

376507



P-44.007

Serial N° 799.508

376507

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA	
REG. CACIC. I. P. C.	
607	A61
d	k

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América.

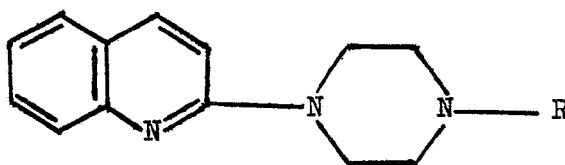
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTI-DEPRESIVA A BASE DE DERIVADOS DE PIPERAZINA Y QUINOLEINA".-

(Clase Internacional C07d)

14 MAR



Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir un efecto antidepresivo en un organismo. Más particularmente, esta invención se refiere a un procedimiento para producir un efecto antidepresivo en un animal de sangre caliente, por administración a dicho animal de una cantidad antidepresiva efectiva de un compuesto de la fórmula:



en la que R es H ó  $\text{CH}_3$ , o bien sales del mismo de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere también a una nueva composición que comprende el compuesto y un vehículo farmacéutico, para ser empleada en la curación de estados depresivos.

Aunque no es nuevo el tratamiento de estados depresivos con preparaciones medicinales, sólo en los últimos años se ha puesto especial atención en el desarrollo de medicamentos para aliviar este estado de modo efectivo. Se ha comprobado que son efectivos varios medicamentos para curar los estados depresivos por medio de una variedad de acciones, tales como la estimulación del sistema nervioso central o por medio de un efecto supresor. Entre los medicamentos utilizados comúnmente se encuentran los inhibidores de la monoamino oxidasa, tales como la iproniazida, nialamida; los compuestos tricíclicos, tales como imipramina, amitriptilina; y los compuestos similares

10.3.70.

376507



14076

a la anfetamina, tales como el sulfato de anfetamina, metanfetamina y metilfenidato. Estos medicamentos son efectivos para tratar la depresión endógena, y pueden ser útiles para tratar la fase depresiva de ciertos tipos de esquizofrenia.

5

Aunque las composiciones conocidas son efectivas para producir una actividad antidepresiva, todas adolecen de ciertas desventajas indudables. Así, se han dado casos de intoxicación hepática, incluyendo la ictericia, en asociación con el empleo de los inhibidores de la monoamino oxidasa; se observan con frecuencia efectos secundarios del tipo de la atropina con los compuestos tricíclicos, y una limitación principal de las anfetaminas es la excesiva estimulación del sistema nervioso central.

10

Se ha dicho que la depresión varía tanto como el dolor, y, como el dolor, es uno de los padecimientos humanos más frecuentes. Desgraciadamente, a pesar de los muchos intentos para clasificar las enfermedades depresivas, aún no se ha ideado ninguna clasificación satisfactoria. Con tal dificultad en la identificación de la causa, el lugar y modo de acción de un medicamento antedepresivo es igualmente difícil de identificar.

15

20

Por tanto, es un objeto de esta invención proporcionar un nuevo procedimiento para producir un efecto antidepresivo en un organismo.

25

Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para producir un efecto antidepresivo, empleando un nuevo ingrediente activo que no muestra las desventajas que acompañan a las composiciones antidepresivas conocidas.

30

10.3.70.

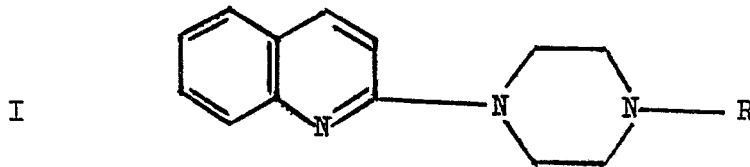
376507

14 M 

Un objeto más de esta invención es proporcionar una nueva medicación que comprende el ingrediente activo y un vehículo farmacéutico para el mismo.

5 La invención es realizada en un nuevo procedimiento para producir un efecto antidepresivo en un organismo, administrando a tal organismo una cantidad antidepresiva efectiva de un compuesto de la fórmula estructural I:

10



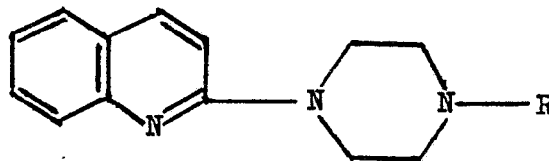
15 en la que R es un miembro seleccionado del grupo que consta de H y CH<sub>3</sub>, o bien sales del mismo por adición de ácidos, no tóxicas y farmacológicamente aceptables.

20 La invención se refiere también a una nueva composición de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, o sal del mismo por adición de ácido y no tóxica y farmacológicamente aceptable, y un vehículo farmacéutico para el mismo.

25 El ingrediente activo del medicamento utilizado en el nuevo procedimiento de la invención es seleccionado del grupo que tiene la fórmula estructural:

30

10.3.70.



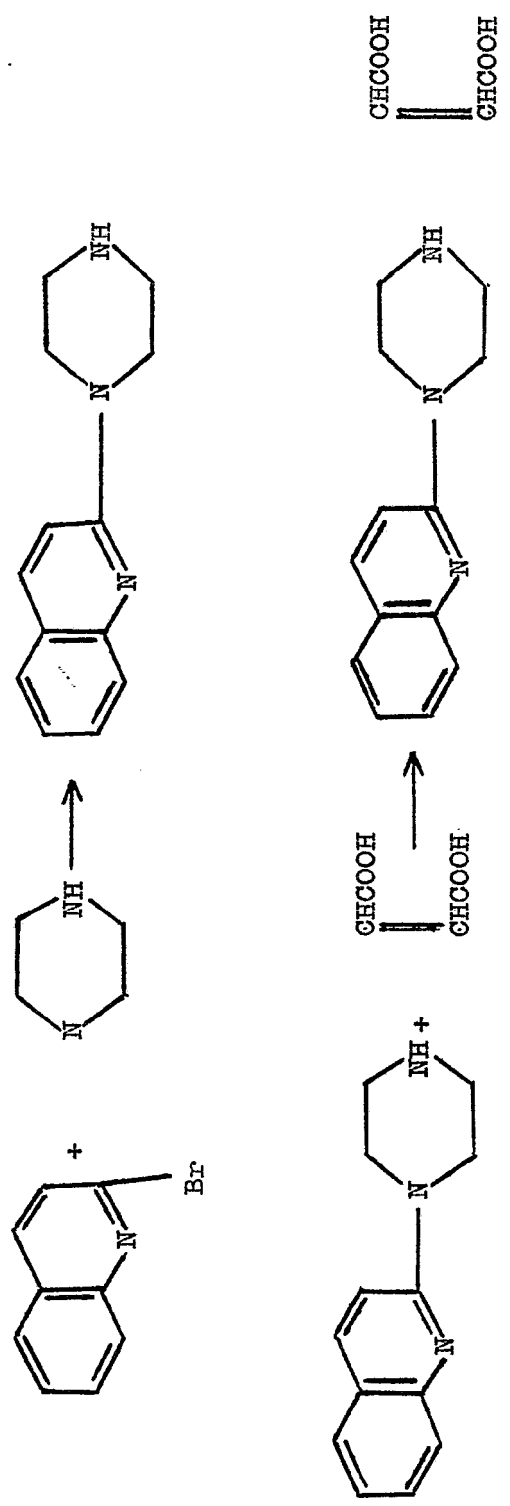
14 MAR 1950



en la que R es H ó  $\text{CH}_3$ , y sales del mismo por adición de ácido, no tóxicas y farmacológicamente aceptables. Puede prepararse convenientemente una base libre formada con es 5  
tos compuestos haciendo reaccionar una 2-haloquinoleína con piperazina o metilpiperazina, en presencia de un disolvente adecuado. Las sales de adición de ácidos son pre 10  
paradas después fácilmente a partir de la base libre, empleando procedimientos conocidos. Estas reacciones pueden ser ilustradas por medio de las ecuaciones siguientes, en las que la 2-haloquinoleína es la 2-bromoquinoleína y el ácido utilizado para la formación de la sal es el ácido maleico, lo que determina la formación de maleato de 1-(2-quinoleil)piperazina, como sigue:

10.3.70.

376507



10.3.70.

376507



Aunque en esta ecuación general ha sido empleada la 2-bromoquinoleína, pueden emplearse de modo similar, con resultados igualmente deseables, otras 2-haloquinoleínas, tal como la 2-cloroquinoleína.

5 El ingrediente activo empleado en el nuevo procedimiento de esta invención puede estar en forma de la base libre, y preferiblemente está en forma de sal de adición de ácido del mismo no tóxica y farmacológicamente aceptable. Estas sales de adición de ácidos pueden ser preparadas a partir de ácidos minerales, tales como halogenoácidos o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos tales como el ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico y otros ácidos similares. En los ejemplos detallados posteriores se presentan otros ejemplos de la preparación de estas sales.

15 Pueden prepararse medicaciones para su empleo en el nuevo procedimiento de esta invención que incluyen, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos de la fórmula I. Estas medicaciones pueden ser preparadas convenientemente combinando el ingrediente activo con un vehículo farmacéutico que tiene componentes de entre cargas, vehículos, diluyentes, excipientes y similares, empleados en general en las formulaciones farmacéuticas. Pueden prepararse medicamentos en estado sólido, tales como comprimidos o cápsulas, o en estado líquido, como suspensiones o disoluciones. También pueden prepararse formas similares de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral, intramuscular, subcutánea, intravenosa, u otras vías convenientes. El vehículo farmacéutico puede comprender también diluyentes comunes o

30  
10.3.70.



14 MA

auxiliares de formación de comprimidos, tales como celu-  
losa en polvo, almidón de maíz, estearato de magnesio,  
sulfato de calcio, talco y otros, empleados según las  
prácticas farmacéuticas aceptadas de fabricación. En un  
5 medicamento pueden variarse las dosis unitarias (un peso  
determinado, tal como mg. ó g.) de ingrediente activo, de  
modo que haya presente una proporción adecuada para pro-  
porcionar la dosis terapéutica deseada, que produce un  
efecto terapéutico particular, sin efectos secundarios  
10 no deseados. Para la administración oral del medicamento  
se emplean ventajosamente dosis unitarias de entre aproxi-  
madamente 1 y 10 mg. por cápsula. Se preparan ventajosa-  
mente ampollas que contienen una preparación estéril para  
su administración parenteral, con una dosis unitaria de  
15 aproximadamente 10 mg. por ampolla.

La dosis terapéutica, administrada empleando  
las dosis unitarias descritas anteriormente, dependen del  
estado depresivo del paciente. La depresión tiende a ser  
de naturaleza cíclica y de intensidad variable. Por tanto,  
20 la dosis terapéutica ha de ser individualizada según la  
necesidad de cada paciente. Es beneficioso considerar las  
dosis diarias iniciales comprendidas entre aproximadamen-  
te 3 y 60 mg. como seguras e indicativas de una dosis te-  
rapéutica requerida.

25 La invención será comprendida mejor por refe-  
rencia a los ejemplos siguientes, que se dan como ilustra-  
ciones, y no han de considerarse como limitaciones de la  
invención, que está expuesta adecuadamente en las reivin-  
dicaciones anexas. Estos ejemplos se dividen en dos gru-  
pos generales, los primeros referentes a la preparación  
30

10.3.70.

14 MAR



de los ingredientes activos, y los segundos a la aplicación farmacológica relacionada con el procedimiento de esta invención.

EJEMPLO I

5 1-(2-quinoleil)piperazina

Una mezcla de 2-cloroquinoleína (477 g., 2,92 moles), piperazina (503 g., 5,83 moles) y 750 ml. de tolueno, fue agitada y calentada bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo, y se añadieron 750 ml. de agua, con agitación. Después, la mezcla fue acidulada con ácido clorhídrico concentrado. La 1,4-bis-(2-quinoleil)piperazina insoluble fue separada filtrando la mezcla ligeramente caliente a través de "Celite". El filtrado fue diluído con 2 litros de agua, que disolvió la mayor parte del sólido que se había separado. Fue separada la capa de tolueno, y la parte acuosa fue sometida a extracción con un poco de éter. La mezcla acuosa fue tratada después con carbón vegetal decolorante, y filtrada a través de "Celite". La disolución se hizo alcalina con hidróxido de sodio. La base libre sólida fue recogida sobre un filtro y lavada con agua. El material crudo fue disuelto en aproximadamente 1 litro de etanol, y la disolución fue clarificada con carbón vegetal. Después, la mezcla fue diluída con 2 litros de agua. Fueron recogidos los cristales blancos que se separaron por enfriamiento, y lavados con agua y secados en una estufa a 65,6°C. La 1-(2-quinoleil)piperazina (437 g., 70,2%) fundía a 81 - 83°C.

Anál. Calc. para  $C_{13}H_{15}N_3$ : N(básico) 13,14; N(total) 19,70.

Encontrado : N (básico) 12,93; N (total) 19,72

30  
10.3.70.

376507

14



EJEMPLO 2

Maleato de 1-(2-quinoleil)piperazina.

La base libre fue disuelta en 4200 ml. de 2-propanol caliente, y se añadió, de una vez y con agitación, una disolución de ácido maleico (239 g., 2,06 moles) en 1500 ml. de 2-propanol caliente. La agitación fue continuada mientras la mezcla era enfriada en un baño de hielo. Después fue recogida la sal, lavada con 2-propanol y secada en una estufa a 65,6°C. La cantidad de maleato de 1-(2-quinoleil)piperazina era de 650 g. (95,8 por ciento con respecto a la base libre) y fundía a 174-175°C.

Anál. Calc. para  $C_{17}H_{19}N_3O_4$ : N(básico) 8,51;  
N(total) 12,76; E. N. 164,7

Encontrado: N(básico) 8,50; N(total) 12,70;  
E. N. 165,3

EJEMPLO 3

2-(4-metil-1-piperazinil)quinoleína

Una mezcla de 2-cloroquinoleína (81,8 g., 0,5 moles), 1-metilpiperazina (100,2 g., 1 mol) y 100 ml. de tolueno, fue calentada hasta ebullición. Se estableció una reacción exotérmica, pero fue necesario aplicar calor adicional para mantener una ebullición vigorosa. Pasados aproximadamente 30 minutos finalizó la reacción espontánea, y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 2 horas más. Se separó un material siruposo oscuro.

La mezcla fue agitada y enfriada, y durante esta operación se añadieron 300 ml. de agua que contenían 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Una pequeña cantidad de material sólido insoluble fue separado por filtración y lavado con éter y agua. La parte acuosa del fil

30  
10.3.70.

376507



trado y los líquidos de lavado fue separada y clarificada con carbón vegetal. Al filtrado se añadió un exceso de di solución acuosa saturada de hidróxido de sodio. La base libre fue recogida, lavada con agua y secada a 50°C. El producto crudo (104,5 g., 95%) fundía a 110-111°C.

La base libre cruda fue disuelta en etanol ca-  
liente, y la disolución fue clarificada con carbón vege-  
tal. El filtrado y los líquidos de lavado fueron concen-  
trados por evaporación, y diluidos con agua caliente, has-  
ta aparición de turbidez incipiente. Los cristales que se  
formaron por enfriamiento y rascado fueron recogidos, lava-  
dos con agua y secados a 100°C. La base libre de color  
crema (102 g., 90%) fundía a 111-112°C.

Anál. Calc. para  $C_{14}H_{17}N_3$ : N(básico) 6,16  
Encontrado : N(básico) 6,08

EJEMPLO 4

Maleato de 2-(4-metil-1-piperazinil)quinoleína.

101,0 g. (0,445 moles) de 2-(4-metil-1-pipera-  
zinil)quinoleína en 300 ml. de 2-propanol caliente fueron  
tratados con una disolución de ácido maleico (53,6 g.,  
0,46 moles) en 200 ml. de 2-propanol caliente. Inmediata-  
mente comenzaron a formarse cristales. Después de enfriar  
se en un baño de hielo, los cristales fueron recogidos,  
lavados con acetato de etilo y secados a 100°C. La sal  
cruda (146,0 g., p. de f. 160-161°C) fue disuelta en apro-  
ximadamente 2 litros de 2-propanol hirviendo. La disolu-  
ción fue concentrada por evaporación hasta que comenzaron  
a formarse cristales. La mezcla fue enfriada y la sal re-  
cogida. Los cristales se lavaron con acetato de etilo y  
se secaron a 100°C. La cantidad de producto fue de 141,5

30  
10.3.70.

376507

14 MAR 1970

g. (93%).

Anál. Calc. para  $C_{14}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4$ : N(básico) 8,16;  
N(total), 12,24; E. N. 171,7.

Encontrado: N(básico) 8,14; N(total) 12,32;  
E. N. 173,3.

5

EJEMPLO 5

La actividad antidepresiva del ingrediente ac-  
 tivo del medicamento empleado en el nuevo procedimiento  
 de esta invención fue evaluada por su capacidad para opo-  
 nerse al efecto ptótico de la reserpina en ratones. El en-  
 sayo fue efectuado sustancialmente como describieron Chen  
 y Bohner, J. Pharmac. Esp. Ther. 131:179, 1961. Se selec-  
 cionó al azar un grupo de ratones, a partir de un grupo  
 mayor, que pesaban entre aproximadamente 22 y 35 gramos.  
 Cada uno de los animales recibió por vía intraperitoneal  
 4 mg/kg. de reserpina en disolución al 5% en ácido ascór-  
 bico. Tres horas después de la inyección de reserpina se  
 administraron por vía intraperitoneal, a grupos de seis  
 animales por dosis, disoluciones acuosas que incluían el  
 ingrediente activo en dosis variables. Se administraron  
 imipramina y el vehículo a un grupo de ratones que fueron  
 estudiados simultáneamente, y sirvieron como controles po-  
 sitivos y negativos. Cada 15 minutos se hizo una valora-  
 ción de la ptosis, durante un período de 180 minutos. Con  
 el ingrediente activo y la imipramina se observó una cla-  
 ra regresión de la ptosis inducida por la reserpina en los  
 ratones. Se observó que los ingredientes activos eran apro-  
 ximadamente 3 veces más potentes que la imipramina, como  
 se muestra en la Tabla 1 siguiente.

10

15

20

25

10.3.70.

376507

TABLA 1

14 MAR 1970



	<u>Ingrediente activo</u>	<u>Dosis, mg/kg.</u>	<u>Actividad anti-re-serpina</u>
5	Maleato de 1-(2-quinoleil) piperazina	3,1 10,0 31,0	Potente Potente Muy potente
	Maleato de 2-(4-metil-1-piperazinil)quinoleína	3,1 10,0 31,0	Potente Potente Muy potente
10	Imipramina		
	5-(3-dimetilaminopropil)	10,0	Débil
	-10,11-dihidro-5H-diben-	31,0	Potente
	zo(b,f)azepina	100,0	Muy potente
15			

EJEMPLO 6

La toxicidad de los ingredientes activos empleados en esta invención fue determinada administrando cada uno de los ingredientes activos, en dosis graduales, por vía oral, a grupos separados de ratones y ratas, y observando las reacciones de los animales. También se administró un compuesto de control, imipramina, según el mismo procedimiento. Los resultados observados en el ensayo de toxicidad se presentan en la Tabla 2 siguiente, en la que se indica por A el ingrediente activo maleato de 1-(2-quinoleil)piperazina, y por B el ingrediente activo maleato de 2-(4-metil-1-piperazinil)quinoleína.

10.3.70.

376507

10.3.70.

TABLA 2

Compuesto	Especie	Sexo	Nº animales/grupo	Grupos de dosificación	Días de tratamiento	LD <sub>50</sub> (límites de 95% de confianza)
A	Rata	M	10	6	14	223 mg/kg (210,6-236,1)
A	Rata	H	10	6	14	200 mg/kg (179,3-223,5)
A	Ratón	M	10	7	14	223,5 mg/kg (209,5-238,5)
A	Ratón	H	10	7	14	188,5 mg/kg (182,8-194,5)
B	Rata	M	10	5	14	450 mg/kg (233-868)
B	Rata	H	10	5	14	560 mg/kg (459-683)
B	Ratón	M	5	5	14	620 mg/kg (501-762)
B	Ratón	H	5	5	14	717 mg/kg (590-867)
Imipramina	Ratón	M	5	5	14	290 mg/kg (228-368)
Imipramina	Ratón	H	5	5	14	330 mg/kg (284-383)

14 MAR



14 MAR



EJEMPLO 7

También fue evaluada la actividad antidepresi  
va potencial de los ingredientes activos empleados en la  
invención, observando su efecto en la tendencia "murici-  
5 da" de ratas matadoras. El procedimiento seguido fue sus-  
tancialmente el mismo que el expuesto por Horovitz y otros,  
Int. J. Neuropharmacol. 5:405, 1966. Según este procedi-  
miento fue evaluada la capacidad de los ingredientes acti  
vos para detener el exterminio de ratones en un grupo de  
10 ratas "matadoras". Se emplearon veinticinco ratas matado-  
ras de ambos sexos para evaluar cada uno de los ingredien-  
tes activos. A intervalos semanales, el ingrediente acti-  
vo fue administrado por vía intraperitoneal en dosis va-  
riables, y se observaron las respuestas muricidas a inter-  
15 valos de 15 minutos después de la inyección. Como patrón  
se administró imipramina, y se observó de la misma mane-  
ra. Los resultados observados en este ejemplo se exponen  
en la tabla 3.

EJEMPLO 8

20 Para determinar si la acción de los ingredien-  
tes activos de la invención era de naturaleza antidepresi-  
va o si había suficiente deterioro motor para bloquear  
una respuesta a los estímulos utilizados, fue evaluada la  
función motriz de los animales con un ensayo de "varilla  
25 giratoria". En este ensayo se acostumbró a ratas a andar  
durante períodos de 100 segundos sobre una varilla o cilin-  
dro de madera (de 5,1 cm. de diámetro) que giraba a 13  
rpm. Los ingredientes activos empleados en esta invención  
fueron administrados como se expone en el Ejemplo 7, pe-  
30 ro se emplearon dosis mayores hasta que se observó un de-  
10.3.70.



14

terioro motor. También se administró imipramina de la misma manera, como medicamento de control. Los resultados observados en el ensayo de la varilla giratoria se exponen en la Tabla 3 siguiente. La especificidad del efecto antimuricida fue medida calculando la relación entre el ED<sub>50</sub> del ensayo de la varilla giratoria y el ED<sub>50</sub> antimuricida. Una relación significativamente mayor que 1 indica un efecto antimuricida específico a dosis no debilitantes. Se observó que los ingredientes activos eran agentes antimuricidas altamente específicos, ya que la relación entre el ED<sub>50</sub> de la varilla giratoria y el ED<sub>50</sub> antimuricida era sustancialmente mayor que 1, de 6,2 y 13,5. Para el medicamento de control, la imipramina, se determinó una relación de aproximadamente 1,5.

10.3.70.

376507

10.3.70.

TABLA 3

Compuesto	Antimuricida ED <sub>50</sub> CL <sub>95</sub>		Retardado ED <sub>50</sub> CL <sub>95</sub>		Relación
	ED <sub>50</sub>	CL <sub>95</sub>	ED <sub>50</sub>	CL <sub>95</sub>	
1-(2-quinoleil)piperazina	4,5	2,4-8,3	28,0	19,0-42,0	6,2
2-(4-metil-1-piperazinil)quinolefna	8,0	4,3-14,8	108	90,0-129,0	13,5
Imipramina	12,0	8,1-17,6	18,0	10,8-29,7	1,5

376507

74 MAR 1970



16 MAR



5

La presente solicitud que corresponde a la -  
presentada en los Estados Unidos de América, el 14 de  
Febrero de 1969, bajo el número 799.508, se acoge a los  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

10

**-REIVINDICACIONES-**

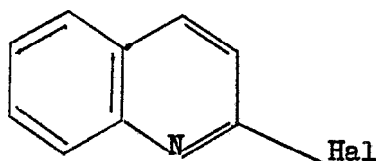
=====

15

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
siguientes:

20

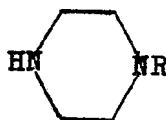
1.-Un procedimiento para preparar una compo-  
sición antidepresiva a base de derivados de piperazina  
y quinoleína, que comprende hacer reaccionar el compues-  
to de la fórmula



25

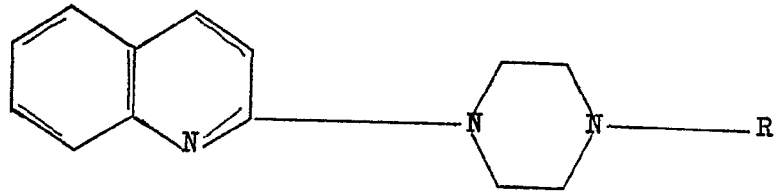
con un compuesto de la fórmula

30



en un disolvente adecuado, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula:

5



10

en la que R es H o CH<sub>3</sub>; y mezclar una cantidad efectiva del producto de reacción resultante o de sales no tóxicas de adición de ácido del mismo, farmacológicamente aceptables, preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos, con un vehículo farmacéutico para los mismos.

19

2.-Un procedimiento para preparar una composición antidepresiva a base de derivados de piperazina y quinoleína.

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

20

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAYO 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

25

12.5.1972

MJ

376507