

30 SET. 1975

P. - 61.263

Case 1/511 I

Div. 41383

Int. Off. C. of D.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años
a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

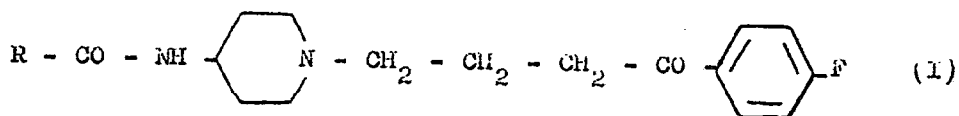
entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
N-(PARA-FLUOROBENZOTILPROPILO)-4-PIPERIDIL-AMIDAS"

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas N-(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil-amidas de la fórmula general

5



10

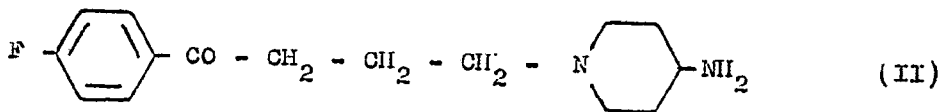
y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

En la fórmula I, R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 15 átomos de carbono, o bien uno de los radicales tetrahidrofurilo, furilo, tiofenilo, fenilo o adamantilo.

15

El procedimiento de acuerdo con el invento se caracteriza porque se hace reaccionar 4-(4'-aminopiperidino)-para-fluorobutirofenona de la fórmula

20



con un ácido carboxílico o un derivado funcional de la fórmula general

25



5.6.75

En la fórmula III, X posee los significados antes indicados, X significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, o forma conjuntamente con el resto de la molécula un anhídrido de ácido.

5

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolventes inertes con grupos funcionales polares, por ejemplo benceno, cloroformo, acetonitrilo, éteres alifáticos cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, además dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y preferiblemente dimetilformamida.

10

La reacción es favorecida en general por adición de un agente fijador de ácidos. Como agente de condensación básico entran en consideración en el presente caso hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o preferiblemente bicarbonato de sodio, o un acetato o alcoholato de metal alcalino o una base orgánica terciaria tal como una trialcohilamina, por ejemplo trimetilamina o trietilamina o piridina. Si en lugar de un derivado funcional se utiliza para la acilación el ácido carboxílico libre, se necesita en general la presencia de un agente de condensación substractor de agua tal como dicitclohexilcarbodiimida.

20

25

La temperatura de reacción, dependiendo de

5.6.75

la sustancia de partida empleada, se encuentra entre 20° y aproximadamente 100°C; preferiblemente se trabaja a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

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 halogenados, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ortofosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 10 fumárico, ácido maleico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido metanosulfónico o toluenosulfónico, ácido sulfanílico, ácido succínico, etc.

15 Los compuestos de partida de las fórmulas generales II y III son conocidos.

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:

20 N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-acetamida
N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido propiónico

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido butírico;

25 N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de áci-

5.6.75

do isobutírico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido valérico;

5 N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido isovalérico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido ter-valérico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido caproico;

10 N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido palmítico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido furil-2-carboxílico;

15 N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido tetrahidrofuril-2-carboxílico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido adamantilcarboxílico.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I que pueden prepararse de acuerdo con el invento muestran el típico cuadro de efectos de los agentes neurolépticos y, por lo tanto, deben ser empleados como agentes amortiguadores del sistema nervioso central, como agentes sedantes y como agentes tranquilizantes.

5.6.75

Mientras que en el caso de los conocidos agentes neurolépticos se pueden comprobar en la experimentación con animales intensos efectos antagonistas contra adrenalina, amfetamina y apomorfina, los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento, a diferencia de ello, manifiestan un intenso antagonismo contra la adrenalina, faltándoles el antagonismo contra la amfetamina y contra la apomorfina. El intenso efecto antagonista contra la apomorfina de los conocidos agentes neurolépticos es causa de efectos secundarios extrapiramidales más o menos pronunciados, sobre todo en el caso de larga medicación y de elevada dosificación. La falta del efecto antagonista contra la apomorfina y del efecto antagonista contra la amfetamina en el caso de las sustancias que pueden prepararse de acuerdo con el invento permite obtener, por lo tanto, la conclusión de que los mencionados efectos secundarios indeseables sobre el sistema extrapiramidal dopaminérgico pueden ser al menos fuertemente reducidos cuando no totalmente reprimidos.

Además de ello, los nuevos compuestos poseen una toxicidad esencialmente menor; mientras que la DL_{50} 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 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 con el invento. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas 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 carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido alginico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatinas, 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.

Correspondientemente, 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 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 ca-

pas. Igualmente, 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 mencionadas en el caso de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas que pueden obtenerse 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 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.

10

15

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.

20

Cápsulas que contienen la o las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas

25

con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

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

10 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.



N- β -(para-fluorobenzoil)-propil-4-piperidil-amida de ácido tiofen-2-carboxílico.

15 2,64 g (10 milimoles) de 4-(4'-aminopiperidino)-para-fluorobutirofenona son disueltos en 25 ml de dimetilformamida y en esta solución se incorporan gota a gota, lentamente con agitación, 2,93 g (12 milimoles) de cloruro de ácido 2-tiofencarboxílico a 20°C en presencia de 2,5 g (30 milimoles) de bicarbonato de sodio. A continuación se
20 calienta a 75°C durante 2 horas. Después de ello, la mezcla de reacción es concentrada amplísimamente a 70°C, el residuo es repartido entre 250 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua, y la fase orgánica es agitada a continuación vigorosamente 5 veces, cada vez con 125 ml de agua.
25 La fase orgánica es separada, secada sobre sulfato de sodio

y concentrada. El residuo es disuelto en 30 ml de etanol y mezclado cuidadosamente con 2 ml de ácido clorhídrico etanólico 5 N. Se separan por cristalización 3,2 g (78% de la teoría) de clorhidrato del compuesto del título, de punto de fusión 166-170°C.



5

Análogamente a los modos de trabajo descritos en el Ejemplo 1 se obtuvieron los siguientes compuestos:

10	Ejemplo	R	Punto de fusión, °C, sal de HCl
	2	CH ₃	179-181
	3	C ₂ H ₅	173-175
	4	n-C ₃ H ₇	174-178
15	5	i-C ₃ H ₇	220-224
	6	n-C ₄ H ₉	169-174
	7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 \end{array}$	160-164
20	8	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	222-226
	9	t-C ₄ H ₉	241-243
	10	n-C ₅ H ₁₁	156-163
	11	n-C ₁₅ H ₃₁	190-193
	12		174-176
25	13		258-261

5.6.75

(cont.)

Ejemplo	R	Punto de fusión, °C, sal de HCl
5 14		224
15		279-282

10 Ejemplos de administración farmacéutica

a) Grageas.

1 núcleo para grageas contiene:

	Sustancia activa de acuerdo con el pre-	
	sente invento	2,0 mg
15	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	17,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/> 50,0 mg

20 Preparación:

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 mez

25
5.6.75

clado con estearato de magnesio y comprimido. Los núcleos obtenidos de este modo son revestidos de manera usual con una envolvente, que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga.

5 Las grageas terminadas son pulidas con cera de abejas.

Peso final de las grageas: 100 mg.

b) Tabletas.

	Sustancia activa de acuerdo con el pre-	
	sente invento	2,0 mg
10	Lactosa	55,0 mg
	Fécula de maíz	38,0 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		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.

20

c) Supositorios.

1 cono de supositorio contiene:

25

5.6.75

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

Preparación:

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

10 d) Ampollas.

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

15 Preparación:

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

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 16 de Mayo
de 1974, bajo el Nº P 24 23 897.9, se acoge a los beneficios
25 del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-

5.6.75

trial.

5

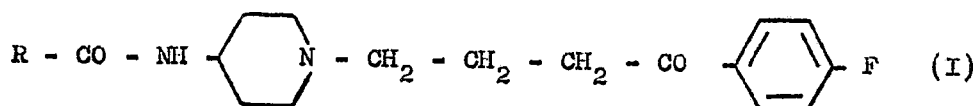
REIVINDICACIONES

10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas N-(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil-amidas de la fórmula general



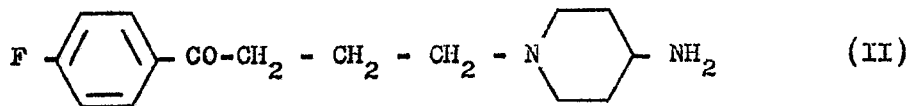
20

en donde R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 15 átomos de carbono, el radical tetrahydrofurilo, furilo, tiofenilo, fenilo o adamantilo, caracterizado porque se hace reaccionar 4-(4'-aminopiperidino)-para-fluoro-butirofenona de la

25

5.6.75

fórmula



5

con un ácido carboxílico o con un derivado funcional de la fórmula general



10

en donde R tiene los significados antes indicados, y porque en caso deseado el producto final así obtenido de la fórmula general I se transforma de manera en sí conocida en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X en la fórmula III significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o conjuntamente con el resto de la molécula forma un anhídrido de ácido.

20

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas N-(para-fluorobenzoilpropil)-4-piperidil-amidas.

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

25

5.6.75

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

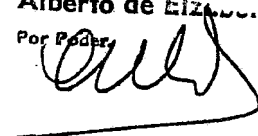
Madrid,

P.A.

30 SET. 1975

Alberto de Elizalde

Por Poder



5

10

15

20

25

5.6.75

J.E.P.