

P.- 59.948

File Ha-71

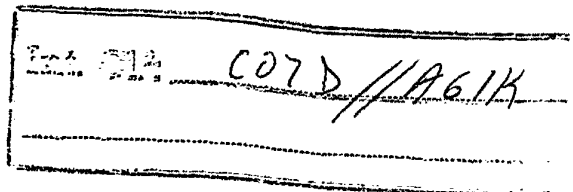
436231

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de TROPONWERKE DINKLAGE & CO.

entidad alemana



establecida en Berliner Strasse 220-232, D 5000 Köln 80,  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL NUEVO COM-  
PUESTO 4- $\sqrt{1}$ -HIDROXI-2-(1-METIL-3-FENILPROPILAMINO)-  
PROPILO- $\sqrt{7}$ -FENOLATO de  $\sqrt{4}$ -(DIFENILMETOXI)-1-METILPIPE  
RIDINIO  $\sqrt{7}$ " (Clase Internacional CO7D, A61K)

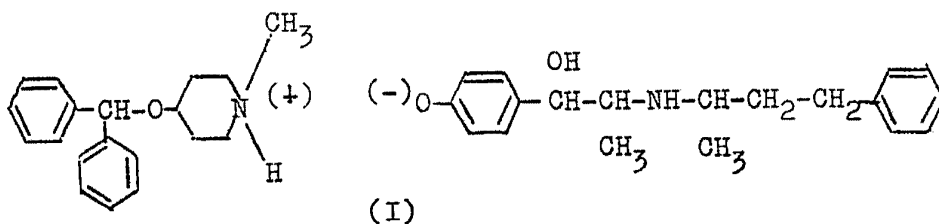
- 1 -

1-4-75

Objeto de la invención son la nueva sal 4-  
[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fe  
nolato de [4-(difenil-metoxil)-1-metilpiperidinio]

(I), un procedimiento para su preparación, y su utili  
5 zación en medicamentos, en especial como agente anti-  
hiperérgico para el tratamiento de reacciones inflama  
torias excesivas, tales como rinitis.

La sal tiene la siguiente fórmula química  
estructural:



15

Es conocido utilizar 4-(difenilmetoxi)-1-  
metilpiperidina (II) - designada con el nombre interna  
cional abreviado difenilpiralina- como agente antihis  
tamínico en la medicina humana.

20

El 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropila-  
mino)-propil]-fenol (III) es conocido con el nombre  
internacional abreviado bufenina y se utiliza en la me  
dicina humana como activador de la circulación sangui-  
nea o hiperemia y como vaso dilatador.

25

Es igualmente conocido utilizar una mezcla

de II y III como agente antirrinítico en la medicina humana. Como inconveniente para el empleo de la mezcla de II y III se ha manifestado la receta de dosificación complicada a la que hay que atenerse para la consecución de una actividad óptima, cuya observancia es considerada desagradable y molesta, pero cuya inobservancia, por ejemplo como consecuencia de un olvido, pone en duda el éxito de la terapia. Por consiguiente no han faltado tampoco intentos para evitar la toma, normalmente necesaria cada hora, mediante formas de preparación galénicas especiales, por ejemplo en una gragea con recubrimiento que posee liberación retardada, pero en este caso las cantidades individuales puestas en libertad están sometidas a grandes oscilaciones, lo que en parte puede tener por consecuencia efectos secundarios por dosificación excesiva temporal o también efecto insuficiente. Se ha encontrado ahora que estos inconvenientes pueden ser evitados si por reacción de los compuestos II y III se prepara la sal interna I de estos compuestos II y III y esta sal muchísimo menos soluble en agua se utiliza como medicamento.

Como lo muestran experiencias "in vitro" e "in vivo", el compuesto I se hidroliza sólo lentamente en un intervalo desde neutro a alcalino, por consiguiente está disponible para la resorción durante más

tiempo, las sustancias activas permanecen más tiempo en el organismo y, como se pudo reconocer por experiencias de segregación, son segregadas sin interrupción durante más tiempo, por lo que es de esperar una duración prolongada de la actividad.

5

Las experiencias "in vitro" con mezclas de jugo gástrico y de jugo intestinal artificiales han mostrado que, en una mezcla de 50% de jugo gástrico y 50% de jugo intestinal, la sal I está ya hidrolizada al cabo de 1 hora en más de 90%, mientras que en jugo intestinal puro, después de 4 horas sólo se puede anotar una hidrólisis de 25%.

10

Por consiguiente, para la consecución de una actividad oral óptima es preferido, y de hecho también suficiente, un recubrimiento sencillo y resistente al jugo gástrico del compuesto I, por ejemplo en encapsulamiento resistente al jugo gástrico.

15

El tiempo de permanencia en el cuerpo más largo de I en comparación con preparados de III, o también de la mezcla de II y III, resistentes al jugo gástrico, se puede demostrar por experiencias de segregación.

20

En la Figura 1 adjunta están representadas gráficamente las cantidades de III segregadas como 4'-O-glucónido, después de administración por vía oral en un preparado resistente al jugo gástrico, en

25

5 cada caso, por una parte 8,90 mg de I y por otra de  
5 mg de II-HCl + III -HCl como mezcla (las cantida-  
des de sustancia activa son molecularmente equivalen-  
tes en ambas series de experiencias). Como puede re-  
conocerse, la segregación máxima de III en el caso  
de administración de la mezcla se produce desde la  
segunda a la cuarta hora después de la toma, mientras  
que la segregación máxima después de administración  
10 de la sal I sólo tiene lugar entre la octava y la dé-  
cima hora después de la toma. En estas series de ex-  
periencias no se pudo vigilar la eliminación de II,  
puesto que no se dispone de métodos adecuadamente  
sensibles de análisis.

15 También en experiencias en animales se  
pudo demostrar que en el caso de administración por  
vía oral de I, comparado con la de la mezcla de II-  
HCl + III HCl aparecen diferencias en la resorción, en  
la distribución en los órganos y en el metabolismo.

20 Así, después de administración de I, en  
la rata se podía detectar el glucurónido de III en  
el pulmón, pero no después de administración de la  
mezcla. El contenido de glucurónido de III en el hí-  
gado y en el riñón era claramente mayor (hasta en 50%)  
25 después de administración de I que después de adminis-

tración de III-HCl (un período de tiempo de las investigaciones de 1 a 16 horas).

Después de administración por vía oral a un conejo se pudo demostrar que, después de administración de I, pero no después de administración de II-HCl + III HCl, se podía detectar III libre intacto en el bazo (1, 2 y 4 horas después de administración).

El contenido de III libre en el hígado fue, 1 hora después de la administración de 19,1  $\mu\text{g/g}$  de peso del hígado en el caso de administración de I, pero sólo de 2,1  $\mu\text{g/g}$  después de administración de II - HCl + III-HCl.

En el riñón, el contenido máximo de III libre fue alcanzado, después de administración de la mezcla, ya al cabo de 1 hora, con 4,0  $\mu\text{g/g}$  del peso del riñón, pero después de administración de I, sólo al cabo de 4 horas, con 5,1  $\mu\text{g/g}$ .

También la cantidad total de III conjugado como glucurónido en el riñón era más alta después de administración de I que después de administración de II-HCl + III -HCl (25,9 ó 9,6  $\mu\text{g/g}$  después de 1 ó 4 horas respectivamente frente a 9,6 ó 6,4  $\mu\text{g/g}$  después de 1 ó 4 horas respectivamente).

El compuesto I es nuevo y hasta ahora no ha sido descrito en la bibliografía. Se puede dife

renciar irrecusablemente de los compuestos II y III por sus datos físicos. Mientras que II es un aceite y III tiene un punto de fluidez de 110 a 112°C, I funde a 86-88°C.

5                   Además, la identificación de I se deduce irrecusablemente del espectro de infrarrojos. Mientras que en el espectro de III aparece claramente la banda de OH fenólico a 3,18  $\mu$ , en el espectro de I esta banda ha desaparecido en favor de una banda ancha de amonio, que se extiende hasta aproximadamente 10                   5  $\mu$ , (véase la figura II adjunta).

El procedimiento según la invención para la preparación 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fenolato de [4-difenilmetoxi)-1-metilpiperidinio] (I) está caracterizado porque se 15                   hacen reaccionar de modo conocido cantidades equimoleculares de 4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidina (II) y de 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fenol (III) con formación de una sal. De preferencia 20                   para ello se trabaja disolviendo los componentes en caliente en un disolvente orgánico miscible con agua, mezclándolos con agua hasta una turbidez incipiente y persistente y enfriando a continuación. Como ejemplo de disolventes miscibles con agua se mencionarán los 25                   alcoholes inferiores, en especial metanol, etanol, pro

panol e isopropanol. Son especialmente adecuadas temperaturas de disolución hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

5 La sal I pueda ser transformada de modo conocido en las formulaciones habituales para la administración por vía oral, siempre que éstas sean por sí mismas resistentes al jugo gástrico o que puedan ser dotadas de recubrimientos resistentes al jugo gástrico. Como tales se mencionarán tabletas, cápsulas, 10 grageas, píldoras y granulados. Para la utilización por vía rectal entran en consideración supositorios. Para la utilización por vía local pueden encontrar utilización soluciones, suspensiones, jaleas, pomadas, cremas o aerosoles. Las formulaciones pueden realizarse con utilización de sustancias auxiliares. Como sus 15 tancias auxiliares entran en consideración materiales de carga, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y antiadherentes.

20 Materiales de carga son entre otros fécula de maíz, lactosa, azúcar de leche, cloruro de sodio y almidón. A los agentes disgregantes pertenecen fécula de maíz, ácido algínico y alginatos. Como aglutinantes pueden ser utilizados gelatina, poli(vinilpirrolidona), jarabe de azúcar, almidón y engrudo. Como 25 lubricantes pueden servir talco, almidón y poli(etilén

glicoles) sólidos. A los agentes antiadherentes utilizables pertenecen estearato de calcio y de magnesio, ácido esteárico y parafinas líquidas. Como excipientes para supositorios son adecuadas grasas duras y triglicéridos.

Para la dosificación está previsto en el caso de la utilización por vía oral un contenido de sustancia activa de 3 a 12 mg de I, en especial de 5 a 7 mg de I por dosis, para la utilización por vía rectal una dosis de 4 a 18 mg, en especial de 6 a 10 mg.

Ejemplo para la preparación de una tableta:

	Sustancia activa I	6,0 mg
15	Fécula de maíz	170,5 mg
	Talco	8,0 mg
	Estearato de magnesio	4,3 mg
	Dióxido de silicio, coloidal	1,0 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	2,0 mg
20	Poli(vinilpirrolidona)	8,2 mg
		<hr/>
		200,0 mg
		=====

Las tabletas son recubiertas de modo conocido con un barniz resistente al jugo gástrico. Como

sustancia de barniz entran en consideración para ello, entre otras: acetatoftalato de celulosa, polímeros de ácido metacrílico y de sus ésteres, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, eventualmente con adición de  
5 plastificantes adecuados, tales como por ejemplo aceite de ricino, triacetato de glicerina o ftalato de dibutilo.

Las tabletas resistentes al jugo gástrico son recubiertas de modo conocido con jarabe de azúcar y/o con otras suspensiones adecuadas para grageado, even  
10 tualmente también con utilización de colorantes adecuados.

Ejemplo para la preparación de una solución para la utilización por vía local:

15

Sustancia activa I	100 mg
Acido acético al 30%	80 mg
Monohidrato de glucosa	5,0 g
Bromuro de ceftrimidio	10 mg
20 Agua destilada	hasta 100 ml

Ejemplo para la preparación de supositorios:

Sustancia activa	8 mg
25 Ester glicérico de ácidos grasos saturados	1,825 g

La masa se transforma en supositorios de modo conocido.

Ejemplo para la preparación de gotas para los oídos:

5

Sustancia activa I	2,5 g
Glicerina anhidra	45,0 g
Propiléneglicol	50,0 g
Trietanolamina	2,5 g

10

Ejemplo 1

Preparación de 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fenolato de [4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidinio]

15

14,97 g de 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fenol y 14,07 g de 4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidina se disuelven en caliente en 300 a 500 ml de metanol y se calientan a ebullición con agitación mecánica. A continuación se añade agua, gota a gota y con agitación, hasta que la turbidez que se forma en el punto en que caen las gotas ya no desaparece. Con agitación se enfría la solución de reacción, separándose el 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-

25

fenolato de [4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidinio]  
en forma de cristales incoloros; los cristales funden  
a 86-88°C. Rendimiento superior a 90% de la teoría.

5 Para  $C_{38}H_{48}N_2O_3$  (580,82):

Calculado: C 78,58%      H 8,33%      N 4,83%;

Encontrado: C 78,51%      H 8,29%      N 4,84%.

10 En el eje de ordenadas de la Figura 1 se  
representa el % de la dosis administrada y en el eje  
de abscisas el tiempo en horas.

La figura 2 se refiere al espectro infra-  
rojo en KBr, indicando la fecha el OH fenólico.

15 La fila de datos que figura en la parte  
inferior de la Figura se refiere a las longitudes de  
onda máximas para I, la base II y la base III respec-  
tivamente.

20 La presente solicitud, que corresponde a  
la presentada en República Federal Alemana, el 3 de  
Abril de 1974, bajo el nº P 24 16 253.6, se acoge a  
los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto  
sobre Propiedad Industrial.

25

## REIVINDICACIONES

5                    Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10                    1ª.- Procedimiento para la preparación del nuevo compuesto 4-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)-propil]-fenolato de [4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidinio] (I), caracterizado porque se hacen reaccionar entre sí cantidades equimolares de 4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidina y de 4-[1-hidroxi-15 2-(1-metil-3-fenil-propilamino)-propil]-fenol con formación de una sal.

20                    2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de los reactivos se lleva a cabo disueltos en un disolvente, y la sal formada (I) se aísla del disolvente.

25                    3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque los reactivos se disuelven en un disolvente orgánico miscible con agua, en caliente -convenientemente a temperaturas de hasta el punto de ebullición del disolvente- y a continua-

ción se precipita el nuevo compuesto I por adición de agua, convenientemente con enfriamiento simultáneo del medio de reacción.

5 4a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL NUEVO COMPUESTO 4- $\square$ 1-HIDROXI-2-(1-METIL-3-FENILPROFILAMINO)-PROPIL  $\square$ -FENOLATO DE  $\square$ 4-(DIFENILMETOXI)-1-METILPIPERIDINIO  $\square$ .

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

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

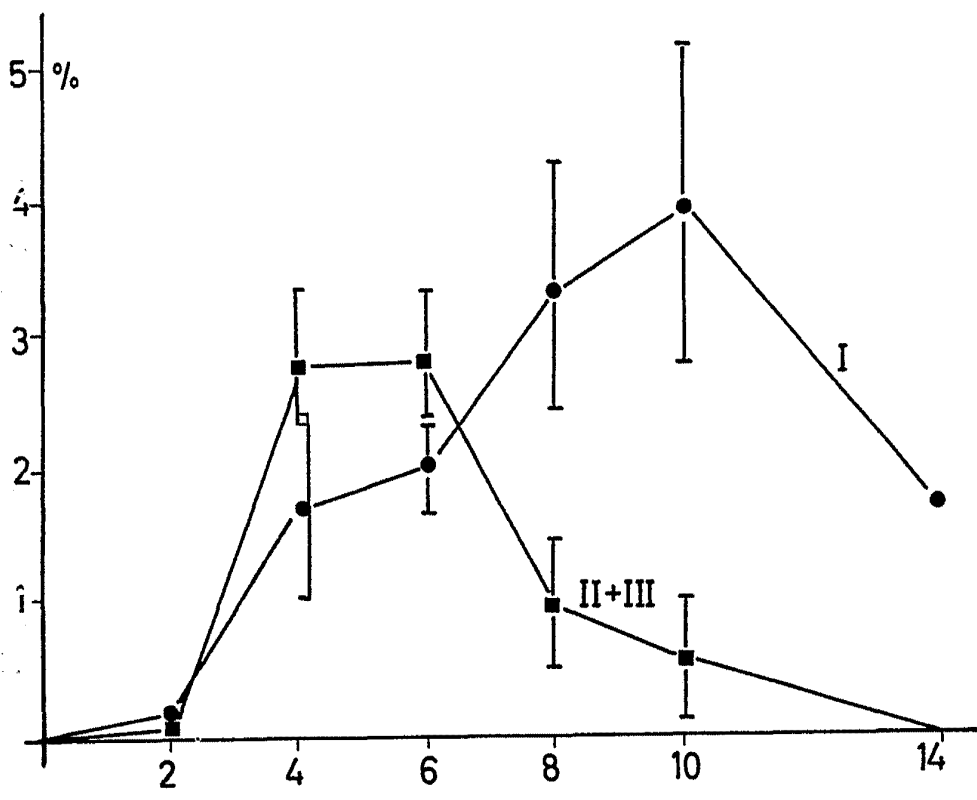
Madrid, - 8 ABR. 1975

P.A.

15

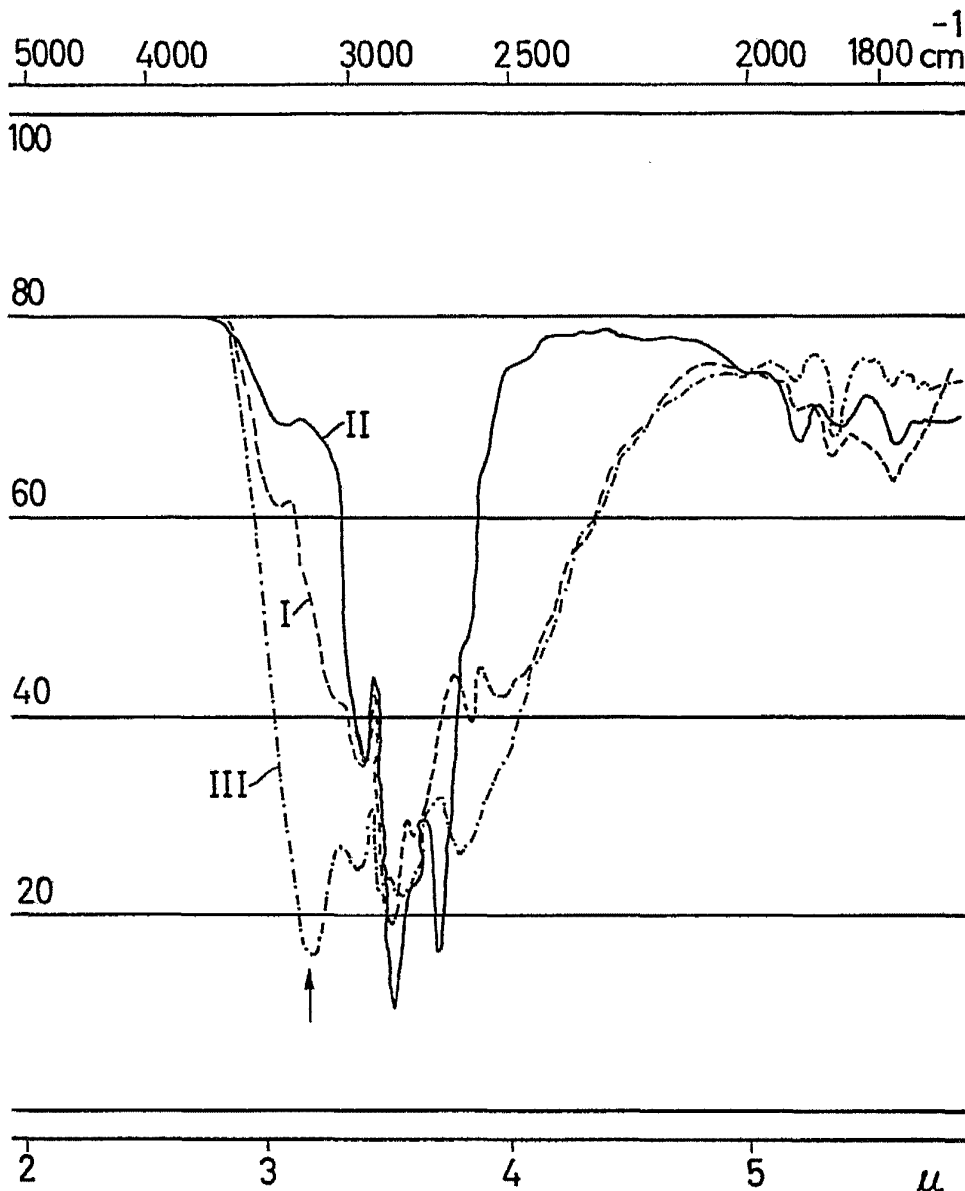
Alberto de Alburquerque  
Por Poder

FIG. 1



Alberto de ~~XXXXXXXXXX~~  
Per Poder, *[Signature]*

FIG. 2



(305), 340/45, 350, 360/65, 382, 395  
340, 352, (360), 370, (383), (390)  
318, 335/40, 346, 380

Alberte de E...  
Per Fed...