

437081

-2 OCT. 1975

P.- 60.341

Case 1/512

Dr. Cr./Ha

Rehecha I

Int. No. CO7D//AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

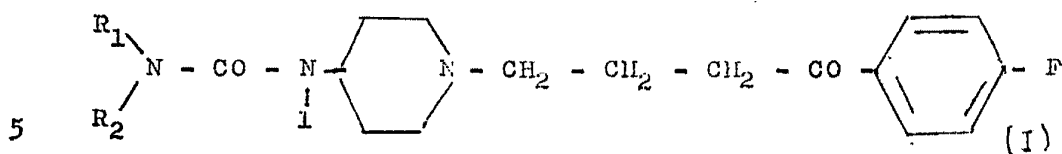
a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
1-N-(PARA-FLUOROBENZOILPROPI)-4-PIPERIDIL-
-UREAS"

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 1- \sqrt{N} -(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil]-ureas de la fórmula general

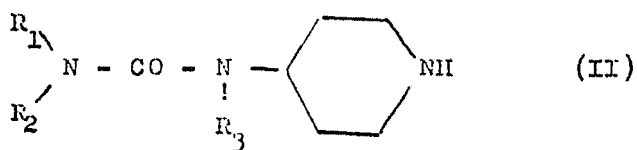


y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

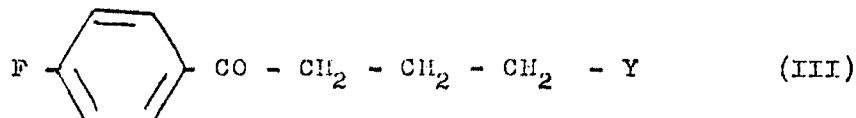
En esta fórmula:

10 R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior preferiblemente el radical etilo, o un radical fenilo; R_2 y R_3 significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

El procedimiento de acuerdo con el invento se caracteriza porque se somete a alcoholación a una 1- $\sqrt{\text{piperidil-(4)}}]$ -urea adecuadamente sustituida, de la fórmula general



20 en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes indicados, con una para-fluorobutirofenona de la fórmula



25 en donde Y significa un grupo susceptible de ser separado en las condiciones de reacción, especialmente el radi

cal de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, además ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico o bien un ácido alcohilsulfónico.

La alcoholilación se efectúa preferiblemente en presencia de un agente fijador de ácidos, pudiendo ser empleado el compuesto de la fórmula III en la cantidad calculada o en un exceso. Como agente fijador de ácidos se mencionarán especialmente trietilamina, dicitclohexilamina, carbonato de sodio, óxido de calcio o preferiblemente bicarbonato de sodio.

Si bien no es imperativamente necesario un disolvente, se ha mostrado como conveniente la adición de un disolvente inerte tal como un alcohol inferior, cloroformo, tolueno, nitrometano, tetrahidrofurano o preferiblemente dimetilformamida o también de una mezcla de dos o más de los disolventes mencionados.

La temperatura de la reacción depende en lo esencial de las sustancias de partida empleadas en cada caso; ésta puede variar dentro de amplios límites y en general se encuentra entre 50 y 150°C; preferiblemente se trabaja a la temperatura de reflujo de la solución de reacción.

En algunos casos se ha mostrado como favorable para el transcurso de la reacción la adición de cantidades desde catalíticas hasta equimolares de yoduro de sodio o yoduro de potasio.

5 Los productos finales de la fórmula general I, obtenidos de este modo, pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplo hidrácidos
10 halogenados, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metanosulfónico o toluenosulfónico, ácido sulfanílico, ácido succínico, etc.

15 Los compuestos de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento son conocidos o pueden obtenerse de manera análoga a métodos conocidos. En especial se pueden preparar compuestos de la fórmula general II de acuerdo con los datos de la DOS número 2.341.229.

20 De acuerdo con el procedimiento antes indicado se pueden preparar, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido:

25 1-[N-(3-{para-fluorobenzoil}-propil)-4-piperidil]-3-fenil-
-urea;

1- N -(3-{para-fluorobenzoil}-propil)-4-piperidil/3-me
til-urea;

1- N -(3-{para-fluorobenzoil}-propil)-4-piperidil/-imida-
zolidinona-(2).

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general
I que pueden obtenerse de acuerdo con el invento muestran
el cuadro típico de efectos de los agentes neurolépticos,
y, por lo tanto, deben ser empleados como agentes amorti-
guadores del sistema nervioso central, como agentes sedan
10 tes y como agentes tranquilizantes.

Mientras que en el caso de los agentes neuro-
lépticos conocidos se pueden comprobar en la experimenta-
ción con animales intensos efectos antagonistas contra
adrenalina, amfetamina y apomorfina, los compuestos que
15 pueden obtenerse de acuerdo con el invento, a diferencia
de ello, manifiestan un intenso antagonismo contra la
adrenalina, faltándoles el antagonismo contra la amfetami-
na y contra la apomorfina. El intenso efecto antagonista
contra la apomorfina de los conocidos agentes neurolépti-
20 cos es causa de efectos secundarios extrapiramidales más
o menos pronunciados, sobre todo en el caso de larga medi-
cación y de elevada dosificación. La falta del efecto an-
tagonista contra la apomorfina y del efecto antagonista
contra la amfetamina en el caso de las sustancias que pue-
25 den prepararse de acuerdo con el invento permite obtener,

por lo tanto, la conclusión los mencionados efectos secundarios indeseables sobre el sistema extrapiramidal dopaminérgico, pueden ser al menos fuertemente reducidos, cuando no totalmente reprimidos.

5 Además de ello, los nuevos compuestos poseen una toxicidad esencialmente menor; mientras que la DL₅₀ del haloperidol se encuentra en aproximadamente 170 mg/kg p.o., en el caso de los compuestos de acuerdo con el invento tiene un valor en general entre 1.000 y 2.000 mg/kg
10 p.o. y en algunos casos se encuentra incluso en un valor esencialmente más elevado,

 Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento pueden pasar a administración por sí solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo
15 con el invento. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletas adecuadas pueden ser obtenidas, por ejemplo, por mezclado de la
o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como
20 carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco,
25 y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada,

tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden constar también de varias capas.

5 Correspondientemente, se pueden preparar grageas revistiendo núcleos producidos de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Igualmente, también la envoltura de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

10

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas que pueden prepararse de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Estos pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes

20

25 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.

5 Soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o agentes estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y pueden ser cargadas en frascos para inyección o en ampollas.

10 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.

15 Supositorios apropiados pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, previstas para ello, con excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilén glicol o derivados de los mismos.

20 Los nuevos compuestos pueden pasar a utilizarse en el caso de administración por vía oral en una dosificación de 0,5 a 10, preferiblemente de 1 a 5 mg.

Ejemplo 1.

25 1-N-(3-{para-fluorobenzoil}-propil)-4-piperidil-imidazolidinona-(2)

1,69 g (10 milimoles) de N-(4-piperidil)-imidazolidinona-(2), 2,2 g (11 milimoles) de para-fluoro- ω -clorobutirofenona, 1,26 g (15 milimoles) de bicarbonato de sodio y 1,66 g (10 milimoles) de yoduro de potasio son agitados durante 2 horas a 100°C en 25 ml de dimetilformamida. La suspensión es concentrada amplisimamente a 70°C en el evaporador rotatorio. El residuo es repartido entre 250 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua. A continuación, la fase orgánica es agitada vigorosamente 5 veces, cada vez con 125 ml de agua. Después de separar la fase orgánica, ésta es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El aceite remanente es disuelto en 10 ml de etanol y es mezclado con 2 ml de ácido clorhídrico etanólico 5 N. Después de cuidadosa adición de 60 ml de éter precipita en forma cristalina el clorhidrato del antedicho compuesto. Se obtienen 1,9 g, correspondientes a 51,5% de la teoría, con un punto de fusión de 250 a 252°C.

Ejemplo 2.

20 1-N-(3-{-para-fluorobenzoil}-propil)-4-piperidil-3-metil-urea.

De acuerdo con el modo de trabajo mencionado en el Ejemplo 1, partiendo de 1-(4-piperidil-(4))-3-metil-urea y cloro-fluorobutirofenona, se obtiene el clorhidrato del compuesto antedicho con un rendimiento de 64%

y un punto de fusión de 89-90°C.

Ejemplo 3.

1-[N-(3-para-fluorobenzoil-propil)-4-piperidil]-3-fenil-urea.

5 De acuerdo con el modo de trabajo mencionado en el Ejemplo 1, partiendo de 1-(4-piperidil-(4))-3-fenil-urea y clorofluorobutirofenona, se obtiene el clorhidrato del compuesto antedicho con un punto de fusión de 238-240°C.

10

Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas. El núcleo de grageas contiene:

Sustancia activa de acuerdo con el presente

	invento	2,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
15	Fécula de maíz	17,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

Preparación.

20

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 hecha pasar nuevamente a través de un tamiz. El granulado obtenido de este modo es mezclado con estearato de magnesio y comprimido.

25

Los núcleos obtenidos de este modo 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 cera de abejas.

Peso final de las grageas: 100 mg.

b) Tabletas.

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

15 Preparación.-

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

1 cono de supositorio contiene:

25	Sustancia activa de acuerdo con el presente invento	1,0 mg
----	---	--------

Masa para supositorios 1699,0 mg

Preparación:

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

d) Ampollas.

Sustancia activa de acuerdo con el
10 presente invento 2,0 mg
Cloruro de sodio 18,0 mg
Agua destilada hasta 2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa y cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar
15 libre de partículas suspendidas y es cargada en ampollas de 2 cm³ en condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

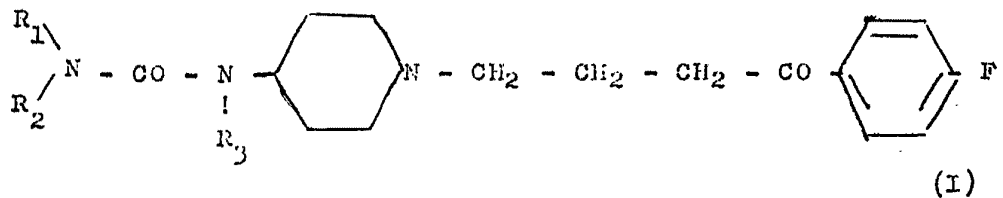
20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 16 de Mayo de 1974, bajo el número P 24 23 396.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

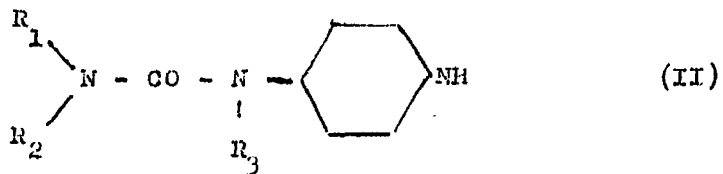
REIVINDICACIONES

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:

14.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-[N-(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil]-ureas de la fórmula general

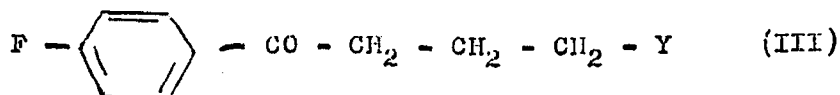


en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior, preferiblemente el radical etilo, o un radical fenilo, R_2 y R_3 significan átomos de hidrógeno o conjuntamente el grupo $-CH_2-CH_2-$, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se somete a alcoholación a un compuesto de la fórmula general



en donde los radicales R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba indicados, con una para-fluorobutirofenona de

la fórmula



en donde Y significa un grupo susceptible de ser separado en las condiciones de reacción, y porque en caso deseado un producto de la fórmula I, obtenido de este modo, se transforma de manera en sí conocida en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

2^o.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque Y en la fórmula III significa el radical de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, y además ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo ácido bencenosulfónico o toluensulfónico o bien un ácido alcohilsulfónico.

3^o.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-[N-(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil]-ureas.

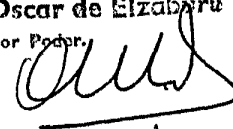
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, -2 OCT. 1975
P.A.

5

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



10

15

20

25

23-9-75 CAL.

- 15 -