

3 02 444

PATENTE DE INVENCION

302444



## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de cetonas  
básicas con propiedades farmacológicas".

*Solicitante:*

AB Ferrosan, entidad sueca, residente en  
Celsiusgatan 35, Malmö, Suecia.

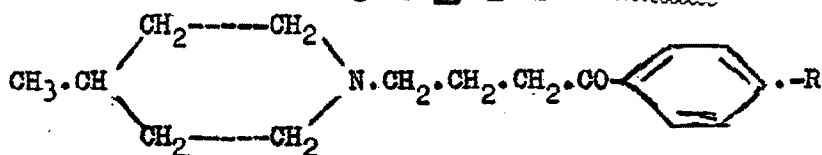
La presente invención se refiere a la  
obtención de cetonas básicas con valiosas propie-  
dades farmacológicas.

5. Las cetonas básicas, obtenidas según el  
procedimiento de la invención, tienen la fórmula



general

302444



donde R es hidrógeno o fluoro, y la invención comprende también las sales de adición de ácido de estas cetonas básicas.

5.

Las propiedades farmacológicas esenciales de las cetonas básicas según la presente invención son sus efectos anestésicos locales, sus efectos como medio antiespasmótico, como psico-sedante y analgético y medio antidepresivo, y son adecuadas para muchas finalidades clínicas.

10.

De acuerdo con la presente invención los nuevos compuestos se obtienen reaccionando 4-metilo-piperidina con  $\gamma$ -halógeno-butirofenona o  $\gamma$ -halógeno-p-fluorobutirofenona a temperatura más elevada y en presencia de un medio ligador de ácido. Como medio ligador de ácido puede servir un exceso de la 4-metilo-piperidina, empleándose preferentemente 1 molécula de exceso.

15.

El calentamiento se efectúa ventajosamente en presencia de yoduro potásico, con lo que se evitan reacciones secundarias indeseadas. La reacción se puede efectuar en un tubo cerrado y como medio de reacción puede servir un disolvente inerte o diluyente, tal como por ejemplo un hidrocarburo, por ejemplo tolueno. De esta manera se aumentan los rendimientos y se acortan los tiempos de reacción.

20.

25.

302444<sup>27</sup>



Los ejemplos siguientes explican la invención sin limitarla.

EJEMPLO 1.

5. Una solución o dispersión, compuesta de 18,3 g (0,1 mol) de  $\gamma$ -clorobutirofenona, 19,8 g (0,2 mol) de 4-metilo-piperidina y 0,5 g de yoduro potásico en 150 ml de tolueno, se calienta en un tubo de cristal cerrado durante 15 horas a 100-110°C. El yoduro potásico y el hidrocioruro de la

10. 4-metilo-piperidina, que se forma durante la reacción, se separan por filtración y el disolvente se retira del filtrado mediante evaporación en vacío sobre un baño de vapor. El residuo se destila y la fracción que se obtiene a 110-120°C/0,1 mm Hg se recoge. La base se disuelve en éter y la  $\gamma$ -(4-metilo-piperidina)-butirofenona se precipita como hidrocioruro. El producto de reacción se limpia por

15. recristalización en etanol/éter.

Rendimiento 19,2 g (68 % de la teoría).

20. Punto de fusión 204-205°C.

Análisis:	Calculado	Encontrado
C	68.19 %	68.7 %
H	8.59	8.73
N	4.97	4.95
O	5.67	5.80
Cl	12.58	12.52

EJEMPLO 2.

25. Una solución o dispersión que se compone de 20,1 g (0,1 mol) de  $\gamma$ -cloro-p-fluorobutirofenona, 19,8 g (0,2 mol) de 4-metilo-piperidina y 0,1 g de yoduro potásico en 150 ml de tolueno, se



302444

caliente en un tubo de cristal cerrado durante 15 horas a 100-110°C. El yoduro potásico y el hidrocioruro de la 4-metilo-piperidina formados durante la reacción se separan por filtración y el disolvente se retira del filtrado por evaporación en vacío sobre un baño de vapor. El residuo se destila y la fracción, que se obtiene a una temperatura de 120-125°C y una presión inferior a 0,1 mm Hg, se recoge. La base se disuelve en éter y la  $\delta$ -(4-metilo-piperidino)-p-fluorobutirofenona se precipita como hidrocioruro. El producto de reacción se limpia mediante recristalización en etanol/éter.

Rendimiento: 22,0 g (73 % de la teoría).

15. Punto de Fusión 209-211°C.

<u>Análisis:</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
Cl	11.83 %	11.81 %
N	4.67	4.68

Los nuevos compuestos son de efecto central-depresivo con efectos antiespasmóticos y destacadamente tranquilizantes cuando se administran como tales o en forma de sus sales de adición de ácido, tal como sus hidrocioruros. Además tienen también un efecto antidepresivo. Ya en reducidas dosis se logra una protección contra espasmos, tal como se produce por ejemplo por electro-shock, estricnina o metrazol. Los nuevos compuestos reducen también la actividad espontánea de los animales de laboratorio, tal y como se determinan en jaulas de agitación, ruedas de ardillas y ensayos de

302444



de trepado. La toxicidad de los nuevos compuestos es reducida y el efecto sobre el sistema nervioso autónomo débil. Los estudios electroencefalográficos en conejos demuestran que los nuevos compuestos producen una desincronización en el encefalograma cortical, lo que representa probablemente una expresión para un mayor despejado del cerebro. Los nuevos compuestos poseen un efecto destacadamente analgético medido en el ensayo de curva; en reducidas dosis se bloquea la reacción de fallo implicada en las ratas. Los nuevos compuestos tienen una fuerte actividad hipotérmica en los animales de laboratorio.

Los hidroclozuros se disuelven fácilmente en agua y esto los hace especialmente valiosos, ya que de esta manera es posible la administración parental de los nuevos compuestos por medio de inyección. En la administración parental no se han observado efectos de irritación locales. Los nuevos compuestos y sus sales de adición de ácido, tal como los hidroclozuros, se pueden administrar también per os, por ejemplo en forma de píldoras o tabletas.

Los resultados farmacológicos demuestran que las sustancias son de especial valor en el tratamiento de distintas perturbaciones mentales, tales como epilepsia, psicosis o neurosis.

Para muchas finalidades es una dosis clínica adecuada 10 - 500 mg (calculado sobre la base) que se administra 3 hasta 4 veces diario. Natural-



3 2444

mente se ha de determinar la dosis teniendo en consideración el estado, edad y peso del paciente.

5. La invención comprende los preparados - adecuados para el tratamiento de personas - que contengan los nuevos compuestos o sus sales de adición de ácido, especialmente los hidroclo-  
10. ruros, junto con un diluyente o vehículo inerte o que en caso de su empleo para inyecciones contengan los nuevos compuestos disueltos en agua.

Las tabletas se pueden obtener elaborando los nuevos compuestos o una sal de adición de ácido con los vehículos y medios auxiliares usuales. La siguiente receta es conveniente para la obtención de tabletas:

15. 10 g del hidroclo-  
ruro de la  $\delta$ -(4-metilo-piperidino)-butirofenona  $\delta$   
2,5 g del hidroclo-  
20. ruro de la  $\delta$ -(4-metilo-piperidino)-p-fluorobutirofenona  
9 g de fécula de patata  
1 g de dióxido de silicio coloidal  
2,5 g de una solución de gelatina acuosa al 5 %  
2 g de talco  
0,2 g de estearato de magnesio.

25. La mezcla se elabora a 100 tabletas, conteniendo cada una de ellas 100 o 25 mg del componente activo.

Para una inyección parental es adecuada la siguiente solución: 2,5 g del hidroclo-  
30. ruro de la  $\delta$ -(4-metilo-piperidino)-butirofenona  $\delta$  1,25 g

302442

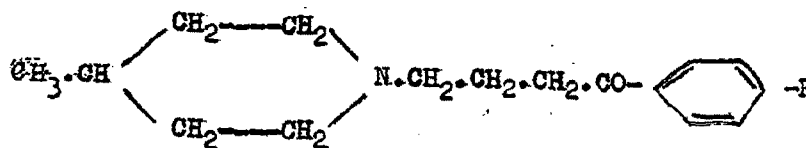


del hidrocioruro de la  $\gamma$ -(4-metilo-piperidino)-  
 p-fluorobutirofenona disueltos en 100 ml de agua  
 que contiene 0,6 g de NaCl. La solución obtenida  
 se llena en ampollas que contienen cada una 2 ml  
 de la solución y por lo tanto 50 mg ó 25 mg del  
 componente activo.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza  
 del invento, así como la manera de realizarlo en  
 la práctica, debe hacerse constar que las dispo-  
 siciones anteriormente indicadas son susceptibles  
 de modificaciones de detalles, en cuanto no alta-  
 ren su principio fundamental. También se hace con-  
 star que el invento corresponde a una solicitud de  
 patente presentada en Gran Bretaña con fecha 29 de  
 julio de 1.963 nº 29 969/63, acogiéndose, por lo  
 tanto, a los beneficios que conceden los convenios  
 internacionales en vigor y siendo lo que consti-  
 tuye la esencia del referido invento y por lo que  
 se solicita Patente de Invención, por 20 años en  
 España: "Procedimiento para la obtención de cetonas  
 básicas con propiedades farmacológicas"; caracte-  
 rizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de  
 cetonas básicas con propiedades farmacológicas de  
 fórmula general



302442



donde R es hidrógeno o fluoro, o sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque 4-metilo-piperidina se reacciona con una  $\gamma$ -halógeno-butirofenona o una  $\gamma$ -halógeno-fluorobutirofenona a temperatura más elevada en presencia de un medio ligador de ácido, después de lo cual, si se desea la obtención de una sal de adición de ácido, la cetona básica se reacciona con un ácido, como el ácido clorohidrogénico.

5.

10.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque como medio ligador de ácido se emplea un exceso en 4-metilo-piperidina, preferentemente 1 mol más al necesario para la reacción.

15.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de yoduro potásico.

20.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en un tubo de cristal cerrado en un disolvente o diluyente inerte, tal como hidrocarburo.

25.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>, caracterizado porque la duración de la reacción es de 1 - 15 horas y la temperatura de reacción asciende a 100 - 110°C.

30.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup> o 5<sup>a</sup>, caracterizado porque, terminada la reacción, el yoduro potásico y el hidrocloreto de la 4-metilo-piperidina se filtran y el disolvente

30244



se retira del filtrado por evaporación en vacío.

5. 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriormente, caracterizado porque la cetona básica formada se disuelve en éter y de la solución etérica se precipita con ayuda de clorhidrógeno como hidrocioruro.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque el hidrocioruro se limpia por recristalización de etanol/éter.

10. 9ª.- Procedimiento para la obtención de cetonas básicas con propiedades farmacológicas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

AB Ferrasán.

DOMÍNGUEZ ACEBO Y MODER