



271061

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España  
y todos sus territorios y plazas de so-  
beranía, a favor de :

ORSYMONDE

Sociedad Anónima, de nacionalidad france-  
sa, domiciliada en 166, rue de Charonne,  
PARIS XI (Francia), relativa a :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-  
DOS ALKILADOS DE FLUOROFENONA".

=====

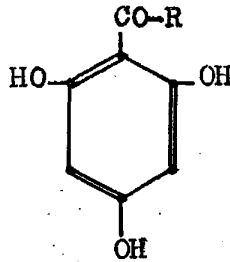
Inventor: Louis Lafon

Prioridad: Solicitudes de patente bri-  
tánicas nums. 32.450 del 21.9.1960  
y 2.242 del 19.1.1961.



La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de derivados alquilados de florofenona que responden a la fórmula siguiente : - - - -

5.



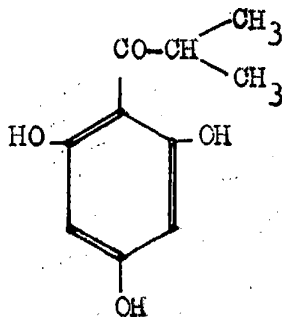
en la que R representa un radical alkilo. - - - - -

10.

Dichos compuestos tienen propiedades terapéuticas interesantes y pueden utilizarse como anti-espasmódicos y como hipotensores. - - - - -

En particular, el solicitante ha preparado la trihidroxi-2-4-6-isobutirofenona que responde a la fórmula siguiente: - - - - -

15.



20.

Para prepararla se hacen reaccionar dos moléculas de isobutironitrilo (138 g.) con una molécula de floroglucinol (126 g.) previamente secado; los dos productos se disolvieron en éter anhidro y a la solución se le ha añadido 25 g. de cloruro de zinc. - - - - -

271061



25. Se hace pasar por el medio de la reacción una corriente de ácido clorhídrico durante dos horas y se deja reposar 24 horas en la nevera. Se hace pasar de nuevo una corriente de ácido clorhídrico durante 2 a 3 horas y se observa la aparición de un precipitado anaranjado. Se ha dejado en reposo durante 3 horas en la nevera. Se ha decantado el éter que sobrenadaba y el precipitado se ha lavado dos veces con éter anhidro. - - - -

30. El precipitado se ha disuelto en aproximadamente 1 litro de agua hirviendo y la solución obtenida se ha calentado a la ebullición con reflujo durante dos horas. - - - -

35. Después de diez horas de reposo, se ha filtrado con la trompa de vacío y se han obtenido agujas de color amarillo anaranjado. - - - -

40. El producto obtenido se ha purificado dos veces por disolución en agua hirviendo y precipitación en frío y se han obtenido finalmente 120 g. del producto final, o sea un rendimiento de 60%. - - - -

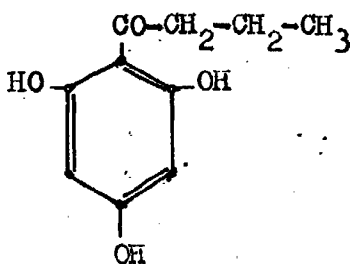
45. El producto tiene un peso molecular de 194. Su punto de fusión (anhidro) es de 138°C; es relativamente soluble en éter, en alcohol, en agua caliente e insoluble en agua fría. - - - -

50. Por otro lado, procediendo de la misma manera que se ha indicado antes, puede obtenerse un isómero del derivado anteriormente descrito, esto es, la trihi-

271061



droxi-2,4,6-butirofenona que responde a la fórmula: - - - -



55. Dicho compuesto tiene un punto de fusión de 180°C.; es muy poco soluble en agua caliente e insoluble en agua fría. Es muy poco soluble en éter y poco soluble en alcohol. - - - -

Las diferencias entre los puntos de fusión y de solubilidad de dichos dos isómeros permite separarlos muy fácilmente. - - - - -

60. El solicitante ha puesto también en evidencia las propiedades interesantes de las trihidroxi-2,4,6-propiofenona, que corresponde a la fórmula general que se ha dado antes, en la cual el radical R representa  $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ . - - - - -

65. Se ha estudiado la toxicidad de dicho compuesto en el ratón hembra de la raza Webster de un peso comprendido entre 16 y 25 gr., manteniéndose los animales durante toda la observación en jaulas individuales. Se ha determinado así la toxicidad intraperitoneal administrando dosis comprendidas entre 0.125 y 1 g/kg a 24 animales. La dosis tóxica media determinada por el método gráfico de Miller y Tainter es de 0.37 g/kg.; -

70. los límites de toxicidad en 19 de 20 casos son de 0,22 y 0.58 g/kg. - - - - -

Se ha determinado también la toxicidad por vía gástri-



75. ca en 32 ratones y se ha observado después de 10 días que la dosis mortal media es de 1.10 g/kg. - - - - -

80. Se ha estudiado el efecto del producto sobre órganos aislados y en particular sobre el duodeno de la rata mantenido vivo por inmersión en el líquido de Tyrode oxigenado a una temperatura de +32°C. Se han utilizado dosis del producto de 1 a 2 mg. por 80 cc. de líquido de Tyrode; dichas dosis han permitido hacer desaparecer el espasmo producido por el cloruro de bario (3 mg. en 80 cc. de líquido de Tyrode); dicho efecto es reversible por lavado, continuando el intestino respondiendo al efecto espasmogénico del cloruro de bario y no siendo intoxicado; se ha podido observar que el efecto antiespasmódico del producto parecía proporcional a la dosis utilizada. - - - - -

90. Se ha observado además que el efecto de 0.1 cc. de acetilcolina sobre el duodeno de la rata era inhibido por 5 mg/kg. del producto. - - - - -

95. Se ha estudiado también el efecto del producto sobre el uréter aislado de un cobayo mantenido vivo en líquido de Ringer Locke a una temperatura de +37°C. - -

100. El cloruro de bario ejerce sobre el úreter aislado del cobayo un aumento del ritmo y de la amplitud de los movimientos pendulares. El producto permite inhibir la acción del cloruro de bario incluso con una dosis de 0.1 mg. por cc. de líquido de Ringer Locke. -



10000001

105. Por otro lado, se ha estudiado el efecto del producto sobre el gasto coronario en el corazón del conejo aislado perfusado, por el método de Langendorff. Después de establecer el gasto de perfusión base, se inyecta en el tubo de caucho que conecta el dispositivo de perfusión con la cánula la solución diluida del producto. Por otro lado, se ha registrado con precisión el gasto coronario y se han determinado las variaciones debidas a la acción del producto. - - - - -

110. Se ha efectuado una comparación con el clorhidrato de papaverina en tres corazones de conejos y se ha podido observar así que una dosis de 1 mg. inyectada en el caucho que conecta la cánula con el dispositivo de perfusión ejercía un efecto dilatador neto. - -

115. Se ha estudiado el efecto cardio-vascular del producto en perros normotensivos anestesiados con cloralosa. Se han utilizado dosis de 5 a 100 mg/kg. inyectadas en perros bastardos de los dos sexos que pesaban entre 86 y 22 kg. - - - - -

120. Con excepción de la dosis de 5 mg/kg. todas las otras dosis utilizadas provocan una acción hipotensiva muy neta, prolongándose dicha acción durante 10 a 20 min. - - - - -

125. Se ha estudiado en otros perros el efecto respiratorio del producto y se ha observado que una dosis de 100 mg/kg inyectada por vía intravenosa aumenta la amplitud y el ritmo respiratorio. - - - - -

271061



130. Se ha estudiado de la misma manera la acción antiespasmódica "in situ" del producto sobre 4 perros anestesiados con cloralosa y sometidos a la respiración artificial; y se han registrado los movimientos peristálticos por el método clásico del matraz conectado con una cápsula de Marey. - - - - -

135. Se ha observado que la dosis de 40 mg/kg. era ya ligeramente antiespasmódica; dosis de 45 a 60 mg/kg. inyectadas por vía intravenosa inhibían el efecto espasmódico de 3 mg de cloruro de bario inyectados igualmente por vía intravenosa. - - - - -

140. De la misma manera, se ha observado que esas dosis permitían disminuir la acción de 5 mg/kg. de cloruro de beta-metil-acetilcolina. - - - - -

Finalmente, se ha estudiado la acción del producto sobre la coleresis. - - - - -

145. Se ha procedido a la cateterización del canal colédoco de perros anestesiados con pentobarbital; se ha ligado el canal cístico que elimina la bilis vesicular y se ha cateterizado el canal colédoco por medio de una sonda conectada en el exterior después de una sutura de la pared abdominal en la región subcutánea. - - - - -

150. El animal recibe cotidianamente 50 cc. de bilis de buey añadida a una pasta rica en carne molida cruda; puede efectuarse el ensayo fisiológico al cabo de una a dos semanas. - - - - -

171061



155. Se ha determinado la coleresis base midiendo el volumen de bilis eliminado cada 1/4 horas hasta que es constante y entonces se inyectan por vía intravenosa dosis de 2 a 10 mg/kg. del producto. - - - - -

160. Se ha observado en la mayor parte de los casos que la dosis de 2 mg/kg disminuía netamente la coleresis, a veces después de un ligero aumento temporal; por el contrario, dosis de 5 a 10 mg/kg. provocaban un aumento de la coleresis. - - - - -

165. Por otro lado, en tres perros con fístula a uña, anestesiados con cloralosa, se ha registrado gráficamente, por medio de un cuenta gotas eléctrico, el efecto del producto. - - - - -

Se ha observado como anteriormente que una dosis de 2 mg/kg. disminuye la coleresis y que las dosis superiores provocaban un ligero aumento de la coleresis.

170. Finalmente se ha puesto en evidencia la acción antiserotónina del producto sobre el útero aislado de la rata, en estro. Manteniendo el útero vivo por el método de GADDUM, se comprueba que el producto en una dosis media de 100 gammas para un baño de 60 cc. inhibe o disminuye la contracción provocada por la serotonina (en una dosis comprendida entre 1/10 gamma a 6/10 gamma en 60 cc.). - - - - -

180. Los ensayos clínicos efectuados en el Hospital Necker de Paris han permitido poner en evidencia que cápsulas de cloropropiofenona, que contenía cada una 10 a 50 mg. del producto, eran sumamente eficaces en el tra-

271061



tamiento de los cólicos hepáticos y nefríticos. - - -

Se han preparado así las siguientes composiciones : - - - - -

- 185. Floropropiofenona . . . . . 0.02 g a 0.05 g.
- Glucosa . . . . . 0.10 g a 0.50 g.
- Excipiente Q.S. para un sello, una cápsula o un comprimido o un supositorio.

190. Se han puesto también en evidencia las propiedades de la trihidroxiacetofenona que corresponde a la fórmula que se ha dado antes en la cual R representa el radical metilo. - - - - -

195. Dicho compuesto se presenta bajo la forma de un polvo de color amarillo anaranjado muy pálido, muy friable e inodoro, y que funde a 216°C.; es muy soluble en alcohol y acetona, soluble en agua caliente y poco soluble en agua fría, poco soluble en éter y acetato de etilo e insoluble en benzeno y cloroformo. - - - - -

200. En primer lugar, se ha determinado la toxicidad de dicho compuesto. - - - - -

La toxicidad aguda se ha determinado en ratones por la vía intraperitoneal. - - - - -

205. Los experimentos se han realizado en 32 ratones hembra de la raza Webster de un peso comprendido entre 16 y 25 g. que han recibido dosis crecientes comprendidas entre 0.200 y 0.800 g/kg de peso del cuerpo. El pro-

271061



ducto se ha administrado en suspensión acuosa. - - - -

Los animales se han mantenido durante la observación en jaulas individuales. - - - - -

210. Se ha determinado la DL 50 utilizando el método gráfico de Miller y Tainter; es de 0.656 g/kg. - - -

Además, se han determinado los límites de toxicidad en 19/20 de los casos utilizando el método de Litchfield y Wilcoxon: parece que varía entre 0.496 y 0.856 g/kg. de peso del cuerpo. - - - - -

215. Después se ha establecido el espectro farmacodinámico del compuesto. - - - - -

Se ha estudiado el efecto del compuesto sobre órganos aislados. - - - - -

220. Sobre el duodeno de las ratas se ha utilizado el método de MAGNUS. Los ensayos se han efectuado comparando la actividad antiespasmódica musculotropa y neurotropa. La actividad musculotropa se ha estudiado utilizando un agente espasmogénico : el bario. - - - - -

225. Las pruebas se han efectuado sobre 6 órganos diferentes. El compuesto ejerce una acción antiespasmódica musculotropa 50 veces mayor que la del atomizado de albu-  
ra de tilo descrito en otra solicitud de patente del solicitante. - - - - -

230. El efecto neurotrope se ha estudiado en el duodeno aislado de la rata utilizando como agente espasmogéni-

271



co, acetilcolina, siendo el patrón de referencia el sulfato de atropina. - - - - -

235. En la dosis de 0.08 mg/cc. el compuesto disminuye o impide el espasmo producido por 0.17 gamma/cc. de acetilcolina. Parece que el compuesto es 1850 veces menos activo que el sulfato de atropina. - - - - -

240. Sobre el uréter aislado del cobayo, se ha utilizado un método de sobre vida empleando un líquido de LOCKE especial desprovisto de fosfato y de sal de magnesio mantenido a una temperatura de 37°C. Como agentes espasmogénicos se ha utilizado el cloruro de bario. - - -

245. El cloruro de bario, en una dosis de 0.05 mg/cc. aumenta el ritmo y la amplitud de los movimientos automáticos pendulares. Después de un lavado, el efecto de cloruro de bario es detenido por 0.10 mg/cc. del compuesto.

250. Se ha estudiado el compuesto para valuar su efecto modificador sobre el gasto coronario; se ha utilizado el método de perfusión en el corazón del conejo según el método de LANGENDORFF. - - - - -

255. Se ha introducido un perfeccionamiento en el método: 1º) Substituyendo el líquido de Ringer por una solución de Van Dyke y Hastings, 2º) Produciendo una vasoconstricción por perfusión con una solución de cloruro de bario en una concentración de  $1.5 \times 10^{-4}$ . Como patrón de referencia se ha utilizado el clorhidrato de papaverina en una concentración de  $1.5 \times 10^{-4}$ . - - - - -



El compuesto disuelto en una concentración de  $10^{-4}$  ejerce una acción vasodilatadora muy neta (203%). Sin embargo, esta acción es 20 veces más débil que la de la papaverina. - - - - -

Una solución de bario de una concentración de  $1.5 \times 10^{-4}$  produce una vasodilatación de 132%. Finalmente, en el mismo órgano, después de un lavado, una solución de cloruro de bario a la que se ha añadido papaverina en una concentración de  $5 \times 10^{-6}$  produce una vasodilatación de 132%. Finalmente, en el mismo órgano, después de un lavado, una solución de cloruro de bario a la que se ha añadido el compuesto en una concentración de  $10^{-4}$  produce una vasodilatación de 203%. - - - - -

Por otro lado, se ha estudiado el efecto del compuesto sobre los órganos del perro "in situ". - - - - -

Se ha examinado el efecto vascular en el perro normotensivo anestesiado con cloralosa. La presión carotidiana se ha registrado por el método clásico por medio de un manómetro de Ludwig. La experiencia se ha realizado con 6 perros bastardos de los dos sexos, de un peso que variaba entre 4 y 17 kg. - - - - -

El compuesto se inyectó en dosis comprendidas entre 5 y 200 mg/kg. Las dosis de 5, 10 y 50 mg/kg. no producen efecto sobre la presión. Es necesario inyectar dosis de 100 a 200 mg/kg para observar una baja de presión.

En los perros anteriormente mencionados se ha re-



285. registrado además la amplitud respiratoria conectando una cánula traqueal con una cápsula de Marey. - - - - -

No se observa ningún efecto hasta la dosis de 100 mg/kg. por vía intravenosa que aumenta la amplitud y el ritmo respiratorio. - - - - -

290. La acción sobre el peristaltismo duodenal del perro anestesiado con cloralosa se ha estudiado por el método del matraz insertado en el duodeno y conectado con una cápsula de Marey. - - - - -

295. Incluso con dosis inferiores a 50 mg/kg, se observa que el peristaltismo ha disminuido netamente. La dosis de 50 mg/kg inyectada por vía intra-venosa hace más lento el peristaltismo durante 6 minutos. En la dosis de 100 mg/kg hay que esperar 45 minutos para recuperar la actividad peristáltica normal. - - - - -

300. La acción antiespasmódica "in situ" se ha estudiado igualmente sobre el perro anestesiado con cloralosa sometido a la respiración artificial sobre el cual se han registrado los movimientos peristálticos también por el método del matraz. Como agente espasmogénico se ha utilizado el mecolil que se ha inyectado en la dosis de 15 gamma/kg. El compuesto, en la dosis de 100 mg/kg. disminuye considerablemente el efecto del espasmo producido por dicho agente si se inyecta 7 minutos antes. - - - - -

305. Se ha estudiado también el efecto del compuesto sobre el flujo biliar. - - - - -



310.

Se ha determinado en perros con fístula coledociana aguda, anestesiados con cloralosa. - - - - -

315.

Después de la ligadura del canal cístico, el canal colédoco se ha fistulizado por medio de una cánula de polietileno. Cuando 2 horas después de la administración de la cloralosa se ha estabilizado la colerésis, se ha registrado el flujo biliar por medio de un cuenta gotas eléctrico. Además, se ha recogido la bilis en una probeta graduada y se ha determinado el volumen cada 15 minutos. - - - - -

320.

Los resultados obtenidos con 2 perros permiten establecer que incluso en la dosis de 5 mg/kg. el compuesto aumenta netamente la colerésis. El efecto es aproximadamente proporcional a la dosis, prolongándose el aumento del flujo biliar durante más de una hora. -

325.

Además se ha estudiado la acción modificadora del compuesto en relación con los venenos perifericos.-

330.

A ese fin se ha utilizado la adrenalina y la acetilcolina cuyo efecto se ha registrado sobre la presión del perro normotensivo. El efecto hipotensor de la adrenalina no ha sido modificado por el compuesto incluso por la inyección intravenosa de una dosis de 100 mg/kg. Sólomente la bradicardia refleja disminuye. De la misma manera, el efecto hipotensor de la acetilcolina es disminuido por la administración de una dosis de 100 mg/kg

335.

del compuesto. El efecto sobre el peristaltismo de la acetilcolina disminuye netamente. - - - - -

271051



Por otro lado, se ha observado que el compuesto provocaba una potencialización del efecto hipnótico del exobarbital. - - - - -

340. En el ratón, la dosis de 50 mg/kg. por vía intraperitoneal de exobarbital produce una duración del sueño de 41 minutos en promedio. La administración del compuesto 30 minutos antes de la misma dosis de exobarbital produce una duración del sueño de 84 minutos. - -

345. Se ha observado también que el compuesto, administrado por vía bucal en la dosis de 500 mg/kg, hace bajar netamente la temperatura del ratón que de 38.2°C antes de la administración del producto, baja a 32.5°C. al cabo de 2 horas y a 29.8°C. al cabo de 6 horas. Los

350. testigos por el contrario tienen una temperatura que permanece constante variando entre 37°C y 37.5°C. La clorpromazina en la dosis de 2 mg/kg por vía subcutánea produce una baja de la temperatura de la misma importancia que la del compuesto. - - - - -

355. La trihidroxiacetofenona, como la floro propiofenona, disminuye la acción de la serotonina: por ejemplo, 10 gammas en un baño de 60 cc disminuyen el 65% de la contracción provocada por un gamma de serotonina en 60 cc. - - - - -

360. Se han preparado composiciones farmacéuticas que contienen trihidroxiacetofenona y un soporte y que pueden utilizarse como antiespasmódicos y en los tratamientos de las enfermedades del hígado y de los cólicos nefríticos.-

271061



365. Se ha descubierto que la trihidroxiacetofenona podía desempeñar el papel de solvente en las condiciones siguientes: - - - - -

- Trihidroxiacetofenona ..... 10 g.
- Na OH ..... 3 g.
- Agua destilada ..... Q.S. para 100 cc.

370. Las cantidades de álcali necesarias para obtener una solución límpida son un poco superiores a las calculadas suponiendo la salificación de una sola función fenol. Las soluciones son estables y pueden diluirse con agua. Pueden obtenerse soluciones más concentradas utilizando cantidades correspondientes de solución alcalina de una concentración mayor. - - - - -

- Trihidroxiacetofenona ..... 10 g.
- Monoetanolamina ..... 4.5 g.
- Agua destilada ..... Q.S. para 100 cc.

380. Trihidroxiacetofenona ..... 10 g.  
Dietanolamina ..... 7 g.  
Agua destilada ..... Q.S. para 100 cc.  
Las dos últimas soluciones pueden diluirse también y son estables. - - - - -

385. Se han preparado las siguientes composiciones:  
Trihidroxiacetofenona ..... 0.03 a 0.10 g.  
Glucosa ..... 0.10 a 0.40 g.  
para un sello, una cápsula, un comprimido o un supositorio. - - - - -

271061



- 390. Trihidroxiacetofenona ... 0.005 a 0.010 g.
- Monoetanolamina ..... 0.00025 a 0.0045 g.
- Agua destilada ..... 1 cc. para una ampolleta.

Se han hecho pruebas clínicas con sellos que tenían la fórmula anterior y se ha comprobado que en quince enfermos que sufrían de cólicos hepáticos, la absorción cotidiana de 2 a 5 sellos permitía eliminar las crisis dolorosas y las jaquecas, de una manera total y muy rápida. - - - - -

Por otro lado, se han preparado otras composiciones que han demostrado ser también eficaces: - - - - -

- 400. Trihidroxi-isobutirofenona ... 0.02 g.
- Glucosa ..... 0.05 g.
- Excipiente Q.S. para un sello, una cápsula, un comprimido o un supositorio. - - - - -

- 405. Trihidroxi-2-4-6-butirofenona. 0.02 g.
- Glucosa ..... 0.10 g.
- Excipiente Q.S. para un sello, una cápsula, un comprimido o un supositorio. - - - - -

- 410. Floropropiofenona ..... 0.02 g.
- Trijhidroxiacetofenona ..... 0.02 g.
- Glucosa ..... 0.10 g.
- Excipiente Q.S. para un sello, una cápsula, un comprimido o un supositorio. - - - - -

- 415. Floropropiofenona ..... 0.01 g.
- Trijhidroxiacetofenona ..... 0.01 g.
- Trijhidroxi-isobutirofenona.... 0.01 g.
- Trijhidroxi-butirofenona ..... 0.01 g.

71061



Excipiente Q.S. para un sello, una cápsula, un comprimido o un supositorio. - - - - -

420. Las pruebas clínicas efectuadas con la trihidroxiacetofenona y la floropropiofenona han confirmado las propiedades que se han resumido anteriormente y han mostrado que dichos productos dan excelentes resultados en el tratamiento de cólicos hepáticos, jaquocas digestivas y perturbaciones digestivas de los hepáticos. - - - - -

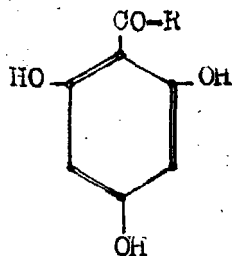
425. Habiendo descrito convenientemente la invención se hace constar que el objeto de la presente Patente de Invención es el que se concreta en la primera de las reivindicaciones que siguen, ya sea tomada aisladamente, ya sea tomada junto con la reivindicación segunda. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España y todos sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes : - - - - -

435. REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados alkilados de la florofenona, que responden a la fórmula: -



440. en la que R representa un radical alkilo, caracterizado

271061



porque se condensa un nitrilo con floroglucinol y se hidroliza de preferencia en caliente el compuesto nitrogenado obtenido. -----

445.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa en un medio anhidro, estando los dos productos de preferencia disueltos en éter, en presencia de cloruro de zinc, acidificándose el medio, de preferencia por el paso de ácido

450.

clorhídrico. -----

3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ALKILADOS DE LA FLOPOMONA". -----

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

455.

BARCELONA, 15 SEP. 1961

P. A.

ad.