



1967

335764

335764

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES CUATERNARIAS DE 3-FENIL-3-CICLOHEXEN-(1')-IL-PROPIL-(1)-N-METIL-PIPERIDINIO".

Memoria descriptiva

5 Por la Memoria de la Patente alemana N° 930.562 se han dado a conocer derivados de 3-fenil-3-ciclohexenil-propano sustituidos básicamente en la posición 1. Los conocidos derivados de propilamina, según la citada Memoria de Patente, página 2, líneas 99 a 107, se designan como compuestos dotados de gran acción antiespasmódica y moderada actividad antihistamínica, que constituyen espasmolíticos tanto musculotrópicos como neurotrópicos. Aunque en dicha Memoria de Patente (página 2, líneas 112 a 114) se dice que sería deseable descubrir espasmolíticos sintéticos que no provoquen en el cuerpo humano los efectos - secundarios característicos negativos de la atropina, no se dice en la Patente si y en qué

10

335764

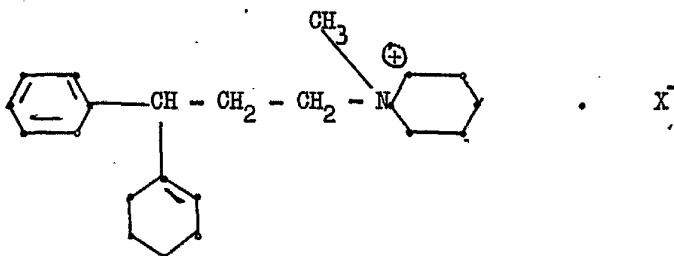


medida en los compuestos conocidos están reprimidas las acciones secundarias negativas de la atropina, sino que más bien se expone en esencia (véase página 4 de la memoria, líneas 21 a 50) la acción espasmolítica de los compuestos conocidos, superior a la papaverina.

15 Aun cuando también se dice en la Memoria de la Patente alemana nº 930.562, página 2, líneas 90 a 98, que los conocidos compuestos pueden emplearse también en la forma de sales de amonio cuaternarias, sin embargo, aparte del yodometilato del 1-dimetil-amino-3-fenil-3-(Δ^2 -ciclopentil)-propano (véase ejemplo 13 de la citada Memoria), no se han
20 dado a conocer hasta ahora tales sales cuaternarias. No se dispone de indicaciones acerca de las propiedades farmacológicas de tales sales, incluso del único compuesto dado a conocer hasta ahora.

Se ha descubierto sorprendentemente que se obtienen espasmolíticos neurotrópicos de gran actividad con acciones secundarias del tipo de la
25 atropina sorprendentemente reducidas, haciendo reaccionar 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano con haluros de metilo o con sulfato de dimetilo para obtener las sales cuaternarias de 3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propil-(1)-N-metil-piperidinio de la fórmula

30



35

en la que X representa cloro⁻, bromo⁻, yodo⁻, o CH₃OSO₃⁻.

40

Los productos del procedimiento se caracterizan por un cociente terapéutico especialmente favorable. Los cocientes terapéuticos reales se obtienen solamente si se determinan la acción principal deseada (espasmolisis neurotrópica) y la acción secundaria indeseada (en especial la represión de la secreción salivar y el entorpecimiento de la acomodación del ojo) en el animal entero y en el mismo momento. Por ejemplo, conduce a error comparar la intensidad de la acción en un órgano aislado

335764



1967

(por ejemplo, la espasmolisis) con la intensidad de la acción en el animal entero (por ejemplo, la dilatación pupilar).

45 La dosis a la que se consiguió una represión del 50% de la contracción por prostigmina en el intestino del cobaya in situ con el producto del procedimiento metobromuro de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1)-il-propano, ascendió a 58 γ /Kg i.v. y para una dilatación pupilar del 50% en el mismo momento después de la inyección (después de 2 minutos) se necesitaron en el
50 ratón 155 γ /kg i.v. A partir de las cifras para la acción deseada (espasmolisis) y la acción secundaria indeseada (dilatación pupilar) resultó un cociente terapéutico de $\frac{155 \gamma / \text{kg}}{58 \gamma / \text{kg}} = 2,7$, cociente que es 3,7 veces mejor que el cociente para la atropina.

55 Como otros cocientes fueron encontrados para el mencionado producto del procedimiento:

DE₅₀ para la dilatación pupilar (después de 12 minutos) contra DE₅₀ para represión de la acidificación del jugo gástrico por carbaminoilcolina en la rata $\frac{511 \gamma / \text{kg}}{5,5 \gamma / \text{kg}} = 93$ (13 veces mejor que el de la atropina).

60 DE₅₀ de la represión del flujo salivar contra DE₅₀ para la espasmolisis (acción anti-prostigmina) en el intestino del cobaya in vivo $\frac{468 \gamma / \text{kg}}{58 \gamma / \text{kg}} = 8,1$ (46 veces mejor que la atropina). DE₅₀ para la represión de la secreción salivar contra DE₅₀ para la represión de la acidificación del jugo gástrico por carbaminoilcolina en la rata $\frac{468 \gamma / \text{kg}}{5,5 \gamma / \text{kg}} = 85$ (43 veces mejor que la atropina).

65 Resulta, pues, en los cuatro cocientes terapéuticos calculados una superioridad frente a la atropina. Las dosis absolutas precisas son sólo 16 a 22% mayores que las de atropina y, por tanto, son considerablemente menores que las de la base terciaria correspondiente 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1)-il-propano, de la cual debería administrarse más de 10 veces más para obtener los mismos efectos.

70 De lo últimamente dicho se desprende ya la clara superioridad de los productos del procedimiento frente a la base terciaria conocida por la Memoria de la Patente alemana nº 930.562. El progreso técnico especialmente sorprendente del procedimiento de acuerdo con el invento reside, además, no



1967

335764

75 obstante, en que los productos del procedimiento, frente a los compuestos químicamente más afines, por ejemplo, frente al etobromuro de la misma base, muestran un cociente terapéutico mejor y, sobre todo, poseen una intensidad de acción considerablemente más potente.

80 Así, con el etobromuro del 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, en la misma disposición de ensayo, se consiguió una represión del 50% de la contracción por prostigmina (espasmolisis) con 0,31 mg/kg i.v. Para una dilatación pupilar del 50% eran necesarios 0,6 mg/kg. i.v. De ello resulta un cociente terapéutico de $\frac{0,6}{0,31} = 1,9$.

85 El producto del procedimiento, por tanto, es 5 a 4 veces más potente frente al compuesto químico más afín y posee además mejores cocientes terapéuticos. Es además de importancia también que, para el producto del procedimiento, el tiempo del medio valor de una DE_{50} , o sea el tiempo que transcurre hasta que la acción declina a la mitad, es en la pupila del ratón, con 10 minutos, más de 3 veces mayor que el tiempo del medio valor del etobromuro correspondiente, con 3 minutos.

90 La intensidad de la acción del mencionado producto del procedimiento es en el fleo del cobaya in vivo 5,3 veces mayor que la del etobromuro.

95 El mencionado producto del procedimiento fué comparado también con homólogos superiores, como el bromo-butilato y el bromo-octilato de la misma base terciaria, es decir, los productos de la reacción de la base terciaria con bromuro de butilo y, respectivamente, bromuro de octilo. La intensidad de la acción del mencionado producto del procedimiento se mostró 17 veces mayor que la del bromo-butilato o el bromo-octilato. Los ensayos comparativos arriba representados fueron realizados con el metobromuro
100 del 1-piperidino-3-ciclohexen-(1')-il-propano. Ensayos comparativos han mostrado, sin embargo, que la intensidad de la acción del correspondiente metocloruro, metoyoduro y metosulfato no es, de manera alguna, inferior a la del metobromuro, lo cual era de esperar en razón de la escisión de las sales cuaternarias en soluciones acuosas en sus iones.

105 A base de los anteriores datos de ensayos, resulta por tanto, que los productos del procedimiento son superiores al espasmolítico neurótrópico atropina y que, frente al homólogo más próximo, así como frente a otras sales de amonio cuaternarias y a la base terciaria conocida sobre la cual se fundamentan, constituyen un progreso técnico extraordinariamente valioso pa-

335764



1961

110 ra su empleo terapéutico efecto que no pudo preverse.

115 La preparación de los compuestos del procedimiento según el invento se realiza por reacción de la mencionada base terciaria con haluros de metilo o sulfato de dimetilo, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico. Son especialmente apropiados aquellos disolventes en los cuales la sal cuaternaria producida es poco soluble y, por tanto, se separa por cristalización. Como disolventes, entran en consideración, por ejemplo: benceno, tolueno, el éter o el cloruro de metileno. La reacción se completa, por lo común, después de un reposo de varias horas a la temperatura ambiente. También puede llevarse a cabo por calentamiento, preferiblemente en recipientes a presión. Para la preparación del metobromuro o del metoyoduro puede hervirse también en éter como disolvente bajo reflujo.

120 Los productos obtenidos de acuerdo con el presente invento deberán aplicarse como espasmolíticos en la terapéutica, particularmente para el tratamiento de enfermedades espasmódicas del estómago y del intestino, de úlceras gástricas y de la gastritis.

125 Los productos del procedimiento pueden administrarse por la vía oral o por la vía parenteral. Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas o cápsulas, pudiendo administrarse para este fin, en caso dado, los excipientes farmacéuticos corrientes, como por ejemplo la fécula, el estearato de magnesio, la goma tragacanto, etc. Los productos del procedimiento también pueden administrarse sin la adición de excipientes en la forma de cápsulas. Para la administración por vía parenteral se emplean ampollas en cuyo caso se aplican preferiblemente soluciones acuosas de los productos del invento. Estas soluciones pueden aplicarse por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea. La dosificación puede ascender a 10 hasta 100 mg y puede administrarse al hombre 3 a 4 veces por día:

135 Ejemplo

140 50 mg de 1-piperidino-3-fenil-3-(ciclohexen-(1')-il-propano de p. eb. 0,02: 130-132°, se disuelven en 55 g de solución de bromuro de metilo al 33% en benceno y se deja que la mezcla repose durante la noche. Se produce entonces una espesa papilla cristalina blanca. Se tritura ésta con éter, se filtra con succión, se lava con un poco de acetona fría y éter y a con-

335764



145 continuación se seca en la estufa de vacío a 30-40°. Se obtienen 53 g de metobromuro de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, de p. de f. 157-159°.

De manera correspondiente se obtiene el metocloruro de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, de p. de f. 163-165°.

150 A partir de la misma base, con sulfato de dimetilo, y de manera correspondiente, se obtiene metosulfato de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, p. de f. 106-107°.

Los compuestos utilizados para los ensayos comparativos tienen los siguientes puntos de fusión:

155 etobromuro de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, 133-134°C.

bromobutilato de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, 164-166°C.

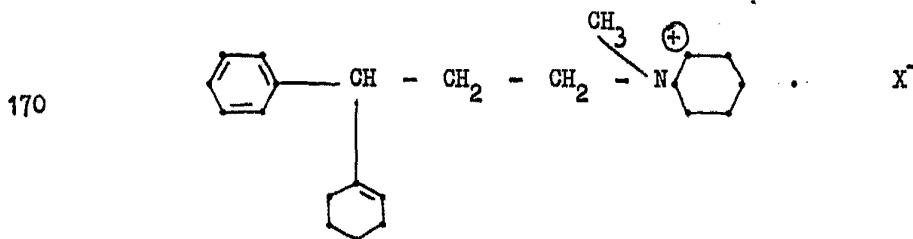
Bromooctilato de 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano, 156-158°C.

160 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 20 de Enero de 1.966 bajo el número F 48 208 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

=====

165 1). Un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de 3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propil-(1)-piperidinio de la fórmula general



175 en la que X representa cloro, bromo, yodo o el anión CH₃OSO₃⁻, caracterizado porque se hace reaccionar 1-piperidino-3-fenil-3-ciclohexen-(1')-il-propano con haluros de metilo o sulfato de dimetilo.

2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES CUATERNARIAS DE 3-FENIL-3-CICLOHEXEN-(1')-IL-PROPIL-(1)-N-METIL-PIPERIDINIO".

335764 -1 F



180

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 17 de Enero de 1967