

P.- 42.104

19. 90 -732

369362

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C 01 / A G I
SUBCLASE D / K

Memoria descriptiva



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de INSTITUTO DE ANGELI S.p.A.

entidad / ~~de nacionalidad~~ italiana

con domicilio en Via Serio 15, Milán, Italia

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 306.519, expedida el 25 de febrero de 1.965, por "Un procedimiento para preparar nuevos ésteres de N,N'-di-(beta-hidroxietil) piperazina de ácidos l-naftil-acéticos alfa-sustituídos" (Clase Internacional C07d).

CONVENIO: Canadá 11 de julio de 1.968, Número 024.843



de estructura afín.

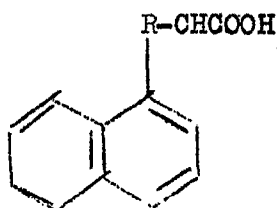
El objeto del presente invento es --
crear un procedimiento mejorado para la preparación
de compuestos de fórmula I y sus mono- y di-sales --
por adición de ácido.

5

De acuerdo con el presente invento se
crea un procedimiento para la preparación de compues
tos de la fórmula general I (tal como se define ante
riormente) y sus mono- y di-sales por adición de áci
do, en que se hace reaccionar N,N-di-(hidrocietil)-
piperazina con un derivado de ácido l-naftilacético
de la fórmula

10

15



(siendo el grupo R tal como se define anteriormente),
siendo el compuesto de fórmula I, obtenido de esta --
manera, convertido, si se desea, en una mono- o di- --
sal por adición de ácido del mismo.

20

25

El procedimiento de acuerdo con el pre
sente invento hace posible utilizar materiales de --
partida generalmente más baratos y más fácilmente --



disponibles. Además, el procedimiento de acuerdo con el presente invento implica un procedimiento particularmente simple.

5 La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas elevadas, preferiblemente a una temperatura entre el punto de fusión de la mezcla de -- reaccionantes y 200° C. El agua que se forma durante la reacción es eliminada, preferiblemente por el lento borboteo de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno,
10 a través de la mezcla. La mezcla de reacción es calentada ventajosamente hasta que ya no se desprende más agua.

Sin embargo, la reacción se puede -- efectuar también en un disolvente de alto punto de --
15 ebullición que forma azeótropo con agua, por ejemplo tolueno o xileno. El agua formada durante la reacción puede ser eliminada entonces por destilación -- azeotrópica de la mezcla de reacción.

Los compuestos producidos de acuerdo --
20 con el invento son sólidos cristalinos incoloros. -- Las bases libres son insolubles en agua y solubles en alcohol y muy moderadamente solubles en agua. Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I en -- virtud de su alta actividad espasmolítica, son los --
25 compuestos en que R representa un grupo alcohilo infe



rior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Las sa
les de compuestos de fórmula I pueden ser formadas --
tratando la base libre con un ácido, por ejemplo un --
hidrácido halogenado tal como ácido clorhídrico o áci
5 do bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, áci
do metansulfónico o ácido metan-disulfónico. Se apre
ciará que cuando R es distinto de hidrógeno, los com
puestos poseen átomos de carbono asimétricos y pueden
existir en formas ópticamente activas o racémicas. --
10 En dichos compuestos, están presentes dos átomos de --
carbono asimétricos y los compuestos pueden estar tam
bién en la forma meso. Particularmente preferidos --
por su actividad espasmolítica son las bases libres --
y las sales por adición de ácido en que R representa
15 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

Las composiciones de acuerdo con el in
vento pueden estar adaptadas para administración --
oral, rectal o parenteral, ventajosamente en la forma
de unidades de dosificación, estando adaptada cada --
20 unidad de dosificación para suministrar una única do
sis de ingrediente activo. Las unidades de dosifica
ción de las composiciones de acuerdo con el invento --
pueden adoptar por ejemplo la forma de tabletas, gra
geas, cápsulas, supositorios o ampollas. Otras for--
25 mas convenientes de composiciones de acuerdo con el --



invento incluyen suspensiones, jarabes, etc. Los vehí-
culos o excipientes farmacéuticos en las composicio-
nes pueden ser por ejemplo los convencionales en la -
técnica, por ejemplo excipientes para tabletas, gela-
5 tina para cápsulas, bases de supositorio, agua, acci-
tes comestibles, agentes saporificantes, edulcoran-
tes, productores de olor, de suspensión, de disper-
sión o espesadores, y similares.

Las bases libres de fórmula I y sus sa-
10 les por adición de ácido están presentes preferible-
mente en los preparados de unidad de dosificación en
cantidades de 1 a 200 mg, ventajosamente de 10 a 100
mg por unidad de dosificación.

Las bases libres de fórmula I son inso-
15 lubles en agua mientras que sus sales por adición de
ácidos, tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfa-
to y sales por adición de ácido fosfórico, son solo -
muy moderadamente solubles en agua rindiendo solucio-
nes acuosas con bajo pH, por ejemplo de 2 a 3. Esto
20 es desventajoso cuando se han de preparar composicio-
nes farmacéuticas en la forma, por ejemplo, de solu-
ciones inyectables. Una forma ventajosa de composi-
ciones de acuerdo con el invento, por lo tanto, con-
tiene también un agente solubilizador (o favorecedor
25 de la solubilidad). Dichas composiciones de acuerdo



diol, 3-(2-metoxi-4-propionilfenoxi)-1,2-propanodiol,
3-(2-metil-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol y 3-(2
-cloro-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol. Los --
3-(fenoxi acil-sustituído)-1,2-propanodiolos están --
5 descritos en la memoria de patente británica número --
1.001.4797. Compuestos particularmente útiles de es-
ta clase son 3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propanodiol y 3-
(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol. Solu-
ciones inyectables preparadas de esta manera tienen --
10 en general suficiente estabilidad térmica para resis-
tir la necesaria esterilización, mientras que la dilu-
ción de las soluciones puede dar como resultado la --
precipitación de los compuestos de acuerdo con el in-
vento en una forma insoluble.

15 La utilización de solubilizadores pue-
de dar como resultado, según la naturaleza de los so-
lubilizadores, también un aumento del pH de solucio-
nes inyectables. Así, el diéster de ácido alfa-metil
-1-naftilacético de diclorhidrato de N,N'-di(beta-hi-
20 droxietil)-piperazina tiene una solubilidad de 0,5 %
en peso rindiendo una solución acuosa que tiene un --
pH de aproximadamente 2,5, mientras que la utiliza- --
ción de metamizol como solubilizador hace posible la
preparación de soluciones acuosas que contienen 5 % --
25 en peso del diéster y que tienen un pH de aproxima-



mente 5,5.

5 Soluciones inyectables de acuerdo con el invento que contienen agentes solubilizadores pueden ser preparadas, por ejemplo, por adición de uno o más compuestos de fórmula I (preferiblemente en la forma de sales por adición de ácido, por ejemplo di-
10 clorhidratos) a una solución acuosa que contiene el agente solubilizador. La adición puede efectuarse por ejemplo a la temperatura ambiente con agitación
15 continua. El agente solubilizador es utilizado generalmente en exceso, por ejemplo de 4 a 5 veces el peso del compuesto de fórmula I ó de su sal.

Para la mejor comprensión del invento, se dan los siguientes inventos a título de ilustra-
15 ción solamente.

Ejemplo 1.- 80,09 g de ácido alfa-me
20 til-1-naftilacético y 34,85 g de N,N'-di-(hidroxietyl)-piperazina son calentados con agitación a 150° C y se hace borbotear nitrógeno anhidro a través de la mezcla fundida. Después de calentar durante aproxima-
25 damente 20 horas, ya no se recoge más agua. La mezcla de reacción es enfriada, disuelta en metanol y filtrada utilizando carbón vegetal.

A) La solución obtenida es acidifica



4 da con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro. El diés-
ter de ácido alfa-metil-1-naftilacético de diclohidra-
to de N,N'-di-(hidroxietil)-piperazina precipita en -
forma de un sólido cristalino incoloro, p. de f. 220-
221° C (rendimiento 70%).

10 b) La solución obtenida es acidifica-
da con ácido metansulfónico. El diéster de ácido al-
fa-metil-1-naftilacético de di-metansulfonato de N,N'-
-di-(hidroxietil)-piperazina precipita en forma de un
sólido cristalino incoloro, p. de f. 192-193° C (ren-
dimiento 70%).

Los siguientes ejemplos describen la -
preparación de composiciones farmacéuticas preparadas
a partir del producto del ejemplo 1 anterior.

15

Ejemplo 2.- Tabletadas: Formulación -
para la preparación de 1000 unidades:

20 Diéster de ácido alfa-metil-
l-naftilacético de diclorhi-
drato de N,N'-di-(beta-hidro-
sietil)-piperazina 25 g
Lactosa 150 g
Fécula de maiz 23 g
Estearato de magnesio 2 g

25



Preparación: La sustancia activa, excipientes y la mitad del estearato de magnesio son mezclados íntimamente. La mezcla homogénea es configurada entonces en bolitas o módulos que son granulados. El estearato de magnesio remanente es añadido al granulado y es comprimido a la forma de tabletas convexas que pesan 200 mg. Cada tableta contiene 25 mg de sustancia activa.

Ejemplo 3.- Grageas. Formulación para la preparación de 100 unidades:

Diéster de ácido alfa-metil-1-naftil acético de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi-etil)-piperazina	25 g
Lactosa	100 g
Fécula de maiz	23 g
Estearato de magnesio	2 g
Sacarosa	150 g
Goma arábica, color, agua destilada	c.s.

Preparación. Se preparan tabletas convexas tal como se describe en el ejemplo precedente, que pesan 150 mg. Las tabletas obtenidas son cubiertas entonces con jarabe de sacarosa, goma arábica



y color hasta alcanzar el peso de 300 mg. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5 Ejemplo 4.-- Jarabe: Formulaci3n para la preparaci3n de 1 litro:

	Di3ster de 3cido alfa-metil-1-naftil ac3tico de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi-etil)-piperazina	5 g
10	Goma de tragacanto	5 g
	Monolaurato de polioxi-etilen sorbitano	5 g
	Sabor y color	c.s.
	Jarabe de sacarosa al 50%	c.s. para 1 litro.

15 Preparaci3n: Los ingredientes son disueltos a una temperatura de 40 a 50° C. Despu3s de enfriar, la soluci3n es ajustada al volumen requerido. Cada cucharadita (5 ml) contiene 25 mg de sustancia activa.

20

Ejemplo 5.-- Formulaciones para la preparaci3n de 1000 supositorios:

		<u>A</u>	<u>B</u>
25	Di3ster de 3cido alfa-metil-1-naftil ac3tico de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi-		



etil)-piperazina 25 g 50 g

Manteca de cacao (o glicéridos de ácidos grasos saturados) c.s. para 2 g c.s. para 2 g

5 La sustancia activa bien triturada es incorporada en el excipiente fundido. La mezcla homogénea es cargada en moldes y es dejada enfriar. Cada supositorio contiene 0,050 g y 0,025 g, respectivamente, de sustancia activa.

10

Ejemplo 6. Formulaciones para la preparación de 1000 viales de 1 cm³ de volumen:

Metamizol 500 g

15 Diéster de ácido alfa-metil-1-naftil acético de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi- - etil)-piperazina 25 g

Agua bidestilada c.s. para 1 litro

20

La sustancia activa es añadida, a la temperatura ambiente, a la solución obtenida por disolución del metamizol en aproximadamente 3/4 partes de la cantidad indicada de agua, y la mezcla es agitada hasta que se alcanza completa disolución. La solución así obtenida es completada hasta el volumen re-

25



querido por adición del agua restante y es vertida dentro de viales que después son cerrados herméticamente y esterilizados.

5 Cada vial contiene 25 mg de sustancia activa.

Ejemplo 7.- Formulaciones para la --
preparación de 1000 viales de 3 cm³ de volumen:

10	Metamizol	1250 g
	Diéster de ácido alfa-metil-l-naftil acético de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi- etil)-piperazina	25 g
	Agua bidestilada	c.s. hasta 3 litros

15 Los viales se preparan por un método --
análogo al descrito en el Ejemplo 6.

Cada vial contiene 25 mg de sustancia --
activa.

20 Ejemplo 8.- Formulaciones para la --
preparación de 1000 viales de 1 cm³ de volumen:

		<u>A</u>	<u>B</u>
	Nicotinamida	200 g	200 g
25	Diéster de ácido alfa-metil-l-naftil acético de diclorhidra-		



to de N,N'-di-(beta-hidroxi- etil)-piperazina	25 g	50 g
Agua bidestilada	c.s. hasta	1 litro 1 litro

5

Los viales se preparan a partir de las composiciones A y B respectivamente por un método análogo al descrito en el Ejemplo 6, Cada vial contiene 25 y 50 mg, respectivamente, de sustancia activa.

10

Ejemplo 9.- Formulaciones para la --
preparación de 1000 viales de 2 cm³ de volumen:

Acetamida	300 g
Diéster de ácido alfa-metil-l- naftil acético de diclorhidra- to de N,N'-di-(beta-hidroxi- etil)-piperazina	25 g
Agua bidestilada c.s.	para 2 litros

15

20

Los viales se preparan por un método --
análogo al descrito en el ejemplo 6.

Cada vial contiene 25 mg de sustancia
activa.

25

Ejemplo 10.- Formulaciones para la --
preparación de 1000 viales de 1 cm³ de volumen:



	Diéster de ácido alfa-metil-1-naftil acético de diclorhidrato de N,N'-di-(beta-hidroxi- etil)-piperazina	25 g
5	3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)- -1,2-propano diol	100 g
	N,N'-di-(beta-hidroxi- etil)-piperazina	5 g
	Agua bidestilada	c.s. para 1 litro

10 La sustancia activa es añadida a la --
solución obtenida por disolución del 3-(2-metoxi-4-
propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol en aproximadamente
3/4 partes de la cantidad indicada de agua. La mez--
cla es agitada hasta que se alcanza completa disolu--
15 ción y después el pH de la solución es ajustado entre
4 y 5 por adición de la N,N'-di-(beta-hidroxi-
etil)-piperazina. La solución es completada hasta el volumen
requerido con el resto del agua y es vertida en via--
les que a continuación son cerrados herméticamente --
20 y esterilizados.

Ejemplo 11.-- Formulaciones para la --
preparación de 1000 viales de 2 cm³ de volumen:

25 Diéster del ácido alfa-metil-1-naftil
acético de diclorhidrato de N,N'-di

	(beta-hidroxietyl)-piperazina	25 g	
	3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propa no diol	100 g	
	N,N'-di-(beta-hidroxietyl)-pi perazina	5 g	
5	Agua bidestilada c.s.	para	2 litros



Los viales son preparados por un método análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10

15

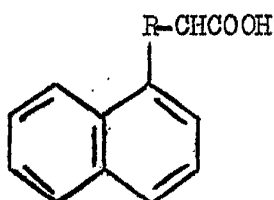
20

25



fórmula

5



II

10

(siendo el grupo R tal como se define anteriormente), -
siendo convertido si se desea el compuesto de fórmula --
I, obtenido de esta manera, en una mono- o di-sal --
por adición de ácido del mismo.

15

2.- Mejoras según la reivindicación 1,
en que se hace reaccionar N,N'-di-(hidroxietil)-piperazina con un compuesto de fórmula II en que R representa un grupo alcohol de cadena recta que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

20

3.- Mejoras según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en que se hace reaccionar N,N'-di(hidroxietil)-piperazina con un compuesto de fórmula -- II en que R representa un grupo metilo o etilo.

25

4.- Mejoras según una cualquiera de -- las reivindicaciones precedentes, en que la reacción se efectúa a una temperatura elevada.



10 10

5.- Mejoras según la reivindicación -
4, en que la reacción se efectúa a una temperatura en-
tre el punto de fusión de la mezcla de reaccionantes y -
200° C.

5 6.- Mejoras según una cualquiera de -
las precedentes reivindicaciones, en que el agua formada
durante la reacción es eliminada por el lento borboteo -
dentro de la mezcla de un gas inerte.

10 7.- Mejoras según la reivindicación -
6, en que el gas inerte es gas nitrógeno.

8.- Mejoras según una cualquiera de -
las reivindicaciones 1 a 4, en que la reacción se efec-
túa en un disolvente de alto punto de ebullición que for-
ma azeótropo con agua.

20 9.- Mejoras según la reivindicación -
8, en que el disolvente de alto punto de ebullición que
forma azeótropo con agua comprende tolueno o xileno.

20 10.- Mejoras según la reivindicación
8, ó la reivindicación 9, en que el agua producida es --
eliminada desde la mezcla de reacción por destilación --
azeotrópica de la mezcla de reacción.

11.- Mejoras según la reivindicación
1, en que un anión de una sal inicialmente formada es --
intercambiado por otro anión.

25 12.- Mejoras según la reivindicación



11, en que el intercambio se efectúa por metátesis o por tratamiento con una resina intercambiadora de iones.

5 13.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de sales por adición de ácido en que una base libre inicialmente formada es hecha reaccionar con un ácido que posee los aniones requeridos.

10 14.- Mejoras según la reivindicación 1, en que el compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, o sus mono- o di-sales por adición de ácido obtenidas, es tratado con un agente solubilizador (favorecedor de la solubilidad) para aumentar su solubilidad en agua.

15 15.- Mejoras según la reivindicación 14, en que el agente solubilizador es un compuesto que tiene un grupo $-CO-N<$.

16.- Mejoras según la reivindicación 15, en que el agente solubilizador es metamizol.

20 17.- Mejoras según la reivindicación 14, ó la reivindicación 15, en que el agente solubilizador es nicotinamida o acetamida.

18.- Mejoras según la reivindicación 14, en que el agente solubilizador es un compuesto que tiene un grupo $O-CH_2(OH)-CH_2OH$.

25 19.- Mejoras según la reivindicación 14, ó la reivindicación 18, en que el agente solubiliza-



10 111

dor es un 3-(fenoxi sustituido)-1,2-propanodiol.

20.- Mejoras según la reivindicación 19, en que el agente solubilizador es 3-(2-metoxi-fenoxi)-1,2-propanodiol ó 3-(2-metoxi-4-propionil-fenoxi)-1,2-propanodiol.

21.- Mejoras según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 en que el tratamiento con el agente solubilizador se efectúa por adición del compuesto de fórmula I, o su mono- o di-sal por adición de ácido, a una solución acuosa que contiene el agente solubilizador.

22.- Mejoras según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21 en que el compuesto de fórmula I o su mono- o di-sal por adición de ácido es tratado con desde 4 a 50 veces en peso del agente solubilizador.

23.- Mejoras según la reivindicación 1, en que el compuesto de fórmula I es preparado en la forma de su di- o mono-sal por adición de ácido de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, metansulfonato o metandisulfonato.

25

10 JUL



5

24.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL No. 306.519, expedida el 25 de febrero
de 1.968, por: "Un procedimiento para preparar nuevos
ésteres de N,Ndi-(beta-hidroxietil)-piperazina de ácidos
l-naftil-acéticos alfa-sustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitres hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

10 JUL 1969

Madrid,

Por Fedatario
Arte