



ESPAÑA

10 ES	11 47 24 48	10 A1
	21	
	22	
FECHA DE PRESENTACION		
08. AGO. 1978		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 27 18 405.0	26-4-77	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C7D	469.108

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE ACIDOS N-1-(3-BENZOILPROPILO)-4-PIPERIDIL-7-SULFONICOS"

71 SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/582-1 Verf.6 -DIV)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

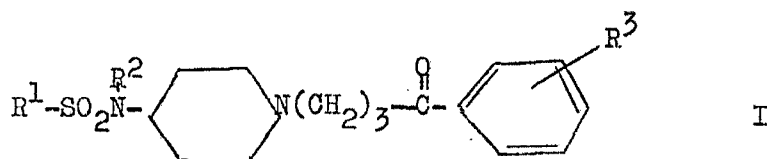
72 INVENTOR (ES)
Dr. Adolf Langbein, Dr. Karl-Heinz Weber y Dr. Karin Böke.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.568)

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas amidas de ácidos N- $\left[1-(3\text{-benzoilpropil})\text{-}4\text{-piperidil}\right]$ -sulfónicos de la fórmula general

5



10

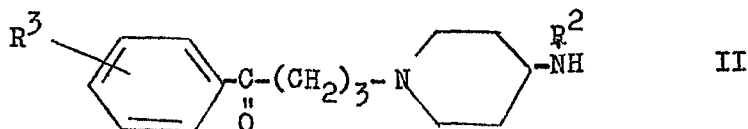
y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15

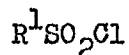
En la fórmula I,  $R^1$  significa un radical alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, un radical fenilo sustituido o un radical heteroarilo,  $R^2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, y  $R^3$  significa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo o metoxi, o un átomo de halógeno.

20

La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula I y de sus sales por adición de ácido, se efectúa al acilar un compuesto de la fórmula general



en que  $R^2$  y  $R^3$  poseen los significados antes mencionados, con cloruros de ácidos sulfónicos de la fórmula



III

5

en que  $R^1$  está definida como se ha indicado antes.

Esta reacción puede ser llevada a cabo en todos los disolventes usuales, tales como cloroformo, benceno, tetrahidrofurano o similares, preferentemente en dimetilformamida. La temperatura de reacción es variable entre  
10 amplios límites. Se trabaja convenientemente entre 20° y 100°C. Es favorable la adición de un agente fijador de ácidos, tal como trietilamina, dicitclohexiletamina, carbonato sódico o carbonato potásico, o preferentemente bi  
15 carbonato sódico.

Los productos de reacción obtenidos según el procedimiento se aíslan de las masas de reacción con ayuda de métodos conocidos. Eventualmente los productos brutos así obtenidos pueden ser purificados con empleo de  
20 procedimientos especiales, por ejemplo por cromatografía en columna, antes de que cristalicen en forma de las bases o de compuestos por adición de ácido adecuados.

Para la formación de sales por adición de ácido entran en consideración los ácidos que proporcionan sales  
25 fisiológicamente inócuas, por ejemplo, hidrácidos haloge-

nados, los ácidos nítrico, sulfúrico, ortofosfórico, oxálico, cítrico, tartárico, fumárico, maleico, propiónico, butírico, acético, metansulfónico o toluenosulfónico, sulfanílico, succínico, etc.

5 Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser preparados por los procedimientos descritos en la memoria de patente británica 1 345 872. Los demás compuestos de partida son conocidos.

10 Neurolépticos conocidos se distinguen en ensayos con animales, entre otros, por efectos antagonistas contra anfetamina, apomorfina y adrenalina. Además, en el ensayo con animales poseen marcadas propiedades catalépticas. En el hombre, junto a su efecto antipsicótico, presentan de un modo más o menos marcado, sobre todo en el  
15 caso de una duración prolongada de la medicación o de dosis elevadas, alteraciones motrices extrapiramidales, que recuerdan un cuadro patológico similar al de la enfermedad de Parkinson. Al contrario de ello, los compuestos según la invención muestran en el caso de ratones y de ratas un  
20 fuerte antagonismo contra la adrenalina, pero carecen de efectos antagonistas contra anfetamina y apomorfina. Junto a un marcado efecto amortiguador en ensayos de comportamiento, tal como el ensayo de la plancha perforada, los nuevos compuestos no poseen ningunas propiedades catalépticas o son sólo extraordinariamente débiles, al contrario  
25

que los preparados antes citados conocidos por la bibliografía. Basándose en la hipótesis predominante, con tal cuadro de actividad es de esperar que los compuestos según la invención ejerzan sólo escasos efectos secundarios sobre el sistema motor extrapiramidal, lo que significa una gran ventaja frente a los preparados del grupo de butirofenona que se encuentran en el mercado.

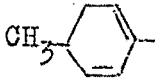

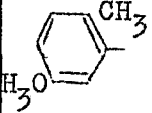
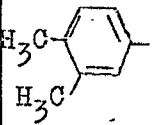

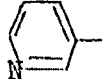
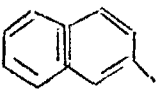
Ejemplo 1

Clorhidrato de N- $\sqrt{1}$ -(3-(4-fluorobenzoil)-propil)-4-piperidil]-N-tiofen-2-sulfonamida

2,64 g (10 milimoles) de (4-amino-1-piperidil)-para-fluorobutirofenona se disuelven en 20 mililitros de cloruro de metileno, y se mezclan gota a gota, en un intervalo de 30 minutos, con 2 g de sulfocloruro de 2-tiofeno en 5 mililitros de cloruro de metileno. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la suspensión se concentró, los cristales se disolvieron en agua, se alcalinizó con amoníaco concentrado, y se extrajo tres veces por agitación con 50 mililitros de cloruro de metileno. El residuo se disolvió en etanol y se mezcló con ácido clorhídrico etanólico de modo equivalente. Al cabo de poco tiempo se separó por cristalización el compuesto anterior. Se obtuvieron 1,8 g, correspondientes a 41 % de

la teoría, con un punto de fusión de 185 - 186°C.

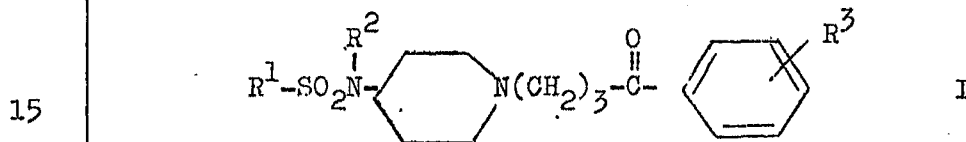
De modo análogo se prepararon los compuestos indicados en la tabla

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimiento	Punto de fusión °C
5		H	4-F	27	192-194
10		H	4-F	59	173-175
		H	4-F	35	224-227
15		H	4-F	41	185-187
20		H	4-F	63	185-186
		H	4-F	45	197-200
		H	4-F	13	177-181
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	4-F	73	191-192
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H	4-F	57	175-176
	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	4-F	23	225-228

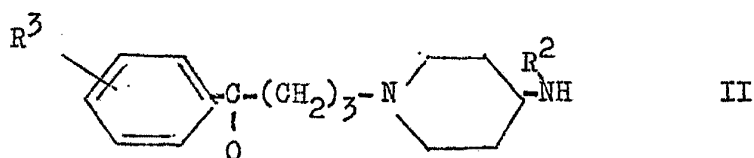
REIVINDICACIONES

5 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:

10 1a.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos N-[1-(3-benzoilpropil)-4-piperidil]-sulfónicos de la fórmula general



20 en que R<sup>1</sup> significa un radical alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, recto o ramificado, un radical fenilo eventualmente sustituido, o un radical heteroarilo, R<sup>2</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, y R<sup>3</sup> significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o metoxi, o un átomo de halógeno, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general



en que  $R^2$  y  $R^3$  poseen los significados antes mencionados, se acila con un cloruro de ácido sulfónico de la fórmula

10



en que  $R^1$  está definido como se ha indicado antes, y porque si se desea el producto final de la fórmula I así obtenido se transforma de modo conocido de por sí en una sal por adición de ácido fisiológicamente inócua.

15

2a.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos N- [1-(3-benzoilpropil)-4-piperidil] -sulfónicos.

20

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

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

Madrid, 08. AGO. 1978

25

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Foder,

