

F.C. 23-I-76

425786



P.- 57.351

Case 1/487

- We/mw

Rehecha I

CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

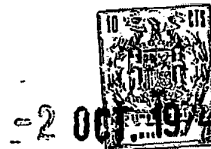
entidad alemana

establecida en D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

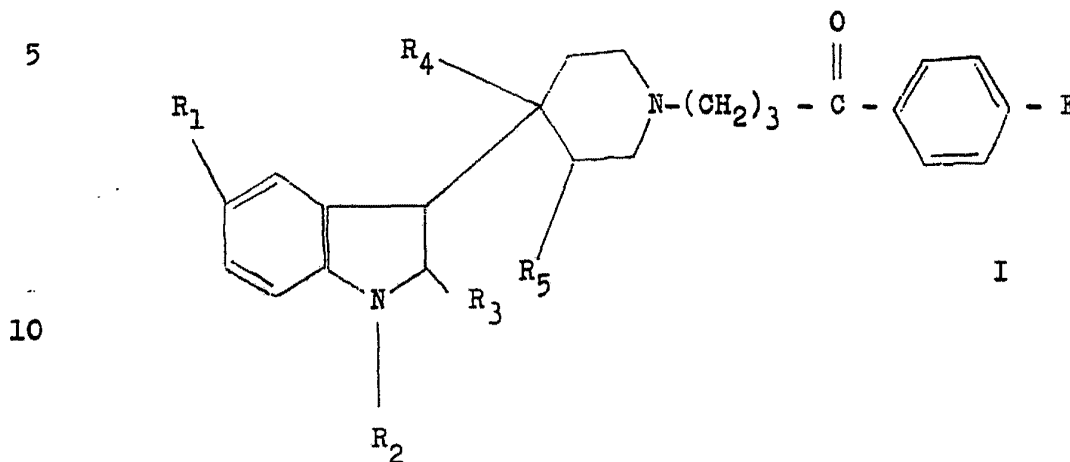
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS INDOLIL-PIPERIDINO-(ó 1,2,5,6-TETRAHIDRO-PIRIDIL)-BUTIROFENONAS" (Clase Internacional CO7d)

25.9.74
C.M.H.

425786



Objeto del invento son nuevas indolil-piperidino-(ó 1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-butirofenonas de la fórmula general



y sus sales por adición de ácido.

15

En esta fórmula:

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o el grupo metilo, metoxi o trifluorometilo;

R_2 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo;

20

R_3 significa el grupo metilo o fenilo; y

R_4 y R_5 significan átomos de hidrógeno o en conjunto un doble enlace.

25

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales por adición de ácido,

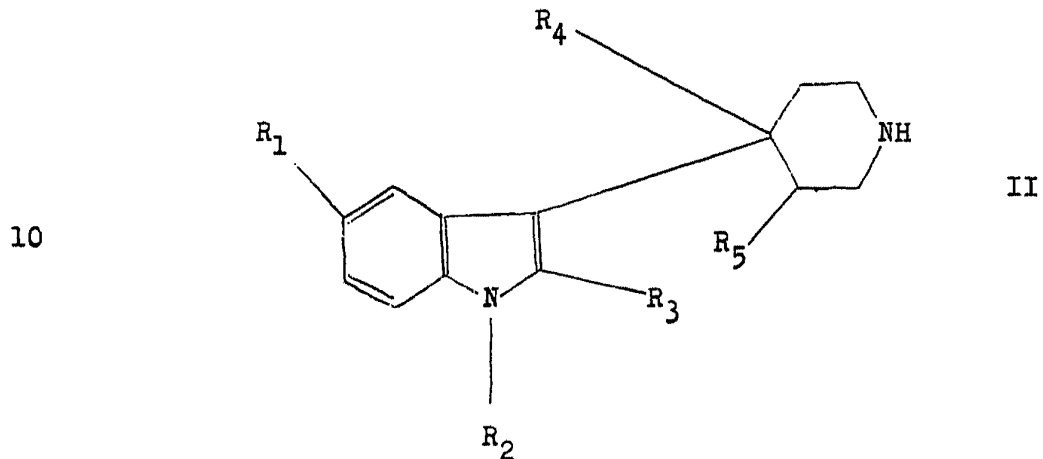


1974

el cual consiste en que

se somete a alcoholación una 4-indolil-piperidina o 4-indolil-tetrahidropiridina adecuadamente sustituida de la fórmula general

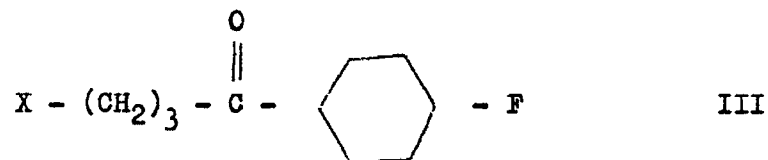
5



15

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 poseen los significados arriba indicados, con una ω -halogeno-para-fluorobutirofenona de la fórmula

20

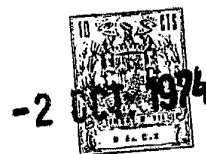


en donde X significa un átomo de halógeno.

25

La alcoholación de una 4-indolil-piperidina o 4-indolil-tetrahidropiridina de la fórmula II con la

425786



5 ω -halogeno-para-fluorobutirofenona de la fórmula III
discurre preferiblemente utilizando disolventes orgá-
nicos inertes tales como metanol, etanol, alcoholes
más elevados, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mez-
clas de este disolvente, y en presencia de una base or-
gánica o inorgánica tal como trietilamina, bicarbonato
de sodio o carbonato de potasio. En el caso de utilizar
se ω -cloro-para-fluorobutirofenona se ha manifestado
como ventajoso añadir además yoduro de potasio a la mez-
10 cla de reacción.

La temperatura y la duración de la reacción
dependen de la constitución de la sustancia de parti-
da empleada en cada caso; preferiblemente, la reacción
se lleva a cabo a reflujo.

15 Caso de que en un compuesto de la fórmula ge-
neral II R_4 y R_5 signifiquen en conjunto un doble enla-
ce, en caso deseado, antes o después de la alcoholación,
se puede hidrogenar este doble enlace.

20 Una hidrogenación a continuación de la reac-
ción de alcoholación se efectúa preferiblemente utili-
zando diimina como agente de hidrogenación. La reali-
zación de la hidrogenación antes de la alcoholación se
describe con acasión de la preparación de las sustan-
cias de partida.

25 Los productos finales de la fórmula general



I, así obtenidos, pueden ser transformados de modo usual en sus sales por adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido orto-fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metansulfónico o ácido toluensulfónico, ácido succínico, etc.

10 Los compuestos de partida de la fórmula general II son asimismo nuevos. Por ejemplo, pueden obtenerse partiendo de un indol adecuadamente sustituido de la fórmula IV por reacción con la cantidad estequiométrica o un ligero exceso de 4-piperidona, en una mezcla de ácido acético glacial y ácido fosfórico, con calentamiento.

15 El compuesto 1, 2, 5, 6-tetrahidropiridínico formado de este modo puede ser hidrógenado luego en caso deseado con platino/carbón o con diimina de acuerdo con procedimientos usuales.

20 Además, es posible llegar a obtener un compuesto de partida de la fórmula II haciendo reaccionar, preferiblemente a la temperatura ambiente, en una mezcla de ácido acético glacial y ácido fosfórico, a un
25 indol de la fórmula IV con la cantidad equivalente de

425786



N-acetil-4-piperidona. Se obtiene la correspondiente
4-indolil-1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, que es
hidrogenada de manera en sí conocida mediante paladio/
/carbón a la temperatura ambiente y a la presión atmos-
férica para formar la correspondiente piperidina; esta
última es saponificada en una mezcla de un alcohol infe-
rior y de una solución al 50% de hidróxido de potasio.

De acuerdo con los modos de procedimiento arri-
ba indicados se pueden preparar, por ejemplo, los si-
guientes productos finales, eventualmente en forma de
sus sales por adición de ácido:

- 4- \int 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-piperidino \int -para-fluo-
ro-butirofenona;
- 4- \int 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-
piridil \int -para fluoro-butirofenona;
- 4- \int 4-(5-metoxi-2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-
-1-piridil \int -para-fluoro-butirofenona;
- 4- \int 4-(1,2-dimetil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-piri-
dil \int -para-fluoro-butirofenona;
- 4- \int 4-(2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil \int -
-para-fluoro-butirofenona;
- 4- \int 4-(5-cloro-1,2-dimetil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-
-1-piridil \int -para-fluoro-butirofenona;
- 4- \int 4-(2,5-dimetil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-pi-
ridil \int -para-fluoro-butirofenona;

4-[4-(1-metil-2-fenil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-
-1-piridil]-para-fluoro-butirofenona;

4-[4-(1,2-dimetil-3-indolil)-piperidino]-para-fluoro-
-butirofenona;

5 4-[4-(5-trifluorometil-2-metil-3-indolil)-piperidino]-
-para-fluoro-butirofenona.

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I manifiestan el cuadro típico de efectos de los agen-
tes neurolépticos y por lo tanto deben ser empleados co-
mo agentes amortiguadores del sistema nervioso central,
10 como agentes sedantes y tranquilizantes. Además son
superiores al agente neuroléptico conocido, Haloperi-
dol, debido a que, a igualdad de efecto, tienen una
toxicidad esencialmente menor; mientras que la DL_{50} del
15 Haloperidol se encuentra en un valor de aproximadamen-
te 170 mg/kg p.o., en el caso de los compuestos de acuer-
do con el invento ésta se encuentra muy por encima de
700, y en algunos casos incluso muy por encima de 1.000
mg/kg p.o.

20 Los compuestos que se pueden obtener de acuer-
do con el invento pueden pasar a utilizarse por sí só-
los o en combinación con otras sustancias activas de
acuerdo con el invento. Formas de administración apro-
piadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositó-
rios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersa-
25

425786



bles. Tabletas adecuadas se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Con el fin de lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo también la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.



Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcares, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalino del ácido etilendiaminotetraacético, y pueden ser cargadas y envasadas en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen la o las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

Supositorios apropiados pueden ser prepara-

425786



dos, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con agentes excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

5

Ejemplo 1

4-4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil 7-para-fluoro-butirofenona (de acuerdo con el modo de procedimiento a))

10 Una mezcla de 12,4 g (0,05 moles) de 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, 10,2 g (0,051 moles) de ω -cloro-para-fluoro-butirofenona, 5,9 g (0,07 moles) de bicarbonato de sodio, 11,7 g (0,07 moles) de yoduro de potasio, 75 ml de dimetilformamida y 75 ml de tetrahidrofurano es calentada a reflujo durante dos horas. Después del enfriamiento, la solución obtenida es concentrada por evaporación hasta sequedad y el residuo es repartido entre una solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con solución saturada de sal común, es secada y concentrada por evaporación hasta sequedad. Después de la recristalización en etanol se obtienen 12,7 g (= 62% de la teoría) del compuesto del título de punto de fusión 83-87°C. La base puede ser transformada de modo usual en su clorhidrato, de punto de fusión: 221-223°C.

15

20

25

Ejemplo 24-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-piperidino 7-para-
-fluoro-butirofenona

5 Una mezcla de 29,2 g (0,1 moles) de 4-(5-
-cloro-2-metil-3-indolil)-piperidina, 20,4 g (0,1 moles)
de ω -yodo-para-fluoro-butirofenona, 11,8 g (0,14 mo-
les) de bicarbonato de sodio, 23,4 g (0,14 moles) de yo-
duro de potasio, 150 ml de dimetilformamida y 150 ml de
10 tetrahidrofurano es calentada a reflujo durante 2 ho-
ras. Después del enfriamiento, la solución obtenida es
concentrada hasta sequedad y el residuo es repartido en
tre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbo-
nato de sodio. La capa orgánica es lavada con solución
15 saturada de cloruro de sodio, es secada y concentrada
por evaporación. Después de la recristalización en eta-
nol se obtienen 25,9 g (73% de la teoría) del compues-
to del título de p. de f. 190-194°C.

Metansulfonato: P. de f. 257°C.

20 La 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-piperidina
utilizada como sustancia de partida puede obtenerse del
siguiente modo:

25 a) 24,7 g (0,1 moles) de 4-(5-cloro-2-metil-
-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina son disueltos en
250 ml de ácido acético y agitados con 4 g de platino
al 5% sobre carbón a 50°C y 5 atmósferas manométricas.

425786



-2 OCT. 1974

La hidrogenación está terminada después de aproximadamente 2 horas. Tras de separar por filtración el catalizador se concentra en vacío hasta sequedad y se recristaliza en isopropanol el acetato obtenido de este modo.

5

Rendimiento: 24,8 g (= 80% de la teoría) de p. de f.: 225-229°C. La base es puesta en libertad a partir del acetato con lejía de potasa: P. de f.: 219-221°C.

b) 3,0 g de 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-
10 -1,2,5,6-tetrahidropiridina son añadidos, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 5,0 g de sal dipotásica de ácido azodicarboxílico en 50 ml de dioxano. En el espacio de 30 minutos se añade una solución de 1,3 g de ácido acético en 5 ml de dioxano y
15 después de 9 horas se añade nuevamente la misma cantidad de esta mezcla. Tras 20 horas se elimina la mezcla de disolventes bajo presión reducida, el residuo es extraído con acetonitrilo y el compuesto del título es llevado a cristalización por enfriamiento.

20

Se obtienen 21,2 g (= 85% de la teoría) del compuesto del título, de punto de fusión 218-220°C.

25

c) Una mezcla de 20 g (0,12 moles) de 5-cloro-2-metil-indol, 40 ml de N-acetil-4-piperidona, 400 ml de ácido acético glacial y 150 ml de ácido fosfórico 2 N es agitada en baño de aceite a 70°C durante 1 hora.



-2 OCT 1974

- Después de ello la mezcla es vertida sobre una mezcla de hielo y amoníaco concentrado y es extraída con acetato de hielo. Los extractos son lavados con solución de carbonato de sodio, son secados y concentrados por evaporación hasta sequedad. Se obtiene la 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-N-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina de p. de f. 215°C con un rendimiento de 24,9 g (= 71% de la teoría).
- 5
- 10 g (0,035 moles) de este compuesto son agitados a la temperatura ambiente y bajo la presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno con 1,5 g de paladio/carbón y 700 ml de etanol. Después de consumirse la cantidad teórica de hidrógeno (770 ml) el catalizador es separado por filtración y la solución es evaporada hasta sequedad.
- 15
- Se obtienen 10 g (100% de la teoría) de 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-N-acetil-piperidina de punto de fusión 218°C (en acetato de etilo).
- 20
- 10 g del compuesto piperidínico son calentados a reflujo durante 4,5 horas en una mezcla de 300 ml de n-propanol y 30 ml de solución al 50% de hidróxido de potasio. Después de ello la mezcla es concentrada por evaporación hasta sequedad y el residuo es repartido entre agua y éter. Los extractos en éter son lavados, secados y el disolvente es evaporado. El residuo es
- 25

425786



2 OCT. 1974

transformado en el clorhidrato y es recristalizado en etanol/éter.

5 Rendimiento de clorhidrato de 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-piperidina: 7,3 g (= 73% de la teoría) de punto de fusión 295-310°C.

La 4-(5-cloro-2-metil-3-indolil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina utilizada como compuesto de partida en los Ejemplos 1, 2a) y 2b) puede ser preparada del siguiente modo:

10 Una mezcla de 100 g (0,6 moles) de 5-cloro-2-metil-indol, 100 g (0,65 moles) de clorhidrato de 4-piperidona monohidratado, 900 ml de ácido acético glacial y 450 ml de ácido fosfórico 4 N es calentada a 80°C durante 2 horas. Después de ello la mezcla de reacción es enfriada, es vertida sobre una mezcla de hielo y amoníaco, y es extraída con acetato de etilo. El extracto es lavado y secado, y el disolvente es evaporado. El residuo es recristalizado en metanol.

15 Se obtienen 108 g (= 73% de la teoría) del compuesto del título de punto de fusión 208-210°C.

20 De manera análogo a los modos de procedimiento descritos en los Ejemplos 1 y 2 se obtuvieron además los siguientes productos finales:

25

425786



Ejem plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	P. de Base	F. °C Clorhidrato
	CH ₃ O	H	CH ₃	doble en- lace		45	-
5	H	CH ₃	CH ₃	"		-	220
	H	H	CH ₃	"		-	208 - 210
	Cl	CH ₃	CH ₃	"		-	197 - 198
10	CH ₃	H	CH ₃	"		-	148 - 151
	H	CH ₃	C ₆ H ₅	"		-	195 - 205
10	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-	232 - 235

Ejemplos de administración farmacéutica

15	a) <u>Grageas</u>	
	1 núcleo de grageas contiene:	
	Sustancia activa de acuerdo con el presente in-	
	vento	2,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
20	Fécula de maíz	17,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

25

25.9.74
C.M.H.

425796



-2 OCT. 1974

Preparación:

5 La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente impulsada a través de un tamiz. El granulado obtenido de este modo es mezclado con estearato de magnesio y comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envoltente, que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.

10

Peso final de las grageas: 100 mg.

b) Tabletas:

15	Sustancia activa de acuerdo con el presente invento	2,0 mg
	Lactosa	55,0 mg
	Fécula de maíz	38,0 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
20	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		100,0 mg

20

Preparación:

25 La sustancia activa y estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente

425786



-2 OCT. 1974

con lactosa y fécula de maíz. Luego, la mezcla es comprimida para formar tabletas de 100 mg de peso, que contienen 2 mg de sustancia activa.

c) Supositorios:

5

1 cono de supositorios contiene:

Sustancia activa de acuerdo con el presente invento 1,0 mg
Masa para supositorios 1699,0 mg

Preparación:

10

La sustancia finamente pulverizada es incorporada con agitación con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es vertida en moldes ligeramente enfriados de modo previo a 35°C.

15

d) Ampollas.

Sustancia activa de acuerdo con la presente solicitud 2,0 mg
Cloruro de sodio 18,0 mg
Agua destilada hasta 2,0 ml

20

Preparación:

La sustancia activa y cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas y es cargada y envasada en condiciones asépticas en ampollas de 2 cm³.

25

Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas.

425786



Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 4 de Mayo de 1973, bajo el Nº P 23 22 470.6, 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 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

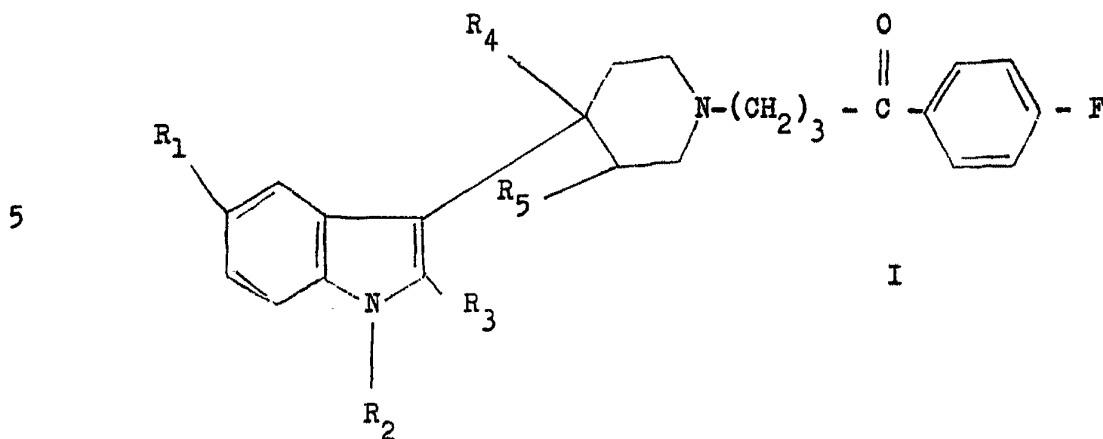
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuecas indolil-piperidino-(ó 1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-butirofenonas de la fórmula general

MC

25.9.74
C.M.H.



-2 OCT 1974



10

en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o el grupo metilo, metoxi o trifluorometilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; R_3 significa el grupo metilo o fenilo; y R_4 y R_5 significan átomos de hidrógeno o en conjunto un doble enlace, caracterizado porque se somete a alcoholación a un compuesto de la fórmula general

15

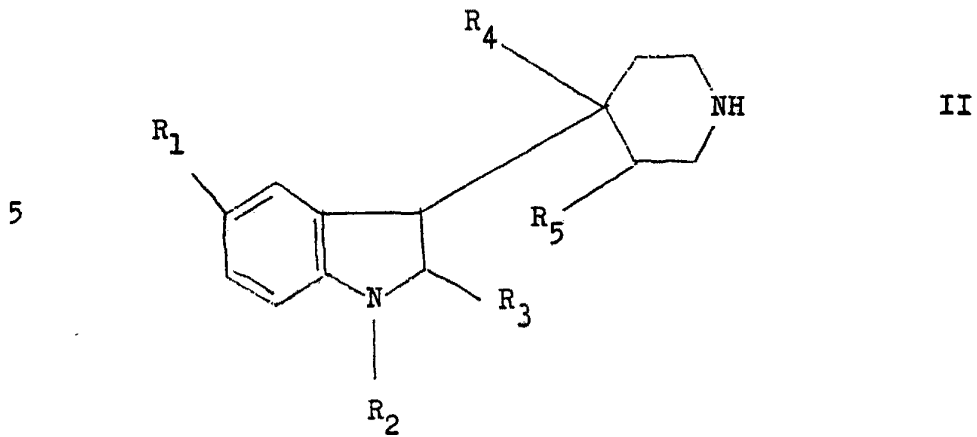
25.9.74
C.M.H.

ME

425786

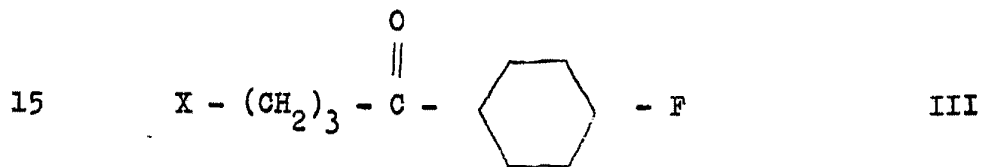


-2 00



10

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 poseen los significados arriba indicados, con un compuesto de la fórmula general



20

en donde X significa un átomo de halógeno; y el producto final así obtenido se hidrogena eventualmente para formar el correspondiente compuesto sin doble enlace y porque, en caso deseado, se transforman los productos finales de la fórmula I así obtenidos, de manera en sí conocida, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas indolil-piperidino-(ó 1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-

mfe

25.9.74
C.M.H.

425786

-2 OCT 1974



-butirofenonas.

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

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

Madrid, -2 OCT. 1974

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por (Firma)

ME

25.9.74
C.M.H.