

PATENTE DE INVENCION

324501

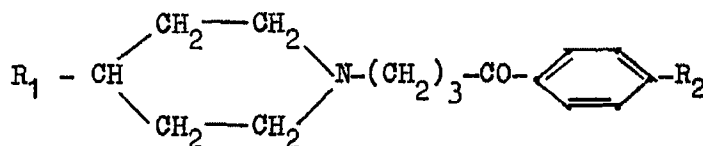
Case Gaba VII

324501
Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
BUTIROFENONAS BASICAS".

Solicitante: AB FERROSAN, entidad sueca, residente en:
Celsiusgatan 35, Malmö, Suecia.

El presente invento se refiere a un nuevo
procedimiento para la preparación de las cetonas
básicas de la fórmula general:



5.

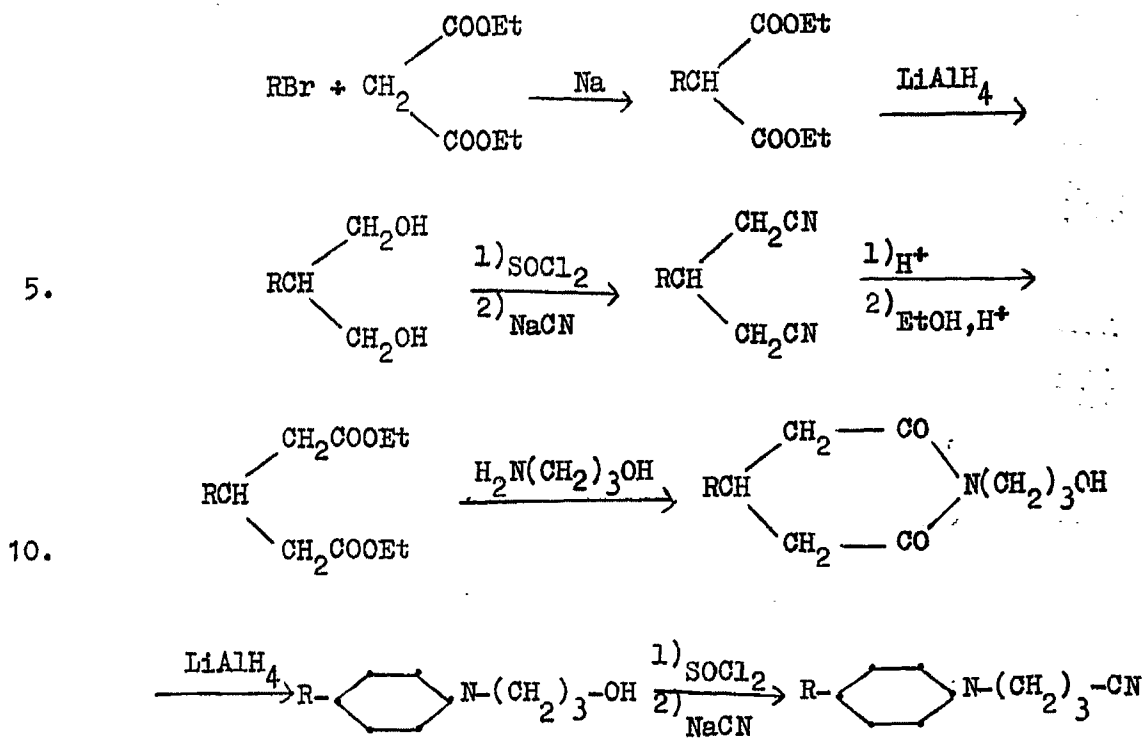


- en la que R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y R_2 es hidrógeno o flúor y sus sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacológico, son
5. compuestos farmacológicamente valiosos puesto que ofrecen una actividad como anestésicos locales, antiespasmódicos, psico-sedantes, analgésicos y anti-depresivos, siendo sus compuestos muy útiles para muchas aplicaciones químicas.
10. Con anterioridad a este invento se han hecho propuestas para preparar dichas cetonas básicas por reacción de una piperidina, que se alquila correspondientemente en la posición 4-, con una γ -halógeno-butirofenona o una γ -halógeno-p-fluor-butirofenona respectivamente a una elevada temperatura y en presencia de un compuesto ácido de enlace.
15. Según el invento, dichos compuestos se preparan mediante síntesis de Grignard reaccionando el 4-alquilpiperidino-butironitrilo apropiado con bromobenceno que puede ser flúor substituído en la posición p-. El invento comprende también el empleo de ésteres o halogenuros de ácidos, especialmente cloruros, en lugar de los compuestos de nitrilo mencionados anteriormente, en la síntesis. El uso de los
20. derivados de nitrilo de la piperidina tiene, no obstante, preferencia sobre los demás.
25. El 4-alquil-piperidino-butironitrilo empleado como material de partida puede prepararse de cualquiera de las formas convenientes conocidas, es decir, según
30. las siguientes etapas de reacción:

324501

- 3 -

22



15. El 4-alkil-piperidino-butironitrilo preparado de esta forma se añade, preferiblemente en forma de una solución de éter, a una solución Grignard preparada partiendo de magnesio y bromobenceno que, si se desea, puede ser flúor substituído en la posición p-. Entonces se refluje la mezcla resultante, después de lo cual se descompone, es decir, añadiendo agua y una solución saturada de cloruro amónico. La cetimina formada se halla presente en la fase de éter que se separa y evapora hasta su aridez al vacío. Se añade el residuo HCl 5 N y después se refluje la mezcla durante unas 20 horas para hidrolizar la cetimina formándose la cetona, mientras que el compuesto no reaccionado de piperidino-nitrilo substituído se hidroliza para que se forme el aminoácido correspon-
- 20.
- 25.

324501

- 4 - 2



- diente que no es soluble en disolventes orgánicos. Después de dejarlo enfriar, se añade un exceso de amoníaco y se extrae con éter la mezcla de la reacción. Se deja evaporar la fase de éter hasta que queda un residuo árido que se destila. Si se desea, se traslada el producto a una sal de adición de ácido.
- 5.

- Según se ha indicado anteriormente, el invento comprende también el empleo de ésteres 4-alkilpiperidino-butirosicos o halurohidratos en la síntesis de los compuestos de la fórmula general citada anteriormente. Los ésteres y los clorhidratos se preparan por procedimientos corrientes, es decir, a lo largo de la serie de reacciones indicadas anteriormente.
- 10.
- Quando se emplea clorhidrato en la síntesis de Grignard, es preferible añadir $CdCl_2$ o $CdBr_2$ libre de agua y pulverizado a la solución Grignard para evitar la reacción adicional de la cetona formada con el reactivo Grignard.
- 15.

- Los nuevos compuestos son poderosos deprimentes centrales con efectos pronunciados antiespasmódicos y tranquilizantes cuando se administran como tales o en forma de sales de adición de ácido, como puede ser el clorhídrico. Aún en pequeñas dosis, se consigue la protección contra las convulsiones producidas por cargas eléctricas, estriocina o metrazola. Los nuevos compuestos disminuyen también la actividad espontánea de los animales de laboratorio según experiencias en las jaulas de ensayo, rueda de ardilla y prueba de subida. La toxicidad de los nuevos compuestos es baja y las acciones del sistema nervioso autónomo son débiles. Los estudios encefalográficos realizados en
- 20.
- 25.
- 30.

324501

- 22 MAR. 1968



- el conejo demuestran que los nuevos compuestos inducen una desincronización en el electroencefalograma cortical, lo cual es probablemente un signo de actividad aumentada en el cerebro. Los nuevos compuestos
5. poseen una prominente actividad analgésica, medida en pruebas de convulsiones; en pequeñas dosis, detienen la reacción a la amulación condicionada de las ratas. Los nuevos compuestos poseen una fuerte actividad hipodérmica en los animales de laboratorio.
10. Los nuevos compuestos o sus sales de adición de ácido, como es el clorhídrico, se administran normalmente per os, por ejemplo, en forma de píldoras o tabletas.
15. Los resultados farmacológicos indican que las sustancias tendrán un valor especial en el tratamiento de diversas perturbaciones mentales, como por ejemplo, la epilepsia, psicosis o neurosis.
20. Para muchos fines, una dosis clínica apropiada puede ser de 10 a 500 mgs. (calculada como base) administrada tres o cuatro veces al día. Naturalmente, la dosis habrá de administrarse en consonancia con el estado, edad y peso del paciente.
25. El invento comprende composiciones que son apropiadas para seres humanos, cuyas composiciones comprenden los compuestos del invento o sus sales de adición de ácidos, especialmente clorhidratos junto con un diluyente o vehículo inertes o disueltas en agua para ser administradas por vía inyectable.
30. Se pueden elaborar tabletas confeccionando uno de los nuevos compuestos o su sal de adición de

324501

- 6 -



ácido con vehículos y adyuvantes de uso común. A continuación se expone la composición de una tableta apropiada:

5. 10 gms. de clorhidrato de γ -(4-isopropil-piperidino)-butirofenona, o
2,5 gms. de clorhidrato de τ -(4-n-propil-piperidino)-p-fluorbutirofenona,
9 gms. de almidón de patata
1 gm. de sílice coloidal
10. 2,5 gms. de una solución de gelatina acuosa al 5%
2 gms. de talco
0,2 gms. de estearato de magnesio.

Esta mezcla se confeccionó en 100 tabletas, conteniendo, por tanto, cada una 100 mgs y 25 mgs., respectivamente, de los compuestos activos.

15. El invento se ilustra de una forma adicional mediante los ejemplos siguientes, que no significan limitación alguna del alcance del invento, en los que las partes se dan en peso y las temperaturas en grados Celsius, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1 -

Preparación de τ -(4-n-propilpiperidino)-p-fluorbutirofenona clorhídrica.

25. Se añadieron gota a gota 20,8 gms (0,1 mol) de τ -(4-n-butilpiperidino)-butironitrilo disuelto en 200 mls de éter a una solución Grignard preparada partiendo de 70,0 gms (0,4 mol) de p-fluorbromobenceno y 9,8 gms (0,4 mol) de magnesio en 500 mls de éter.
30. Después de haber terminado de realizar la adi-

324501

- 7 z



- ción se reflujo la mezcla de reacción durante 7 horas, después de lo cual se añadió agua y finalmente una solución de cloruro amónico saturado para llevar a cabo la descomposición de la mezcla de la reacción.
5. Se separó la fase de éter y se evaporó al vacío. Se añadieron al residuo 500 mls. de ácido clorhídrico 5 N y se reflujo la mezcla durante 20 horas. Después de haberse enfriado, se añadió un exceso de amoníaco concentrado y se extrajo la mezcla de la reacción con éter. La solución de éter se evaporó al vacío y se destiló el residuo. Se obtuvieron 26 gms. del compuesto a 130 - 135° C./01 mms de Hg (85% de la teoría).
- 10.

El clorhidrato se preparó de una de las formas conocidas. Punto de fusión (sin corregir) 203 - 208° C.

15.

Análisis : Cl^- (Calculado) = 10,37;
 Cl^- (Hallado) = 10,33.

EJEMPLO 2 -

- Preparación del hidrocloreto de la γ -(4-
-etilpiperidino)-butirofenona.
- 20.

- Se añadió gota a gota una solución al benceno de difenil cadmio preparada partiendo de 0,1 mol de CdCl_2 o CdBr_2 y 0,2 mol de bromuro de fenilmagnesio según Gilman y Nelson, por ejemplo, Rec. trav. chim. 55, 518 (1936), a una solución de 21,8 gms (0,1 mol) de cloruro de γ -(4-etilpiperidino)-butanoilo en 200 mls. de benceno. Después de haberse terminado la adición se reflujo la mezcla de la reacción durante 0,5 hora. La mezcla de la reacción se elaboró de la manera conocida de por sí, es decir,
- 25.
- 30.



- por descomposición con agua o una solución de cloruro amónico. La fase de benzeno se evaporó al vacío y se destiló el residuo. El compuesto deseado se obtuvo a 125 - 130° C./0,01 mms. de Hg. Rendimiento: 16 gms. (62% de la teoría).
- 5.

El clorhidrato se preparó de la forma acostumbrada. Punto de fusión: 199 - 200° C.

EJEMPLO 3 -

- Preparación del hidrocloreto de la γ -(4-isopropil-piperidino)-butirofenona.
- 10.

- Se añadió gota a gota una solución al éter de 0,1 mol de bromuro de fenilmagnesio a una solución de 24,1 gms (0,1 mol) de etil γ -(4-isopropil-piperidino) butirato en 400 mls. de éter. Después de finalizada la adición se dejó la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante 2 horas y se descompuso después mediante agua y una solución de cloruro amónico saturado. Se separó la fase de éter y se evaporó al vacío. Se destiló el residuo y el compuesto deseado se obtuvo a los 125 - 130° C./0,01 mms. de Hg. Rendimiento: 12 gms. (44 % de la teoría).
- 15.
- 20.

El hidrocloreto se preparó de la manera usual. Punto de fusión: 207 - 209° C.

EJEMPLOS 4 - 14 -

25. Procediendo en general, según se describe en los ejemplos 1 a 3, se prepararon los compuestos siguientes del invento enumerados en la tabla expuesta a continuación:

324501

- 9 - 22

T A B L A .

(Sales de adición de ácido clorhídrico).

Nº	R ₁	R ₂	Punto de fusión ° C.	Análisis (Cl)	
				Calculado	Hallado
5.	4 CH ₃	F	209 - 211	11.83	11.81
	5 C ₂ H ₅	F	198 - 199	11.30	11.31
	6 n-C ₄ H ₉	F	203 - 208	10.37	10.53
	7 t-C ₄ H ₉	F	210 - 211	10.37	10.37
	8 n-C ₅ H ₉	F	194 - 197	9.96	10.01
10.	9 CH ₃	H	204 - 205	12.58	12.52
	10 C ₂ H ₅	H	199 - 200	11.99	12.00
	11 n-C ₃ H ₇	H	183 - 185	11.44	11.48
	12 n-C ₄ H ₉	H	179 - 182	10.95	10.90
	13 t-C ₄ H ₉	H	210 - 213	10.95	10.69
15.	14 n-C ₅ H ₁₁	H	178 - 183	10.50	10.42

- N O T A -

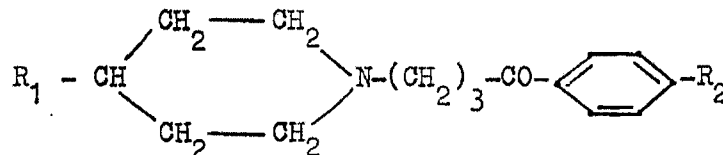
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 24 de Marzo de 1965, bajo el

25. Nº 12448/65, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA



LA PREPARACION DE BUTIROFENONAS BASICAS", caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la preparación de butirofenonas básicas farmacológicamente activas que
5. tienen la fórmula general:



10. en la que R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y R₂ es hidrógeno o flúor, caracterizado porque se somete a reacción a un éster del piperidino butironitrilo o un halogenuro, cuyo grupo piperidino se substituye en la posición 4- por un grupo alquilo lineal o ramificado que tenga de 1 a 5 átomos de carbono,
15. con un compuesto Grignard obtenido por la reacción de magnesio con bromobenceno que puede substituirse en la posición p- por flúor; y porque el complejo de magnesio obtenido se descompone con la ayuda de agua
20. y la cetona básica aislada.

- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el caso de usar un éster del 4-alkil-piperidino butiro o halogenuro como material de partida la reacción Grignard se lleva a cabo en presencia de cloruro o bromuro de cadmio.
- 25.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque en lugar de un compuesto reactivo Grignard se usa difenil cadmio que puede substituirse por flúor en ambas posiciones p- y que se ob-

324501 - 11 -



tiene mediante la reacción de bromuro de fenil magnesio que en la posición p-puede sustituirse por flúor con cloruro o bromuro de cadmio.

5. 4^a.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se obtiene la cetona básica partiendo del producto de reacción de la reacción Grignard.

10. 5^a.-"Procedimiento para la preparación de butirofenonas básicas"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

AB FERROSAN,

J. GOMEZ ACEBO Y MODER

22 MAR 1946