



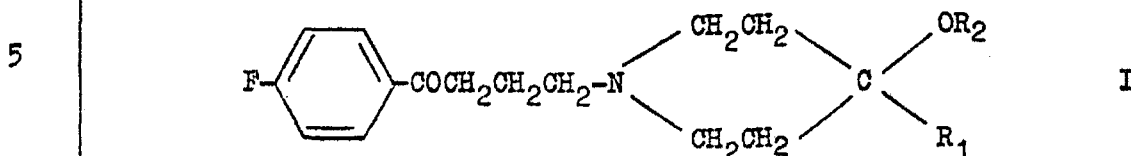
ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO 446.084	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

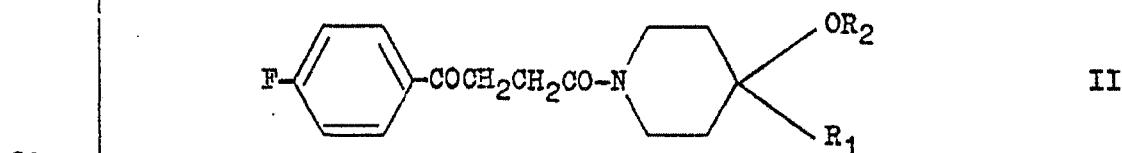
(20) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CETONAS BASICAS.		
(71) SOLICITANTE (S) AE Ferrosan.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Celsiusgaten 35, S-201 10 Malmo 1, Suecia.		
(72) INVENTOR (ES) Sven Erik Harry HERNESTAM, Dengt Eric Sigvard KJELLBERG, Knut Gunnar OLSSON.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO		

El presente invento se refiere a la preparación de cetonas básicas farmacológicamente activas, que tienen la fórmula general:

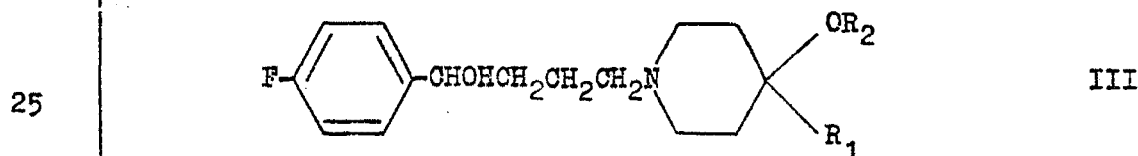


10 en la cual:  $R_1$  y  $R_2$  son grupos alquilo rectos ó ramificados que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Estas novedosas gama-piperidino-butirofenonas tienen propiedades farmacológicas especialmente valiosas, principalmente acciones específicas sobre el sistema nervioso central que las hacen adecuadas como sustancias neurolépticas, ó sea, antisicóticamente activas.

15 Los compuestos del invento se preparan de acuerdo con la presente invención si una cetoamida de fórmula:

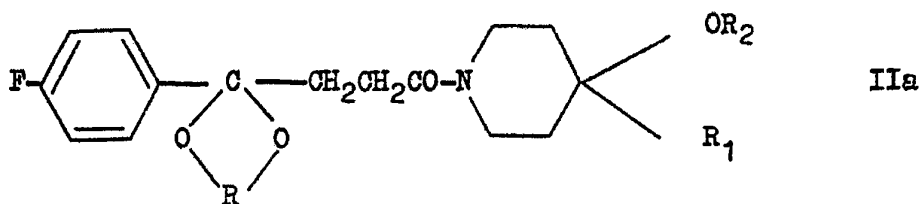


donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba, se reduce a un alcohol de fórmula general:

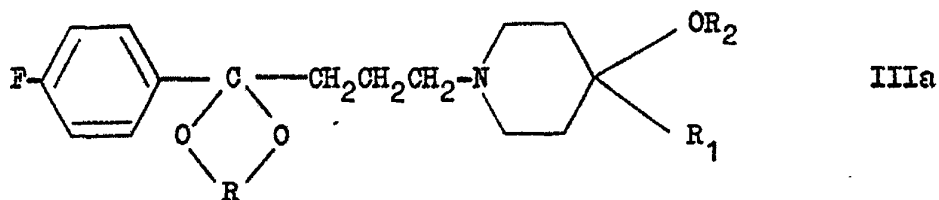


30 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba y el compuesto obtenido se oxida para convertirse en un compuesto que tiene la fórmula general I ó bien una cetoamida de fórmula II, en la cual el grupo ceto se ha protegido mediante una conversión en

un 1,3-dioxacicicloalcano y por lo tanto tiene la fórmula:



10 en la cual R es una cadena de metileno que comúnmente contiene 2 ó 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituida por grupos alquilo inferior, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, se reduce a un compuesto de fórmula general:



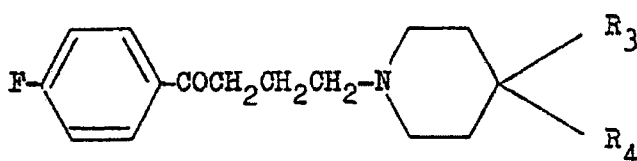
después de lo cual, este último compuesto (IIIa) se hidroliza a un compuesto que tiene la fórmula general I.

20 En la reacción una alquilalcoxi-piperidina reacciona con el cloruro del ácido gama-(p-fluorofenil)-gama-oxo-butírico, en un disolvente no polar apropiado como el benceno ó el tolueno, y en presencia de un agente aceptor de ácido, como la trietilamina, el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ú otro semejante. La reacción puede ocurrir ya a temperatura ambiente, y la cetoamida de fórmula (II) se 25 aisla por evaporación y, opcionalmente, puede recristalizar en etanol, etanol-éter, acetona, etc. La cetoamida se reduce de una manera conocida, de preferencia, con hidruro de litio y aluminio. El alcohol que se forma se oxida para convertirse en el compuesto I de una manera conocida, por ejemplo, según lo sustentado por Oppenauer.

30 En la modalidad de arriba la preparación de la amida

y la reducción se efectúan de una manera semejante a como anteriormente se ha descrito. El grupo protector se separa comúnmente por hidrólisis, por ejemplo, con ácido diluido.

Se sabe que un gran número de cetonas de fórmula general:



10 en la cual:  $R_3$  y  $R_4$  tienen representaciones sumamente variadas, se han preparado y experimentado farmacológicamente.

Janssen (Cavallito Structure-Activity Relation-ships I, página 37) han llegado a establecer que sólo uno de los símbolos, de entre  $R_3$  y  $R_4$ , puede ser H, en el caso de que la sustancia esté destinada a mostrar un efecto antiscicótico.

15 Con fines de comparación, hemos utilizado dos piperidino-butirofenonas clínicamente establecidas como sustancias neurolepticas, a saber:

20 haloperidol, en la cual  $R_3 = \text{OH}$ ;  $R_4 =$  Clc1ccc(cc1), y

metilperona, en la cual:  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = -\text{CH}_3$ .

25 Varias sustancias de este tipo se han descrito en términos generales en la bibliografía de patentes como poseedoras de diversas propiedades, tranquilizantes, agentes bloqueadores del sistema nervioso central, analgésicos, antipiréticos, anti-flogísticos.

30 Así pues, se han descrito sustancias en las cuales:  $R_3 = \text{OH}$  ó un éster de éste, y  $R_4 =$  alquilo (véase la patente br

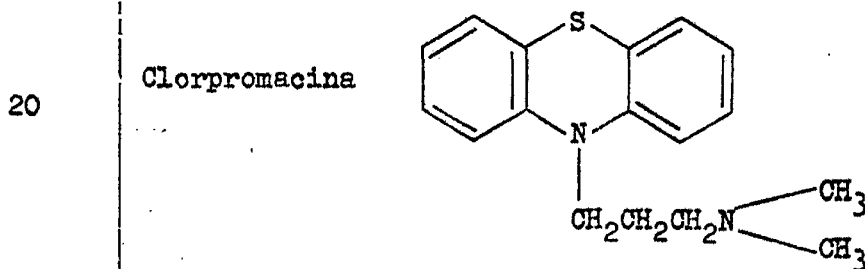
tánica No. 1.131.534; la solicitud de patente japonesa No. 4.718.877).

5 Sin embargo, se ha demostrado que las butirofenonas usuales (clínicamente empleadas) poseen marcados inconvenientes y efectos secundarios, y que hay una necesidad evidente de contar con más compuestos farmacéuticos que tengan acciones más específicas.

10 Los compuestos que se obtienen según el presente invento se han sometido a una serie de pruebas farmacológicas, con el fin de establecer su "perfil farmacológico". Dichas pruebas son especialmente apropiadas para evaluar las nuevas piperidino-butirofenonas, pero también son útiles para comparar con otros compuestos que tengan el mismo campo de aplicación.

15 En la siguiente serie de pruebas hemos comparado los compuestos obtenidos según la invención con:

Haloperidol  
Metilperona (Buronil (R)) } ver sus fórmulas más arriba,



- 25 Se realizaron los siguientes ensayos:
1. Inhibición agresiva en ratones machos de la conducta
  2. Inhibición para tratar en ratones (inhibición de la conducta exploratoria)
  3. Antagonismo con las anfetaminas en ratas (efecto antisicótico)
- 30

4. Efecto cataleptógeno en ratas (medida del efecto secundario extrapiramidal)
5. Inhibición de la conducta condicionada en ratas (inhibición de hábitos).

5 La realización de los ensayos 1 a 5, y la importancia de coordinar los compuestos de los grupos I a III, que figuran a continuación, se describe con detalle en la bibliografía siguiente:

1. Inhibición de la agresión.

10 Valzalli, L., en Aggressive Behaviour, Eds. Brill. p. 781 (1967).

2. Inhibition of Exploratory Behaviour (Acción de Trepar).

van Rossum, J.M. y colaboradores en The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Pshychiatri, Vol. 5, p. 26 (1970).

15 Kneip, P. en Arch. Int. Pharmacodyn., 126, 238 (1960).

Sandverg, S. en Arzneimittelforschung, 9, 203 (1958).

3. Anfetaminas.

Randrup, A. y colaboradores, en Acta Pharmacol. (Kph), 20, 145 (1963).

20 Randrup, A. en The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, Vol. 5, p. 60 (1970).

4. Efecto cataleptógeno.

Rossum, J.M. y colaboradores en The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, Vol. 5, p. 26 (1970).

25 Stille, G. en Schweiz. Med. Wochenschrift, 99, 1645 (1969).

5. Inhibición de la Conducta Condicionada.

"De manera característica, las sustancias neurolépticas interrumpen la respuesta al estímulo de aviso (evitación) sin que al mismo tiempo, interrumpen la respuesta a los estímulos nocivos (escape) subsiguientes".

30

An Introduction to Psycho-Pharmacology, Eds. Rech y Moore, Nueva York, p. 264 (1971).

Courvoisier, S. y colaboradores, en Arch. Int. Pharmacodyn., 92, 305 (1953).

5 Jacobsen, E. en Psychotropic Drugs, Eds. Garattini, Ghetti, Amsterdam, p. 119 (1957).

Jacobsen y Sonne, en Acta Pharmacol. & Toxicol., 11, pp. 135 - 147 (1955).

10 Al comparar estos ensayos, es posible distinguir los tres grupos de sustancias que tienen "perfiles farmacológicos" diferentes entre las que figuran en la Tabla siguiente (véase también las curvas que aparecen en el dibujo adjunto).

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo:	Prueba	1.- Inhibición de la agresión en ratones, ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.	2.- Inhibición de la conducta exploratoria, en ratones, ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.	3.- Antagonismo con las anfetaminas, en ratas, ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.
	1	0,20	0,65	0,35
	2	0,70	1,00	0,10
	3	0,35	1,00	0,20
20	4	0,35	2,00	0,75
	5	0,70	0,70	0,10
	6	0,08	1,40	0,10
	7	0,70	1,20	0,35
	8	0,50	3,10	1,00
25	10	0,15	1,10	0,10
	12	0,35	1,60	0,07
	13	0,50	1,30	0,35
	Haloperidol	0,80	1,30	0,03
	Metilperona	2,20	2,00	3,50
30	Clorpromacina	0,40	0,75	1,20

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo:	Prueba 4.-Efecto cataleptógeno, en ratas, ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.	5.- Inhibición de la respuesta a la evitación condicionada, en ratas, ED <sub>50</sub> mg/kg s.c.
--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------

5	1	10,0	0,6
	2	6,0	1,3
	3	7,0	0,5
	4	20,0	2,5
	5	10,0	1,5
10	6	5,0	1,5
	7	6,0	
	8	6,2	5,5
	10	5,0	1,2
	12	3,0	5,0
15	13	6,8	
	Haloperidol	0,27	0,15
	Metilperona	12,00	6,80
	Clorpromacina	4,50	4,50

20 Grupo I. Haloperidol.

El perfil es característico de los neurolépticos específicos a baja dosis. Su gran inconveniente reside en los efectos secundarios extrapiramidales (que se demuestran por un marcado efecto cataleptógeno en las ratas (4)).

25 Grupo II. Clorpromacina, metilperona.

Sus perfiles son característicos de los neurolépticos no específicamente sedantes, a dosis altas. Los inconvenientes son los efectos cardiovasculares.

Grupo III. Nuevas cetonas que tienen fórmula I.

30 Los compuestos tienen efectos extrapiramidales conside

5 rablemente inferiores a los de los compuestos del Grupo I. Los nuevos compuestos son específicamente antiagresivos (1), antisicóticos y muestran un efecto ansiolítico (3). Los efectos cardiovasculares son insignificantes. Hasta ahora se desconocían sustancias con este perfil farmacológico.

10 El efecto antisicótico se muestra en el ensayo No. 3 y se confirma por el bloqueo de la emesis por apomorfina en los perros. Además, los compuestos tienen un marcado efecto inhibidor de la serotonina y un pronunciado efecto antiinflamatorio (medido mediante un edema producido por carragenina en las ratas).

15 La toxicidad de los compuestos a que se refiere el invento es más bien débil: de 200 a 300 mgs/kg. Con fines de comparación, puede mencionarse que la toxicidad del haloperidol es de 70 mgs/kg y la de la metilperona es de 280 mgs/kg (todas las toxicidades determinaron subcutáneamente en ratones).

20 En razón de estas propiedades favorables, los nuevos compuestos son adecuados para tratar ciertos trastornos mentales en los seres humanos, por ejemplo, esquizofrenia, manías, estados de ansiedad y emocionales. Asimismo, las propiedades tranquilizantes generales hacen que los nuevos compuestos sean apropiados para aplicaciones veterinarias.

25 De preferencia, los compuestos novedosos se obtienen como clorhidratos, la cual es también la mejor forma de los preparados farmacéuticos. Otras sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse a partir de los hidroclozuros a través de las bases. Para uso oral, los compuestos se administran comúnmente en tabletas.

30 Las tabletas pueden prepararse convenientemente combinando uno de los nuevos compuestos, en la forma de una sal ácida

de adición, con los vehículos y coadyuvantes de costumbre, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, almidón, lactosa, gelatina, gomas.

La siguiente es una fórmula de tableta adecuada:

- 5 0,1 a 1 g. de hidrocioruro de gama-(4-etil-4-etoxi-piperidino)-  
p-fluoro-butirofenona,  
9 g. de fécula de patata,  
1 g. de sílice coloidal,  
2 g. de talco,  
10 0,2 g. de estearato de magnesio,  
2,5 g. de una solución acuosa de gelatina.

Esta mezcla se forma en 100 tabletas, cada una de las cuales contiene de 1 a 10 mgs del compuesto activo.

- 15 Los hidrocioruros son fácilmente solubles en agua, lo que los hace particularmente útiles, ya que permite que el nuevo compuesto pueda administrarse parenteralmente por inyección. La solución siguiente es apropiada para la inyección parenteral: de 5 a 500 mgs del clorhidrato de gama-(4-metil-4-metoxipiperidino)-p-fluoro-butirofenona se disuelven en 100 mgs  
20 de agua que contienen 0,6 g de NaCl. La solución resultante se introduce en ampollas, cada una de las cuales contiene 2 mls de la solución, y por tanto, de 0,1 a 10 mgs del compuesto activo. Las ampollas se esterilizan.

- 25 Los preparados farmacéuticos también pueden contener sustancias terapéuticamente útiles.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

EJEMPLO 1

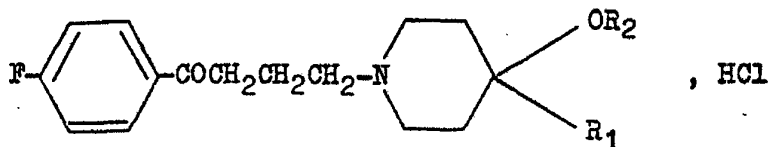
Preparación del hidrocioruro de gama-(4-isopropil-4-metoxi-piperidino)-p-fluoro-butirofenona.

- 30 A una mezcla de 21,5 g (0,1 mol) del cloruro del éci-

do gama-(p-fluorofenil)-gama-oxo-butírico y 15,7 g (0,1 mol) de 4-isopropil-4-metoxi-piperidino en 200 mls de benceno, se incorporan 15,5 mls (0,11 moles) de trietilamina. El clorhidrato de trietilamina que se forma se filtra y el disolvente se separa por evaporación al vacío en un baño de vapor. El resto se disuelve en éter seco y se agrega, a gotas, a una suspensión de 15 g de hidruro de litio y aluminio en éter. La mezcla de reacción refluje durante dos horas, y la mezcla que se obtiene se descompone con agua. El precipitado se filtra y la solución etérica se evapora. El resto, que consiste en un alcohol correspondiente a la butirofenona, se oxida según el método de Oppenauer con 60 g de isopropilato de aluminio en 500 mls de acetona seca. La mezcla de reacción refluje por 12 horas, se enfría y se descompone con agua. Después de centrifugar, la solución es evaporada hasta la desecación, después de lo cual el resto se disuelve en éter y precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico. Después de recrystalizar, el clorhidrato funde a 190 - 192°C. Rendimiento: 19 g.

EJEMPLOS 2 - 13

Procediendo generalmente como se describe en el Ejemplo 1, se preparan los otros compuestos a que se refiere el invento y que se enumeran en la Tabla siguiente:



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C.
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	163 - 164
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	158 - 159
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	167 - 168

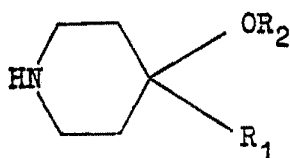
Continuación

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C.
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	200
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	176 - 177
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	167 - 169
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	174 - 175
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	149 - 152
10	$\begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	CH <sub>3</sub>	190 - 191
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	175 - 176
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	168 - 171
13	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	136 - 138

15 en la cual: R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, se efectúa según el método de Manns y colaboradores, J. Med. Chem. 8, (1965) 766.

20 La 1-bencil-4-piperidona se trata con bromuro alquílico de magnesio (R<sub>1</sub>MgBr) ó con litio alquílico (R<sub>1</sub>Li) y la 1-bencil-4-alquil-(R<sub>1</sub>)-4-hidroxi piperidina que se forma se alquiliza de manera conocida, después de lo cual el grupo bencilo se separa por reducción catalítica.

25 La preparación de las 4-alquil-4-alcoxi-piperidinas de fórmula:



II

30 en la cual: R<sub>1</sub> es un alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y R<sub>2</sub> es un alquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono se

efectúa convenientemente de la manera siguiente:

4-metil-4-butoxi-piperidina (No. 4 en la Tabla).

a) 10-bencil-1,6-dioxa-11-aza-espirododecano.

Una mezcla de 94,6 g de 1-bencil-4-piperidona, 68 g  
5 de butano-1,4-diol y 700 cc de cloroformo, se satura con cloru-  
ro de hidrógeno. La mezcla refluye durante 10 horas, mientras  
se introduce HCl y el agua que se forma se separa. El disolven-  
te se destila y el residuo se disuelve en agua y se alcaliza y  
extrae con éter. La solución se seca y se evapora, y el residuo  
10 se destila a 110 - 115°C/0,01 mm de Hg. Después de recrystalizar  
en ligroina, el punto de fusión es de 51 - 53°C.

b) 4-∟(1-bencil-4-metil-4-piperidil)-oxi∟-butanol.

A una solución Grignard, que se prepara con 15,5 g de  
Mg, 75 mls de éter y 25 cc de yoduro de metilo, se incorpora len-  
15 tamente una solución de 138,5 g de 10-bencil-1,6-dioxa-(5,6)-es-  
pirodecano en 500 mls de tolueno. La mezcla se calienta a 110°C  
y el éter se destila, incorporándose 500 cc de tolueno. La mez-  
cla refluye durante 7 horas y se descompone por la lenta incor-  
poración de 1 litro de una solución de cloruro de amonio al 25%.  
20 El tolueno se separa, se lava con una solución saturada de clo-  
ruro de sodio, se seca y se evapora hasta la desecación. El re-  
siduo se destila a 120 - 127°C/0,01 mm de Hg.

c) Cloruro de 4-∟(1-bencil-4-metil-4-piperidil)-oxo∟-butilo.

A una solución de 49,9 g de 4-∟(1-bencil-4-metil-4-  
25 piperidil)oxi∟-butanol se incorpora lentamente una solución de  
26 g de cloruro de tionilo en 115 mls de benceno. La mezcla re-  
fluye durante 4 horas y luego se vierte en 500 cc de ácido clor-  
hídrico 1 N a 0°C. Los cristales que se forman se filtran, se  
disuelven en agua, se alcalizan y se absorben en éter, se secan  
30 y se evaporan. El residuo se destila a 118-120°C/0,01 - 2 mm de

Hg. El punto de fusión del clorhidrato es de 173 - 175°C.

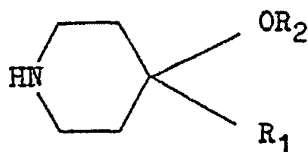
d) 1-bencil-4-metil-4-butoxi piperidina.

A 19 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de tetrahydrofurano se incorporan lentamente 36,5 g de cloruro de 4-[ (1-bencil-4-metil-4-piperidil)-oxi ]-butilo en 100 cc de tetrahydrofurano. La mezcla refluje durante 12 horas y luego se descompone con agua. El precipitado se filtra. La solución de tetrahydrofurano se seca, se evapora y el residuo se destila a 88 - 90°C/0,01 mm de Hg.

e) 4-metil-1-butoxi piperidina.

El grupo bencilo de la 1-bencil-4-metil-4-butoxi piperidina se separa convencionalmente, como se describe en la literatura.

Tabla de piperidinas de fórmula general:

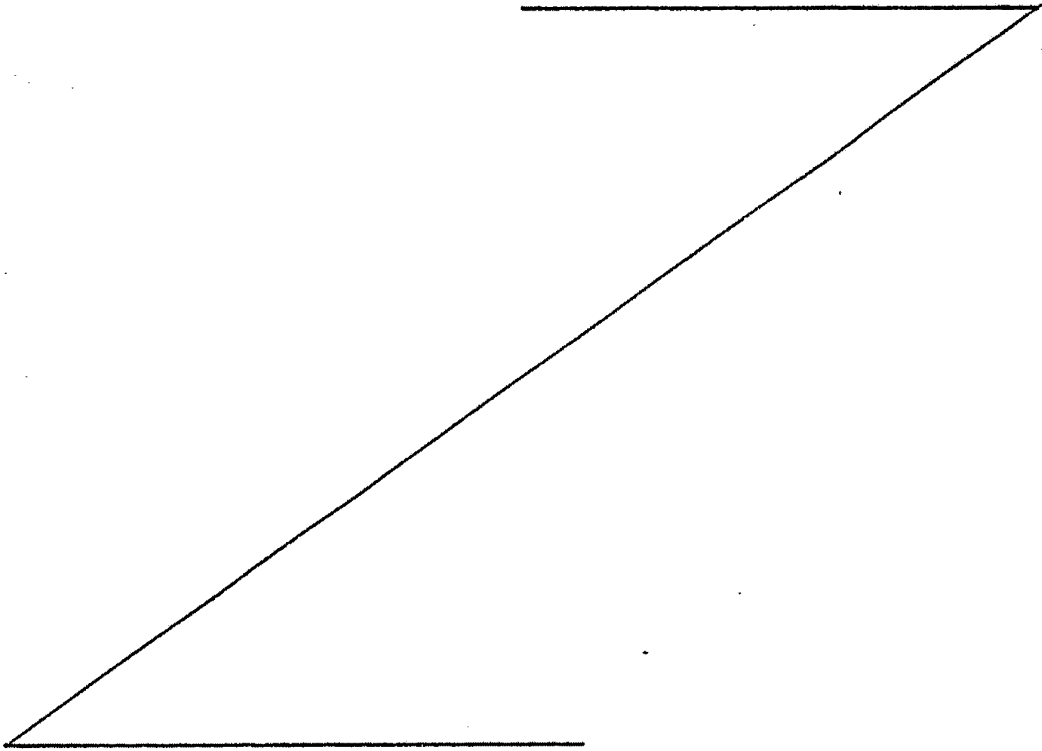


Compuesto de acuerdo con el Ejemplo No.	Punto de fusión del clorhidrato °C.		Punto de ebullición de la base °C/mm de Hg	Índice de refracción $n_D^{25}$
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	180-181	
2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	118	1,4522
3	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		63-65/11
4	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		78-81/10-11
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	146-147	
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	117	77-78/10
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		81-84/10
8	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	128-130	

Continuación

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión del clorhidrato °C	Punto de ebullición de la base °C/mm de Hg.	Indice de refracción n <sub>D</sub> <sup>25</sup>
5 9	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	131-132		
10	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	194-196		
11	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>		93-99/11-12	
12	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	123-125		
10 13	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		126-129/14-15	

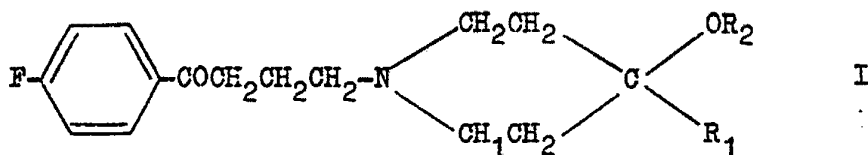
15 Descripta suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamenta.



REIVINDICACIONES

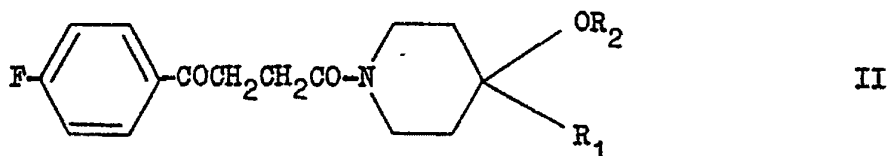
1ª.- Procedimiento para preparar cetonas básicas farmacológicamente activas, que tienen la fórmula general:

5



en la cual: R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupos alquilo rectos ó ramificados, que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque una cetoamida de fórmula:

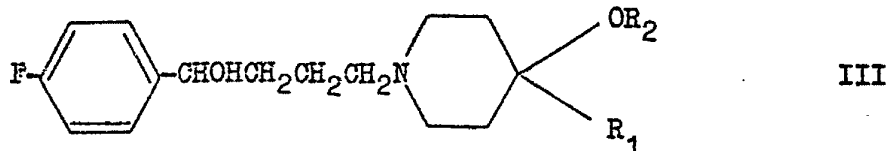
10



15

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado de arriba, se reduce a un alcohol de fórmula general:

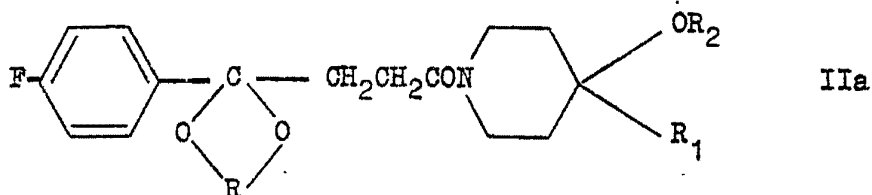
20



25

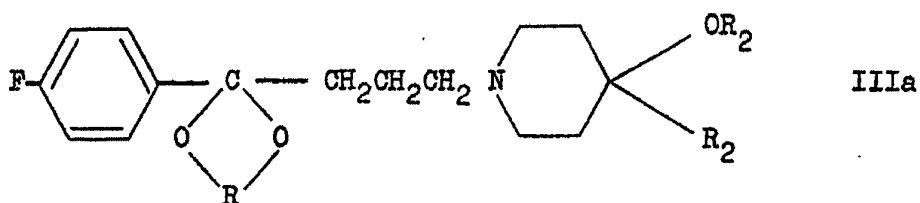
donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado de arriba y el compuesto obtenido se oxida para convertirse en un compuesto que tiene la fórmula general I ó bién una cetoamida de fórmula II en la cual el grupo ceto ha protegido, por una conversión en un 1,3-dioxacicloalcano y por lo tanto tiene la fórmula:

30



en la cual: R es una cadena de metileno que comúnmente contiene de 2 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituida con grupos alquilo inferior, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados, se reduce a un compuesto de fórmula general:

5



10

después de lo cual, este último compuesto (IIIa) se hidroliza en un compuesto que tiene la fórmula general I y si se desea un compuesto básico obtenido de fórmula I se transforma en una sal.

15

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención del compuesto de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y R<sub>2</sub> significa etilo, se emplea una cetoamida de fórmula II ó bien (IIa) donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados anteriores.

20

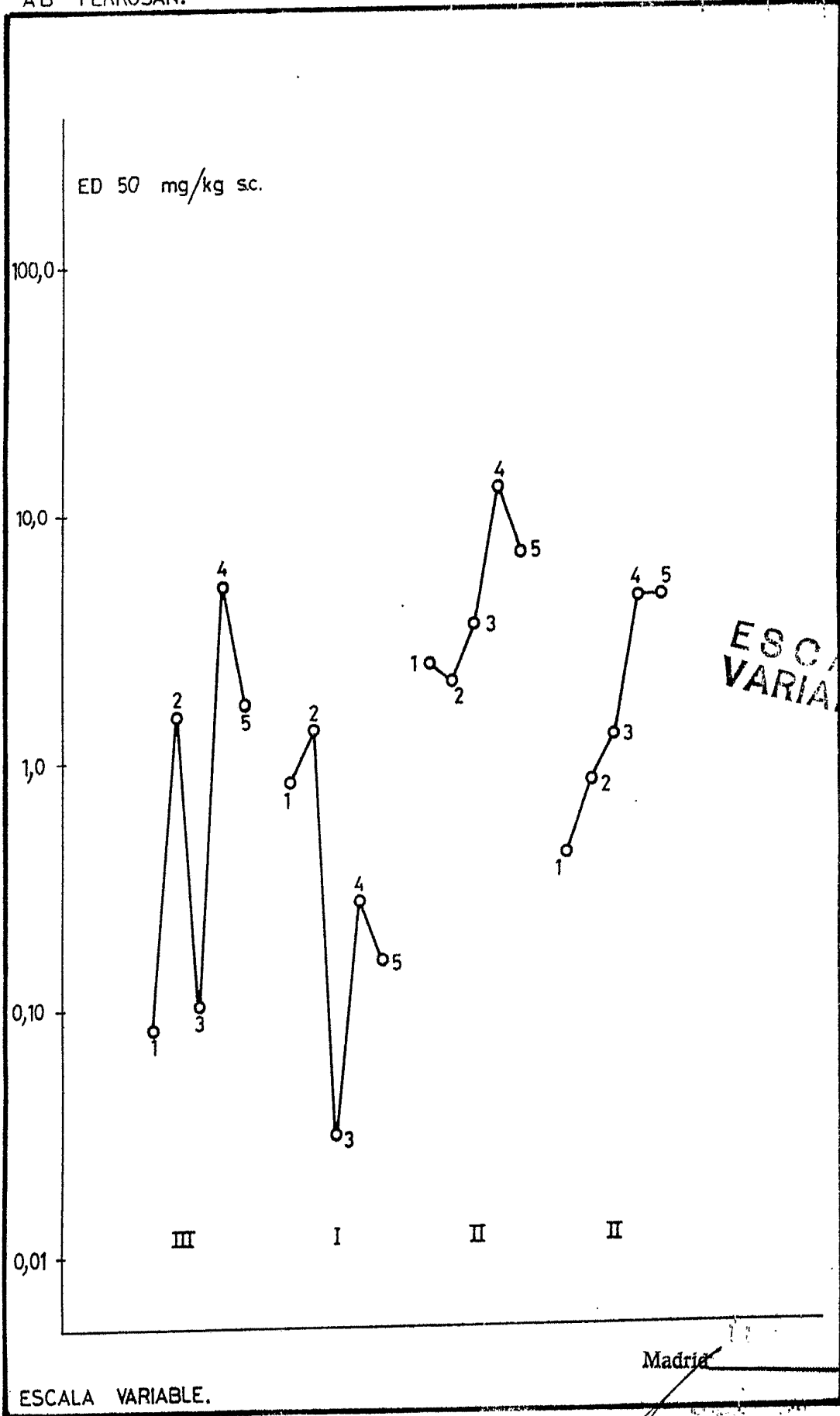
3º.- Procedimiento para preparar cetonas básicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los adjuntos dibujos.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 9 MAYO 1977

AB Ferrosan.

L. G. GARCÍA RODRÍGUEZ / F. ROMERO  
p. Firmado: L. García Fernández



Madrid

*[Handwritten signature]*