

373416

373416

11. NOV



SECCION TERCERA
CLASIFICACION N.º C.
CLASE <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -  
 Invención que, por veinte años, se solicita para España y  
 sus Colonias, a favor de la firma CENTRE EUROPEEN DE RE---  
 CHERCHES MAUVERNAY C. E. R. M., Societe Anonyme, de nacio-  
 nalidad francesa, residente en RIOM (Puy de Dôme) (Francia)  
 Route de Marsat, con prioridad de la Patente francesa núm.  
 173.685, de fecha 14 de Noviembre de 1.968, - - - - -

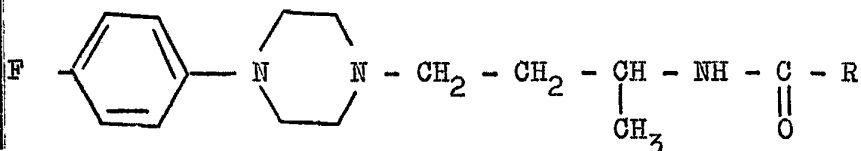
p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS -  
 ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO ".

La presente invención se refiere a una nueva familia de  
 compuestos químicos dotados de una tan destacable actividad  
 anti-histamínica que conduce a proponerlos como medicamen-  
 tos anti-alérgicos en medicina humana. Esta nueva familia



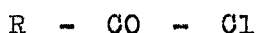
5 es la definida por la fórmula general:



10 en la que R representa un radical de carácter aromático, principalmente el fenilo sustituido en parte por un halógeno como el flúor o el cloro o, más ventajosamente, un heterocíclico tal como el furilo y el piridilo.

15 La síntesis de estos compuestos se efectúa, según la invención, por una reacción en cuatro etapas que permite su obtención siempre metilados en alfa del nitrógeno amídico.

20 En una primera etapa, se hace reaccionar la 1-(4-fluoro)fenil piperacina sobre trioximetileno; después, en una segunda etapa, se hace reaccionar el producto obtenido con hidroxilamina; seguidamente, en una tercera etapa, se reduce la oxima obtenida por el hidruro de litio y de aluminio y finalmente, en una cuarta etapa, se hace reaccionar la amina obtenida con el cloruro de ácido de fórmula:

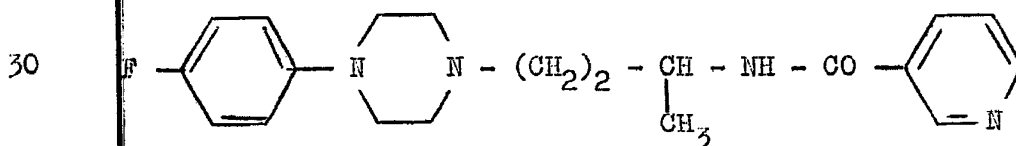


en la cual R tiene la significación precedente.

25 En el ejemplo 1 que exponemos a continuación, se ilustra con detalle el procedimiento de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de la 1-(4-fluoro)fenil 4-[3-(3-piridoil)amino]butil piperacina.



1ª FASE.

Reacción de la 1-(4-fluoro)fenilpiperacina con el trioxi

373416



metileno.

35 A 217.5 g (1 M) de diclorhidrato de 1-(4-fluoro) fenil piperacina en 400 ml de etanol a 96º, se vuelven a añadir 10 ml de ácido clorhídrico concentrado (10 N) y después -  
240 ml de acetona. Seguidamente, se añaden 50 g de trioxi-  
metileno en polvo y se lleva lentamente hasta ebullición,  
que se mantiene durante una hora. Se introducen todavía -  
40 60 g de trioximetileno y se lleva de nuevo a ebullición du-  
rante 6 horas.

Se deja enfriar y se filtra el precipitado formado, que se lava con acetona y se recristaliza en etanol a 96º.

45 Se libera la base de su sal pasando el producto por una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

El precipitado así obtenido se recristaliza en éter de petróleo para obtener 160 g de producto:

$$F = 46\% \quad R^{dt} = 64\%$$

2ª FASE.

50 Preparación de la oxima.

A 128 g (0.5 M) de amino-cetona obtenida en la fase anterior, en 100 ml de etanol y 40 ml de agua, se añaden -  
45.5 g (0.65 M) de clorhidrato de hidroxilamina. Se deja -  
reaccionar 15 minutos a la temperatura ambiente y se lleva  
55 una media hora a ebullición. Se destila la mitad del sol-  
vente y se deja cristalizar en frío. Después, se recrista-  
liza en etanol a 96º y se obtienen 117 g de producto:

$$F = 170\% \quad R^{dt} = 77\%$$

3ª FASE.

60 Reducción de la oxima en amina.

A 17 g (0.45 M) de hidruro de aluminio y de litio en -  
suspensión en 400 ml de éter anhidro, se añaden por partes  
93 g (0.35 M) de oxima preparada en la fase anterior, bajo

373416



65 forma de base. A continuación, se lleva a ebullición duran-  
te 15 horas.

Con las precauciones habituales, se añaden lentamente -  
10 ml de acetato de etilo y, después, 50 ml de sosa diluí-  
da. Se separa la fase orgánica, se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhi-  
dro, se destila el solvente y se rectifica bajo vacío para  
70 obtener 51 g de un aceite espeso:

$$E_2 = 142^\circ - 143^\circ C \quad R^{dt} = 58 \%$$

4ª FASE.

Introducción del grupo -COR

75 A una solución de 25.2 g (0.1 M) de la amina obtenida -  
anteriormente en 100 ml de cloroformo anhidro, se añaden -  
10 ml de trietilamina y se enfría a 2º - 3º C. Manteniendo  
esta temperatura y bajo buena agitación, se añaden 17 g -  
(0.12 M) de cloruro de ácido nicotínico.

Después de evaporación del solvente se lava con agua. -  
80 El producto se toma en masa. Después, recristalización en  
el acetato de etilo y se obtiene un punto de fusión cons-  
tante de F = 131º C.

$$N \% \text{ calc.} = 15.75 \quad N \% \text{ hallado} = 15.60$$

Para obtener una sal hidrosoluble, se prepara el tri-  
85 clorhidrato tratando una solución del producto en etanol -  
absoluto por medio de HCl gaseoso seco.

Después de recristalización en etanol a 96º, se obtie-  
nen 20 g de producto:

$$F = 160^\circ C \quad R^{dt} = 57 \%$$

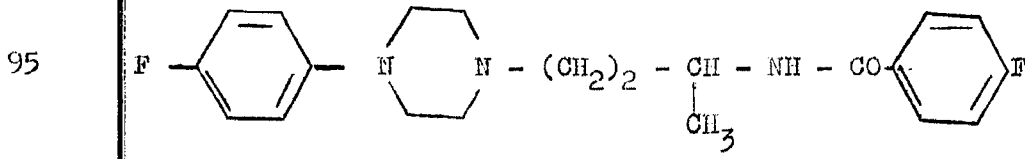
90 Por un proceso parecido, se pueden obtener los produc-  
tos de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 2

=====

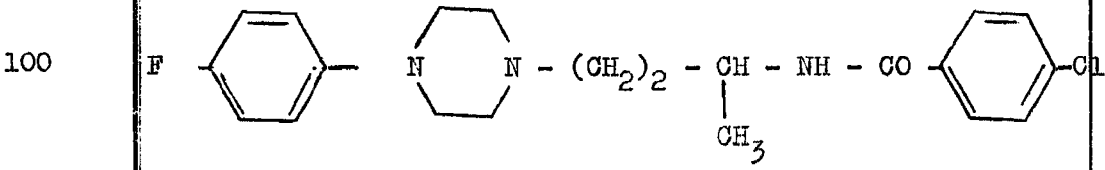
1-(4-fluoro)fenil 4 [3-(4-fluoro fenil)-amino] butil pi  
peracina (F = 121º C), de fórmula:

373416



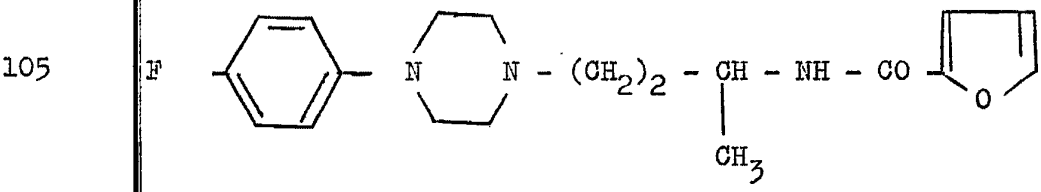
EJEMPLO 3  
=====

1-(4-fluoro)fenil-4-[3-(4-clorofenil)-amino] butil piperacina (F = 140º C), de fórmula:



EJEMPLO 4  
=====

1-(4-fluoro)fenil 4-[3 furilo amino] butil piperacina (F = 119º C), de fórmula:



110 que serán designados a continuación como Compuestos nº 2, nº 3 y nº 4, siendo el Compuesto nº 1 el que es objeto del Ejemplo 1.

Los productos obtenidos por el procedimiento de la invención han sido sometidos a las siguientes pruebas farmacodinámicas:

I - TOXICIDAD AGUDA

115 Ha sido buscada sobre ratones por vía oral e intravenosa. La DL 50, calculada según el método de B. BEHRENS y C. KARBNER [Arch. F. Esp. Path. Pharm. 177 : 379 (1.935)], está expresado en mg/kg.

II - ACCION ESPASMOLITICA : estudiada sobre ileon de coba-

373416



120

ya.

De una cobaya muerta por sangría, se separa el ileón. -  
Un fragmento de 2 a 3 centímetros de longitud se sitúa en  
una cubeta que contiene una solución de Tyrode mantenida -  
a 30° C y oxigenada.

125

El ileon se estira sobre el soporte del fondo de la cu-  
beta y la palanca registradora.

El registro se hace sobre un cilindro untado con negro  
de humo.

130

Se determina la concentración de producto necesario pa-  
ra disminuir o abolir la contracción provocada por:

$2 \cdot 10^{-5}$  g./l. de histamina

$1 \cdot 10^{-5}$  g./l. de bradidinina.

### III - ACCION ANTI-HISTAMINICA

135

Esta ha sido buscada por el estudio del antagonismo vis  
a vis de un agente broncoconstrictor: la histamina.

140

El espasmo se provoca sobre la cobaya por aerosol de -  
histamina (solución al 3 % en una solución de glicerina al  
20 %). Por cada animal, es anotado el tiempo de aparición  
de la crisis aguda de disnea. Después de 24 horas, los ani-  
males son sometidos a una segunda exposición al aerosol y,  
45 minutos después, a tratamiento por la sustancia que se  
estudia, anotándose igualmente el tiempo de la aparición -  
de la crisis aguda de disnea.

145

La protección aportada por la sustancia comprobada se -  
juzga por el aumento de la duración de exposición al aero-  
sol broncoconstrictor. Un aumento de más de 10 minutos con  
respecto al tiempo testigo se considera como una protección  
total. Los productos a estudiar fueron administrados por -  
vía oral y por vía intra-venosa.

150

### IV - ACCION ANTI-TUSIVA.

-7- 373416



Comprobada por el método de DOMENJOZ R. [Arch. Exp. Pathol. v. Pharmacol. 215 : 19 (1.952)].

V - SEDACION GENERAL : ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO GENERAL.

155 Ha sido determinada por:

- El estudio de la motilidad espontánea (prueba del "Open field"), según el protocolo siguiente:

160 Los animales, de sexo masculino y de un peso comprendido entre los 17 y los 20 gramos, se agrupan por lotes de diez y reciben, por intubación esofágica y después de dos horas de ayuno, el producto a estudiar (animales tratados) o una cantidad equivalente del solvente utilizado (animales testigos).

165 Una hora después de la administración del producto o del solvente, los animales se depositan por grupos de dos en un corredor circular que está barrido por seis haces radiales de luz infra-roja, equidistantes y centrado cada uno sobre una célula foto-eléctrica. Cada interrupción de un haz provocada por el paso de un animal, se registra sobre un contador. El número de interrupciones producido por los desplazamientos de los dos animales, se toma al cabo de diez minutos. Los resultados obtenidos con los animales tratados se expresan bajo la forma de porcentaje de aumento o de disminución con respecto a los obtenidos con los animales testigos.

175 - El estudio de la potencialización de una dosis inactiva de barbitúrico, según el protocolo siguiente:

180 En primer lugar, sobre lotes de diez ratones machos de un peso medio de 23 gramos puestos en ayuno dos horas antes, se busca la dosis máxima de mebubarbital que, inyectada por vía intra-peritoneal, no provoca la pérdida de

-8-373416



"righting-reflex" en los citados animales.

185 En segundo lugar y agrupados en lotes de diez, los animales reciben, 30 minutos después de la administración individual del producto a estudiar, la dosis de mebubarbital determinada anteriormente. Después, se anota el número de ratones que duermen más de 15 minutos.

VI - ACTIVIDAD ANALGESICA

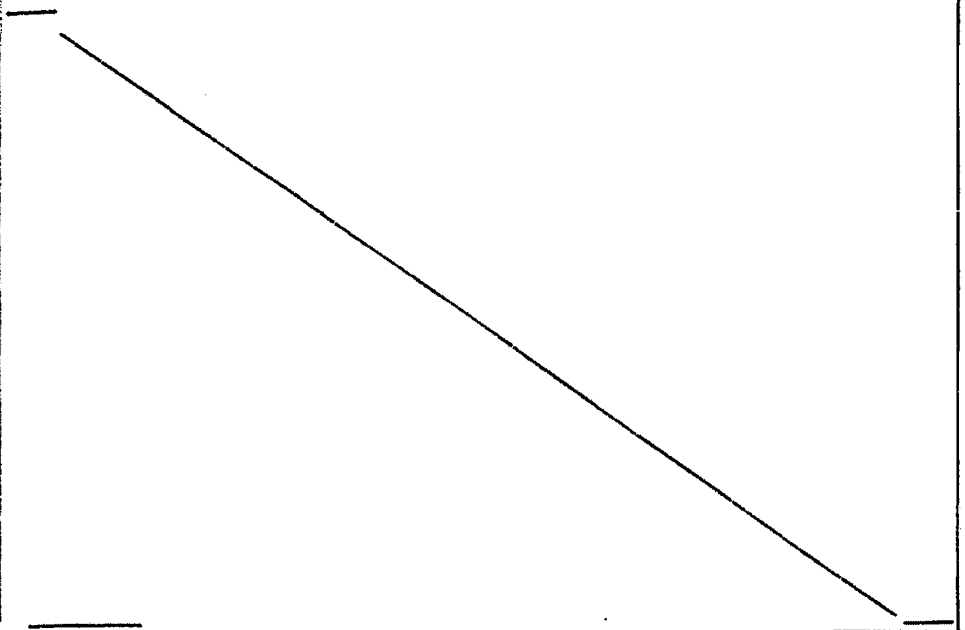
Ha sido demostrada por dos métodos:

- 190 - Estímulo térmico: método de EDDY N.B. and LEIMBACH D.J. Pharmacol. Exp. Ther., 107 : 385 - 393 (1.953).  
- Estímulo químico: método de KOSTER modificado por WITKIN KOSTER R., ANDERSON M. and DE BEER E.J., Fed. Proc., 18: 412 (1.959) - WITKIN L.B., HUEBNER C.F., GALDI F., O'KEEFE  
195 E., SPITALIETTA P. and PLUMMER A.J. J. Pharmacol. Exp. Ther 133: 400 - 408 (1.961).

VII - ACCION ANTI-INFLAMATORIA

Ha sido buscada por el método de WILHEIME G. DOMENJOZ R. Arzneimittel Forsch., I : 151 (1.951).

200 Los resultados farmaco\_dinámicos obtenidos se resumen en la siguiente tabla:





ACCIÓN	PRUEBA	VIA	COMPUESTO NUM.		
			1	2	3
Toxicidad aguda DL 50 (mg/kg)		I.V.	145		
		P.O.	890	# 1 000	# 700
225 Espasmolítica E.D. 50 (g/l)	Anti-histamina		$5,5 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-5}$
	Anti bradiginina		$5 \cdot 10^{-2}$	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$7 \cdot 10^{-3}$
Anti-histaminica E.D. 50 (mg/kg)		I.V.	0,050		
		P.O.	0,4	0,7	1,8
230 Anti-tusiva E.D. 50 (mg/kg)		I.D.	# 10	R.A.S. a 10	R.A.S. a 10
235 Sedación general Acción - sobre el sistema nervioso central E.D. 50 (mg/kg)	Motilidad	P.O.	18	12	5
	Potencialización de los barbituricos.	P.O.	50	40	34
Analgesica E.D. 50 (mg/kg)	Estímulo térmico	P.O.	30	25	20
	Estímulo químico	P.O.	5	5	7
240 Anti-inflamatoria - 62,5 mg/kg	% máximo de inhibición	P.O.	54,5		
	Valor - planimétrico		257		

INDICACIONES TERAPEUTICAS

- 245
- Dermatitis pruriginosas.
  - Afecciones respiratorias alérgicas (tos, rinorrea, etc)
  - Síndrome neurofísico : agitación.
  - Afección digestiva.

373416



FORMAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS TERAPEUTICAS

250

Estos productos pueden ser administrados:

- Por vía oral, bajo forma de comprimidos, gélulas, cápsulas, granulado soluble, gotas, jarabe.

- Por vía rectal; bajo forma de supositorios o cápsulas rectales.

255

- Por vía inyectable; bajo forma de frascos de polvo liofilizado o ampollas, asociados a los excipientes habitualmente utilizados en este tipo de preparaciones.

Las dosis utilizadas están resumidas en la tabla siguiente:

260

VIAS DE ADMINISTRACION	DOSIS UNITARIAS	DOSIS PREFERENTES
Oral	2,5 a 20 mg	10 mg
Rectal	5 a 40 mg	20 mg
Inyectable	5 a 15 mg	10 mg

265

las propiedades y aplicaciones del Compuesto nº 4 son similares.

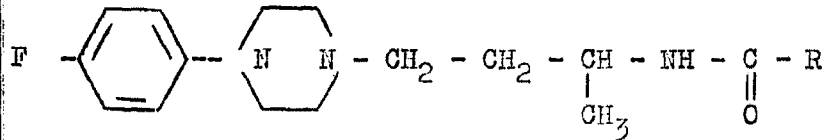
N O T A

270

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa núm. 173.685, de fecha 14 de Noviembre de 1.968, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

275

1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO", comprendidos en la fórmula general:



280 en la que R representa un radical de caracter aromático, principalmente el fenilo sustituido en parte por un halógeno como el flúor o el cloro o, más ventajosamente, un radical heterocíclico como el furilo o el piridilo, caracterizado porque, en una primera fase, se hace reaccionar la 1-(4-fluoro) fenil piperacina sobre el trioximetileno; después, en una segunda fase, se hace reaccionar el producto obtenido con hidroxilamina; seguidamente, en una tercera fase, se reduce la oxima obtenida por el hidruro de litio y de aluminio; y, finalmente, en una cuarta fase, se hace reaccionar la amina obtenida con un cloruro de ácido de fórmula RCOCl, en la que R representa el radical aromático elegido.

285 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO", según la reivindicación 1a, caracterizado porque, en la 1a fase, se dispone de diclorhidrato de 1-(4-fluoro) fenil piperacina en una determinada cantidad de etanol a 96º y se añaden ácido clorhídrico concentrado y, después, acetona y trioximetileno en polvo, llevando lentamente a ebullición que se mantiene durante una hora, seguidamente se añade de nuevo trioximetileno y se lleva a ebullición durante seis horas, se deja enfriar y se filtra para extraer el precipitado formado, que se lava con acetona y se recrystaliza en etanol a 96º, se libera la base de su sal pasando el producto por una solución acuosa de bicarbonato de sodio y, finalmente, se recrystaliza en éter de petróleo.

305 3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"



310 según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por-  
que, en una segunda fase, se prepara la oxima mezclando la  
amino-cetona obtenida en la primera fase con etanol y agua  
y se le añade clorhidrato de hidroxilamina, se deja reac-  
cionar durante quince minutos a la temperatura ambiente y  
se lleva una media hora a ebullición; se destila la mitad  
del solvente y se deja cristalizar en frío para, finalmen-  
te, recrystalizar en etanol a 96º.

315 4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICA-  
MENOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"  
según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por-  
que, en una tercera fase, se reduce la oxima en amina to-  
mando la citada oxima en forma de base y añadiéndola a hi-  
druro de aluminio y de litio en suspensión en éter anhidro  
y se lleva a ebullición durante quince horas; después, se  
añaden lentamente acetato de etilo y sosa diluida, se sepa-  
ra la fase orgánica, se seca sobre  $SO_4Na_2$  anhidro, se des-  
tilla el solvente y se rectifica bajo vacío para obtener un  
aceite espeso.

325 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICA-  
MENOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"  
según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque  
330 la introducción del grupo -COR se realiza en una cuarta fa-  
se añadiendo trietilamina a una solución de la amina obteni-  
da en la fase tercera en cloroformo anhidro y se deja en-  
friar a 2º - 3º C y, manteniendo esta temperatura y bajo -  
buena agitación, se añade cloruro de ácido nicotínico; des-  
pués de evaporación del solvente se lava con agua, se toma en  
335 masa se recrystaliza en acetato de etilo y se obtiene un -  
punto de fusión constante de F = 131º C.

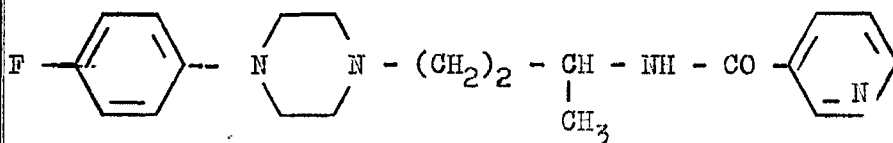
6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICA-



MENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"

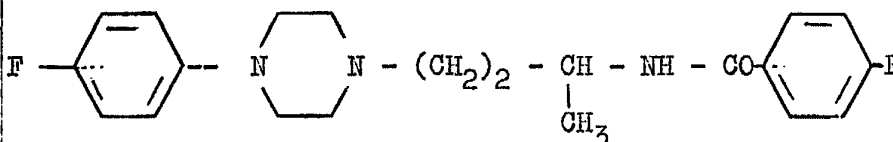
340

según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por--  
que para obtener una sal hidrosoluble, se prepara el tri--  
clorhidrato tratando una solución del producto de la cuar--  
ta fase en etanol absoluto por medio de HCl gaseoso seco y  
después se recristaliza en etanol a 96º para obtener el --  
345 formulado final 1-(4-fluoro)fenil 4 [3(3-piridoil)amino]  
butil piperacina, de fórmula:



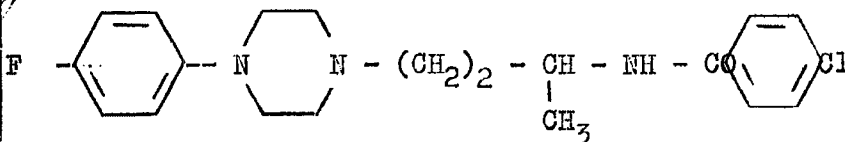
350

7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICA--  
MENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"  
según las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado porque,  
con él, se obtiene el formulado final 1-(4-fluoro)fenil --  
4 [3-(4 fluoro fenil)-amino] butil piperacina, (F = 1219C)  
355 de fórmula:



360

8a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICA--  
MENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"  
según las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado porque,  
con él, se obtiene el formulado final 1-(4-fluoro)fenil-4  
[3-(4-clorofenil)-amino] butil piperacina, (F = 140º C),  
365 de fórmula:



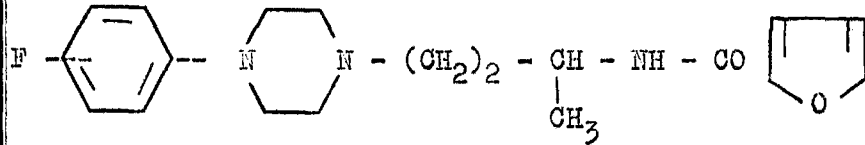
373416



9a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO"

según las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado porque, con él, se obtiene el formulado final 1-(4-fluoro)fenil 4-(3 furilo amino) butil piperacina, (F = 119º C), de fórmula:

370



375

10a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, - - - - -

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTI-HISTAMINICOS DE USO TERAPEUTICO ANTI-ALERGICO "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de catorce páginas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB 1972

P.A.,

*[Handwritten signature or scribble in the bottom left corner]*