcla de 80 ml. de agua y 215 ml. de ácido brom
hidrico de densidad 1'58. Se calienta a reflujo durante una
hora, y después se destila hasta que la temperatura pasa a
102. Se para la destilación y se pone a reflujo durante una
505 hora.

El mismo proceso se repite tres veces (un re -
flujo seguido de una destilación). Después de la tercera des-
tilación de agua se lleva la mezcla a reflujo durante tres
horas. Entonces se destila el agua y después el azcotropo es -
510 table de BrH pasando a 126° hasta recojer en total (inclu -
yendo los destilados) 250 ml. El producto enfriado se cris -
taliza por adición de acetona. Se centrifuga y recristaliza
en alcohol etílico. El producto debe contener 55 a 56% de bro -
mo a punto de fusión 240° con descomposición.

515 0'25 mol. del derivado bromado indicado (72 gr.)
se disuelven en 500 ml. de agua. Se añaden 250 ml. de benceno
después poco a poco se añaden 0'25 mol. de sosa acuosa agitan-
do después de cada adición.

520 La solución bencénica se trata a reflujo du -
rante seis horas con 0'50 mol. de carbetoxi-piperacina.

Después de 24 horas, el clorhidrato cristaliza
parcialmente. Se agita el conjunto de la mezcla reaccionante
con en exceso de lejía de sosa.

525 Se elimina el benceno y el residuo se frac -
ciona. Se toma la fracción 165 - 170° bajo 4 a 5 mm. de mer -
curio.

El porcentaje de nitrógeno calculado es de
14'80% y el encontrado 14'90%.

El clorhidrato y el diclorhidrato pueden for-



530 marse en el seno de la acetona seca y se purifican por recristalización con el alcohol. El diclorhidrato funde a 215° ± 1.

La sustancia posee propiedades farmacológicas anti-clorinergicas , de tipo atropinico; su acción se ejerce a todos los pisos de parasimpáticos y sus indicaciones terapéuticas son las mismas de la atropina.

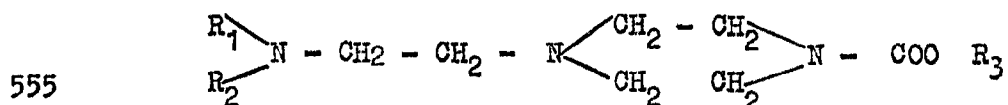
535 Esta sustancia se presenta en forma de composiciones medicinales solubles o no para uso por via oral, rectal local o parenteral, con dosis diarias de 20 mg. a 1 gr. de principio activo, comprimidos dosificados de 100 a 500 mg. 540 de principio activo en un excipiente farmaceutico, y supositorios de 100 a 500 mg. de la sustancia bajo forma de base o de sales conveniente para esta preparación, en un excipiente inerte de origen natural o sintético.

545 En los procedimientos de fabricación de derivados de la carbahiloxiperacina, se cambiaran cuantos detalles no alteren, cambien o modifiquen su esencialidad.

===== N O T A =====

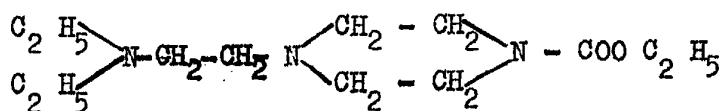
Se reivindica. -

550 1ª. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbahiloxiperacina, caracterizado por dar como resultado productos correctores de espasmos musculares y de las manifestaciones de la hipervegetonia, obtenidos a partir de la carbahiloxiperacina de formula desarrollada.

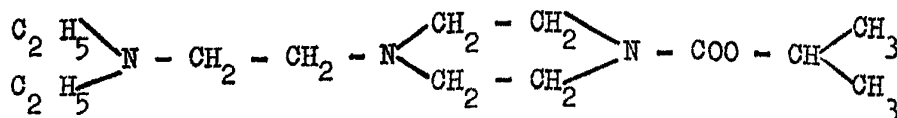




En estos derivados los radicales R₁ R₂ R₃ pueden ser grupos
 alcoilos saturados o no saturados, grupos ciclicos saturados
 o parcialmente saturados, grupos heterociclicos nitrogenados,
 sulfurados u oxigenados, grupos arílicos de uno o varios nudos,
 560 sustituidos o no sustituidos. Los grupos R₁ R₂ pueden ser hi -
 drogéno, también uno de los grupos R₁ y R₂ puede ser hidrogé -
 no, mientras el otro es uno de los radicales antes indicados.
 2ª. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbal -
 colloxipiperacina, según reivindicación 1ª, caracterizado por -
 565 que se efectúa la condensación del dietilamino cloroetano con
 la piperacina. En la mezcla reaccionante se introduce sosa, y
 el producto obtenido se trata en el seno de alcohol absoluto
 con clorocarbonato de etilo y, por fraccionamientos sucesi -
 vos, se obtiene la sustancia N [α dietilamino etil N' carbe -
 570 toxi] hexa hidropiracina C₁₃ H₂₇ N₃ O₂ de formula desarrol -
 da:

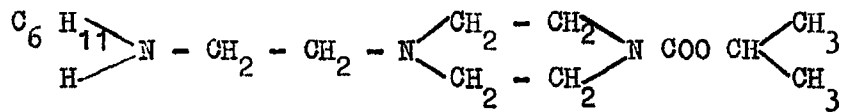


3ª. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbal -
 575 colloxipiperacina, según las reivindicaciones 1ª y siguiente,
 caracterizado porque se efectúa la condensación de la dietila -
 mino cloretano con la piperacina, y la triamina que se obtiene
 se combina con el clorocarbonato de isopropilo; con lo que se
 obtiene la sustancia N (β dietilamino) etil N' carboixo -
 580 propiloxi] hexa hidropiracina C₁₄ H₂₉ N₃ O₂ de formula de -
 sarrollada:



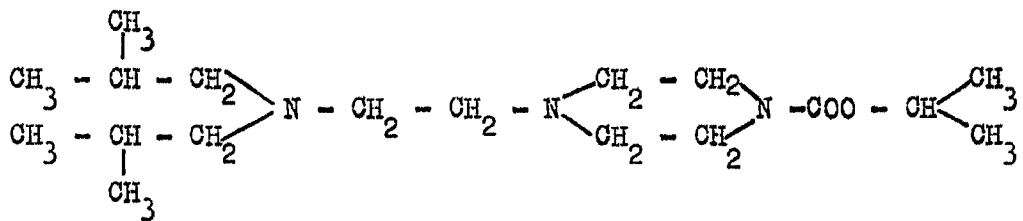


4º. Procedimiento de fabricación de derivados de la carbalcoi-
 mi
 585 loxipiperacina , según las reivindicaciones anteriores, caracte-
 rizado porque efectúa la condensación preliminar de la ci-
 clohexilamino bromo-etano con la piperacina. La triamina ob-
 tenida se combina con el clorocarbonato de isoprópilo, obte-
 niéndose la N (D) ciclohexilamino) etil - N' carboixopro-
 590 piloxi] hexa hidropiracina C₁₆ H₃₁ N₃ O₂ de formula desa-
 rrollada:



5º. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbalcoi-
 595 loxipiperacina, según las reivindicaciones 1ª 2ª y siguientes,
 caracterizado porque se efectúa la condensación del diisobutila-
 mino brometano con la piperacina y el producto obtenido reaccie
 na con el clorocarbonato de isopropilo obtenido:

N (D) diisobutilamino) etil N' carboisopropiloxi] hexa
 600 hidropiracina C₁₈ H₃₇ N₃ O₂ de formula desarrollada:



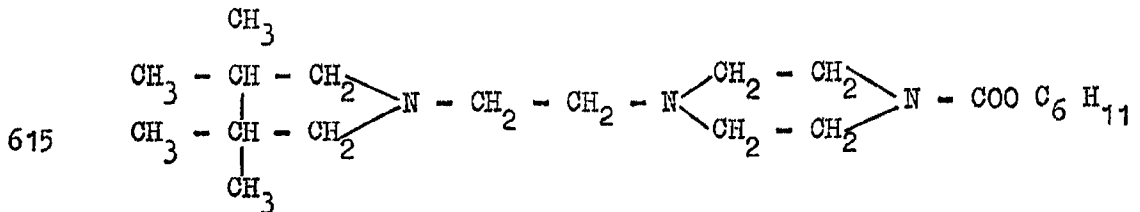
6º. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbalcoi
 605 loxipiperacina, según las reivindicaciones anteriores, caracte-
 rizado porque se efectúa la condensación de la diisobutilamino
 bromoetano con la piperacina, y el producto obtenido reacciona
 con el clorocarbonato de ciclohexilo obteniéndose N (D) diiso-
 610 butilamino) etil N' carbocidohexiloxi] hexa hidropiracina

20 AGO

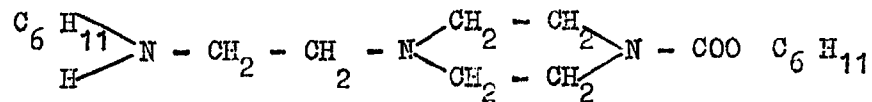


316749

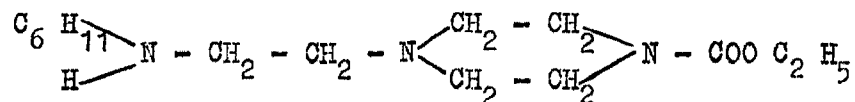
$C_{21} H_{41} N_3 O_2$, de peso molecular 367 punto ebullición 183-185° bajo 0'2 mm. de mercurio y fórmula desarrollada:



72. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbal - colloxipiperacina, según reivindicación 1ª, 2ª y siguientes, caracterizado porque se efectúa la condensación preliminar del ciclohexilamino bromoetano con la piperacina. La triami -
 620 na obtenida se combina con el clorocarbpnato de ciclohexilo, obteniendose la sustancia [N] () ciclohexilamino) etil N' carbociclohexiloxi] hexa hidropiracina $C_{19} H_{35} N_3 O_2$, de punto de ebullición 192° bajo 0'2 mm. de mercurio y fórmula
 625 desarrollada:



82. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbal - colloxipiperacina, según las reivindicaciones anteriores, ca -
 630 racterizado porque se efectúa la condensación de la bromo etil ciclohexilamina con la carbetoxi piperacina. Con ello se ob - tiene una base líquida [N] () ciclohexilamino) etil N carbetoxi] hexa hidropiracina $C_{15} H_{29} N_3 O_2$, de punto de ebullición 165 - 170° a 4 - 5 mm. de mercurio y formula desa -
 635 rrollada:



20 AGO



316749

9º. - Procedimiento de fabricación de derivados de la carbaloj
loxipiperacina.

640 Consta la presente memoria descriptiva de veinticuatro pagi -
641 nas foliadas y escritas por una sola cara.

Barcelona 20 de Agosto de 1.965

P . A .

M. LLORI