



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	428.375		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			17-7-74		

P.- 58.168

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		380.568	19-7-73		EE.UU:
		485.469	3-7-74		" "

47	FECHA DE PUBLICIDAD.	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D211/00 // A61K 31/445		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIPERIDINAS DISUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 1 y 4".

71	SOLICITANTE (S)
	A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Unidos de América.

72	INVENTOR (ES)
	Robert Louis Duncan, Jr. y Robert Frederick Boswell, Jr.

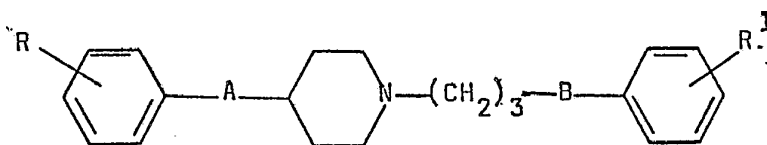
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de piperidina y más particularmente se refiere a piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4, a métodos para su preparación, a composiciones que contienen las mismas en calidad de ingredientes activos, y a métodos para emplear las composiciones.

Las nuevas piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4 del presente invento tienen la fórmula la:



Fórmula I

en donde:

R es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alcoholo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o p-fluorofenilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro o flúor, A es -C(O)-, -C(NO<sub>2</sub>)-, -CHOH-, ó -C(OH)(CH<sub>3</sub>)-, B es -C(O)-, -C(NO<sub>2</sub>)-, -CHOH-, -C(OH)(CH<sub>3</sub>)-, o  $\frac{=C-O-CH_2-CH_2-O}{2 \quad 1}$ , con las condiciones de que A y B no pueden ser a la vez -C(O)- excepto cuando R es p-fluorofenilo, A no puede ser -COHO- cuando

B es -C(O)-, y las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables de las mismas.

5 Los compuestos que tienen la fórmula I anterior cuando se ensayan empleando métodos farmacoló-  
gicos típicos han demostrado poseer moderada a fuerte actividad depresora del sistema nervioso central. La ac-  
10 tividad es demostrable cuando los compuestos se emplean en forma de las bases libres o como sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables. La actividad depre-  
sora del sistema nervioso central antes mencionada es  
15 indicativa de que los compuestos pueden emplearse en ca-  
lidad de agentes tranquilizantes y, como tales, son par-  
ticularmente útiles en inducir un efecto de anti-ansie-  
dad en un animal vivo.

La acción depresora de estos compuestos  
15 fue determinada en ratones aglomerados a los cuales fue  
administrada subsiguientemente d-anfetamina de acuer-  
do con una modificación del método de Burn and Hobbs  
(Arch. Intern. Pharmacodyn 113.290, 1958).

20 Las sales de adición de ácidos farmacéuti-  
camente aceptables de las bases libres de los compuestos  
de fórmula I están incluidas dentro del alcance el pre-  
sente invento. Las sales se preparan fácilmente por métodos  
conocidos en la técnica. Los ácidos que puedan emplearse  
25 para preparar las sales de adición de ácido son aquellos  
cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo

animal en las dosis terapéuticas de las sales, de modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes a las bases libres no son viciadas por efectos secundarios atribuibles a los aniones. La base libre se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente acuoso miscible tal como etanol o isopropanol con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o la base se hace reaccionar con un exceso del ácido en un disolvente acuoso inmiscible tal como éter etílico o éter isopropílico, separándose directamente la sal deseada. Ilustrativas de tales sales orgánicas son las preparadas con ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, cítrico, málico y similares. Ilustrativas de tales sales inorgánicas son las preparadas con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y sulfámico.

La expresión "alcohilo inferior" incluye radicales de cadena lineal y ramificada de hasta seis átomos de carbono inclusive y está ilustrado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, isoamilo, y similares.

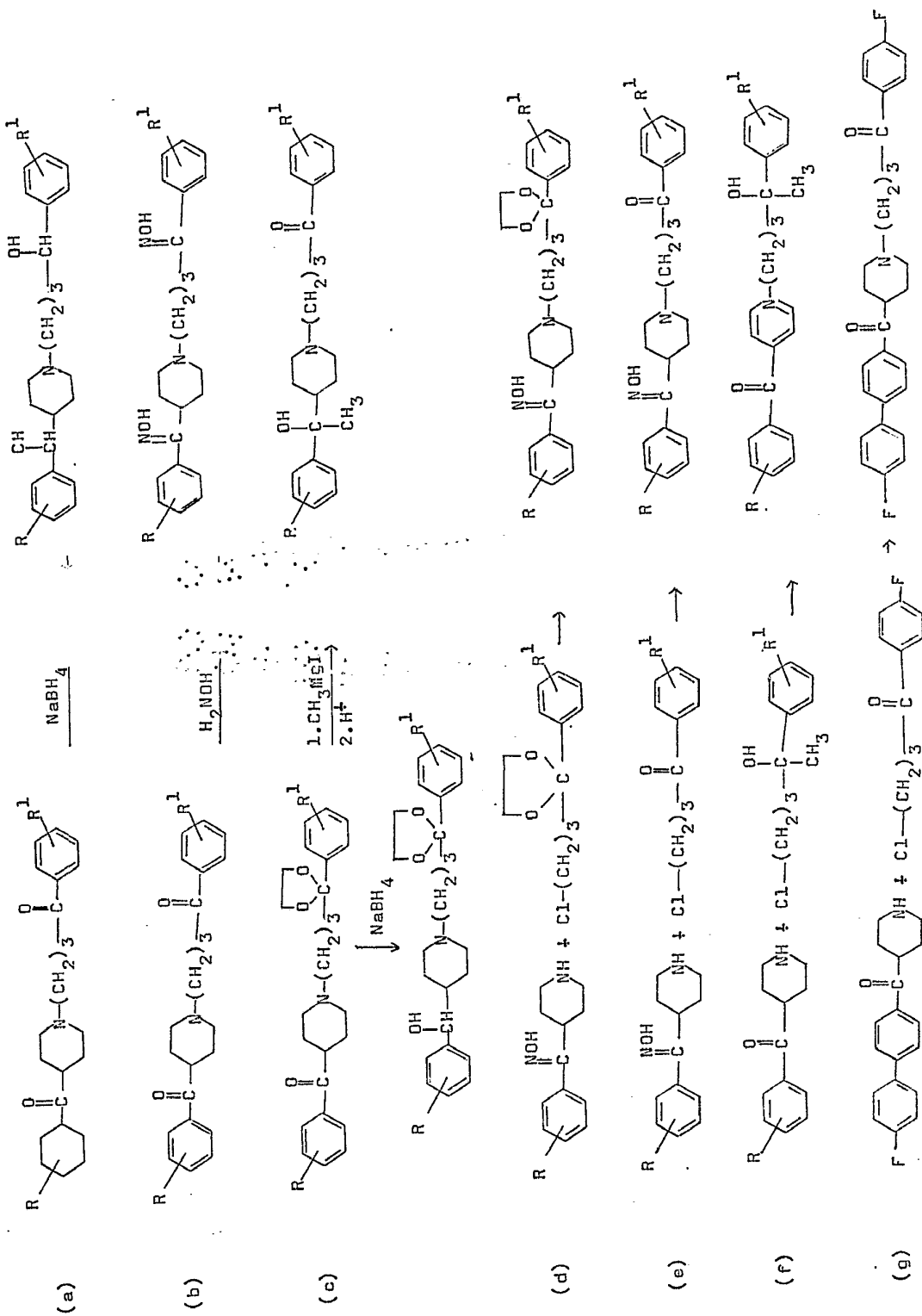
La expresión "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alcohilo inferior.

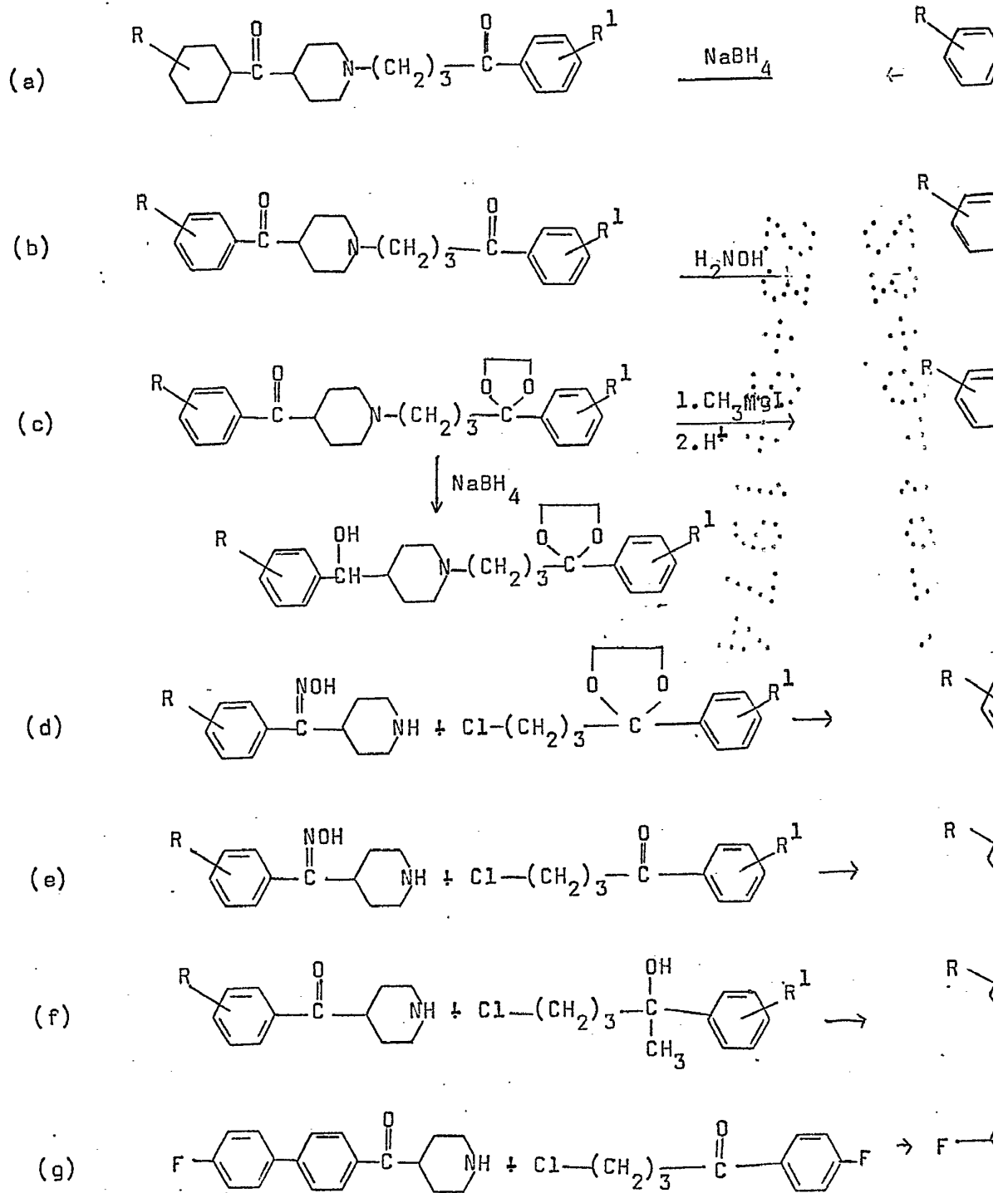
Por consiguiente es un objeto del presente invento proporcionar nuevas piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4. Un objeto adicional es proporcio-

nar métodos para su preparación. Un objeto más es proporcionar nuevas composiciones que contienen las nuevas piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4 en calidad de ingredientes activos y métodos para su empleo. Objetos adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica de la descripción del invento que sigue.

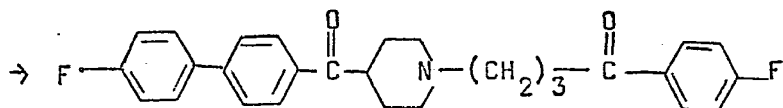
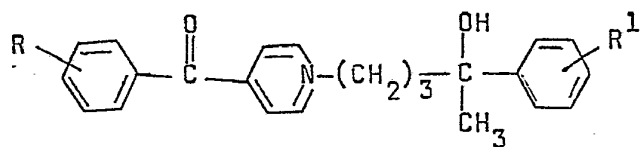
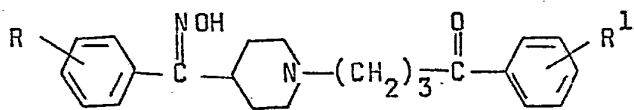
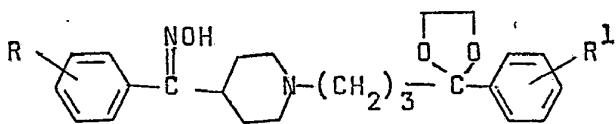
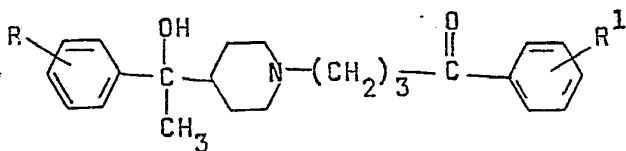
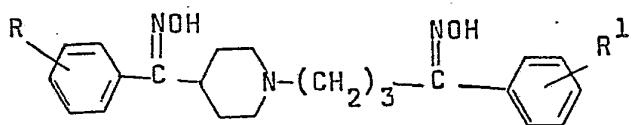
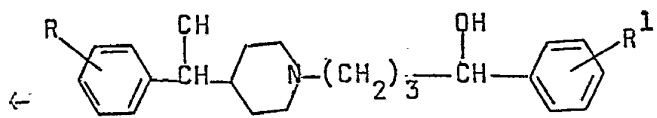
Los materiales de partida para los nuevos compuestos de fórmula 1 son: 4-(R-benzoil)-1-[3-(R<sup>1</sup>-benzoil)propil]piperidina, 2-(R'-fenil)-2-{3-[4-(R-benzoil)piperidino]propil}-1,3-dioxolano y 4-(R-benzoil)piperidina que pueden prepararse por métodos descritos en la Patente de EE.UU. Nº 3.576.810 y 4-[4'-(p-fluorofenil)benzoil]piperidina y 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-R-bencil)piperidina. La 4-[4'-(p-fluorofenil)benzoil]piperidina se prepara concomitantemente en la síntesis de la 4-(p-fluorobenzoil)piperidina de la cual se separa por cristalización fraccionada. La 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-R-bencil)piperidina se prepara haciendo reaccionar 4-(R-benzoil)-piperidina con hidroxilamina.

Los nuevos compuestos del invento pueden prepararse por procedimientos representados por las siguientes ecuaciones en donde los valores de R y R<sup>1</sup> son tal como se han definido anteriormente.





13.9.74



- G - Bin

Procedimiento A - En el procedimiento A, una suspensión de 4-(R-benzoil)-1- $\sqrt{3}$ -(R<sup>1</sup>-benzoil)propil/piperidina en un disolvente de alcohol inferior tal como etanol absoluto se calienta a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C mientras que se añade un exceso de borohidruro sódico en pequeñas porciones. La realización se continúa a temperatura elevada durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente tres horas, y luego el hidruro metálico en exceso se descompone por adición de ácido clorhídrico diluido. El compuesto bis-hidroxílico preparado de esta manera se aísla a partir de la mezcla de reacción por métodos típicos de extracción ácido-base.

Procedimiento B - Una solución acuosa básica de 4-(R-benzoil)-1- $\sqrt{3}$ -(R<sup>1</sup>-benzoil)propil/piperidina e hidroxilamina se hace reaccionar a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente ocho horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye con aproximadamente cuatro volúmenes de agua y se recoge por filtración el compuesto de bis-hidroxiimino que se separa de la solución diluida.

Procedimiento C - En el procedimiento C, una solución éterea de 2-(R'-fenil)-2-{3- $\sqrt{4}$ -(R-benzoil)piperidino/propil}-1,3-dioxolano se añade gota a gota a una solución etérea de yoduro de metil-magnesio a una velocidad

suficiente para mantener condiciones de reflujo suaves. Subsiguientemente a la adición la mezcla se agita durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente tres horas. La mezcla de reacción se desbompeañadiéndola a hielo triturado. El producto se extrae de la mezcla fría por extracción con disolvente y los extractos secos se concentran hasta obtener un aceite residual que se lleva a reflujo brevemente en alcohol que contiene un ácido mineral para hidrolizar el cetal. La 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-R-bencil)-1- $\int$ 3-(R<sup>1</sup>-benzoil)propil $\int$ piperidina se aísla por extracción ácido - base. El 2-(R<sup>1</sup>-fenil)-2- $\{$ -3- $\int$ 4-(R-benzoil)piperidino $\int$ propil $\}$ -1,3-dioxolano se reduce también como en el procedimiento A, empleando borohidruro sódico para dar 2-(R<sup>1</sup>-fenil)-2- $\{$ -3- $\int$ 4-( $\alpha$ -hidroxi-R-bencil)piperidino $\int$ propil $\}$ -1,3-dioxolano.

15                    Procedimiento D - En el procedimiento D, una mezcla de 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-R-bencil)piperidina y 2-(R<sup>1</sup>-fenil)-2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano en un disolvente de alcohol inferior tal como 1-butanol se lleva a reflujo durante un período de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 horas. La reacción proporciona los dos isómeros espaciales del 2-(R<sup>1</sup>-fenil)-2- $\{$ -3- $\int$ 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-R-benzoil)piperidino $\int$ propil-1,3-dioxolano que han sido denominados isómero Z e isómero E y que se separan uno del otro por cristalización fraccionada.

25                    Procedimiento E - En el procedimiento E,

se sigue esencialmente el procedimiento D anterior empleando el mismo disolvente y las mismas condiciones de reacción. La 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-R-bencil)-1-[3-(R<sup>1</sup>-benzoil)propil]piperidina se aísla de la mezcla de reacción y se purifica en un sistema de disolvente adecuado tal como el proporcionado por benceno-isooctano.

Procedimiento F - En el procedimiento F, una mezcla de 4-(R-benzoil)-piperidina y 1-cloro-4-hidroxi-4-(R<sup>1</sup>-fenil)pentano se hace reaccionar en un disolvente de alcohol inferior tal como 1-butanol a la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 30 horas en presencia de bicarbonato sódico. El producto crudo se coloca en una columna de silicato de aluminio y por empleo de porciones crecientes de acetona en benceno seguido por porciones crecientes de metanol en acetona, se separan diversos productos entre los cuales el producto principal del procedimiento F, es la 4-(R-benzoil)-1-[3-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-R<sup>1</sup>-bencil)propil]piperidina.

Procedimiento G - En el procedimiento G, se prepara la 4-[4'-(p-fluorofenil)benzoil]-1-[3-(p-fluorobenzoil)propil]piperidina empleando las mismas condiciones que las dadas en el procedimiento F. El producto se aísla de la mezcla de reacción por medios convencionales y se recristaliza en un disolvente adecuado tal como iso-

propanol.

Ejemplo 1

5 4-( $\alpha$ -hidroxiimino-p-fluorobencil)-1-/3-( $\alpha$ -  
-hidroxiimino-p-fluorobencil)propil/piperidina

Una mezcla de clorhidrato de 4-(p-fluoroben-  
zoil)-1-/3-(p-fluorobenzoil)propil/piperidina 20,4 g (0,05 mo  
10 les), 100 ml de agua, 400 ml de etanol. y 92 ml de hidróxido  
sódico 6N fue calentada a 65°C hasta que se obtuvo una solu-  
ción transparente. A la mezcla de reacción se añadió una so-  
lución de 35 g (0,5 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en  
100 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 65°C du-  
15 rante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó a aproximada-  
mente un volumen de 4 litros con agua y el producto que se  
separó se recogió por filtración. El sólido recogido pesaba  
11 g (53,2 %). La recristalización en etanol-agua dio un pro-  
ducto de color canela claro que fundía a 182-183°C.

20 Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{25}N_3O_2F_2$ : C, 65,82; H, 6,28; N, 10,47

Encontrado : C, 65,79; H, 6,36; N, 10,37

25

Ejemplo 2

2-(p-fluorofenil)-2-{3-(p-fluorobenzoil)piperidino/propil}-1,3-dioxolano

5

Una mezcla de 24,4 g (0,1 mol) de clorhidrato de 4-(p-fluorobenzoil)piperidina, 24,5 g (0,1 mol) de 2-(p-fluorofenil)-2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano y 33,6 g (0,4 mol) de bicarbonato sódico en 450 ml de 1-butanol fue calentada a reflujo durante 17 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en benceno y se colocó en una columna de silicato de magnesio. La elución con un gradiente de benceno-acetona dio 16,0 g (24%) de producto puro que cristalizó. La recristalización en isooctano dió el producto puro que hervía a 62-64°C.

10

15

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{27}F_2NO_3$ : C, 69,38; H, 6,55; N 3,37

Encontrado : C, 69,51; H, 6,55; N 3,16

20

Ejemplo 3

2-(p-fluorofenil)-2-{3-(4-( $\alpha$ -hidroxi-p-fluorobencil)piperidino/propil)-1,3-dioxolano

25

Una mezcla de 3,78 g (0,1 mol) de borohidruro

sódico en 25 ml de etanol anhidro fue agitada a temperatura ambiente. Una solución de 8,16 (0,02 mol) de 2-(p-fluorofenil)-2- $\left\{ 3-\left[ 4-(p\text{-fluorobenzoyl})\text{piperidino} \right] \text{propil} \right\}$ -1,3-dioxolano en 10 ml de etanol anhidro fue añadida lentamente gota a gota de modo que se mantuviera un desprendimiento controlado de gas. Después de que la adición se hubo completado, la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió un gran exceso de agua y la mezcla se extrajo varias veces con benceno. Los extractos ben-  
cénicos fueron secados con sulfato sódico anhidro y filtrados. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se obtuvo un residuo similar al vidrio. El residuo se disolvió en benceno y se colocó en una columna de silicato de magnesio. Empleando una solución en gradiente de benceno y acetona, se obtuvo el producto. La recristalización del producto sólido en metanol-isooctano dio 6,5 g (78%) de sólido blanco que fundía a 114-116°C.

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{29}F_2NO_3$ : C, 69,04; H, 7,00; N, 3,36

Encontrado : C, 69,07; H, 7,08; N, 3,33

#### Ejemplo 4

Z-2-(p-fluorofenil)-2- $\left\{ 3-\left[ 4-(\alpha\text{-hidroxiimino-p-fluorobencil})\text{piperidino} \right] \text{propil} \right\}$ -1,3-dioxolano

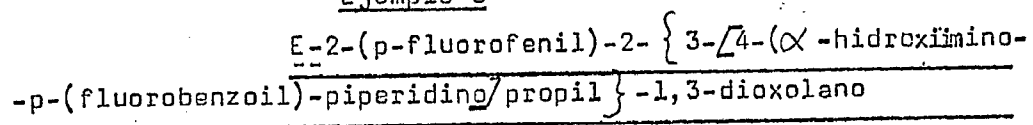
Una mezcla de 15 g (0,058 moles) de 4-( $\alpha$ -hi

droxiimino-p-fluorobencil)piperidina, 18,2 g (0,0743 moles) de 2-(p-fluorofenil)-2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano, y 16,8 g (0,2 moles) de bicarbonato sódico en 500 ml de 1-butanol se calentó a reflujo durante 72 horas. Por enfriamiento, la mezcla de reacción solidificó. La trituración del sólido con metanol seguida por filtración, dio 11 g de sólido. El filtrado se concentró para dar un residuo gomoso que fue triturado con ligroina para dar un sólido cristalino. El sólido fue recogido por filtración y pesaba 7,3 g. El filtrado se concentró y el residuo se recrystalizó en benceno-isooctano dando 5,1 g de producto impuro. Se obtuvo un rendimiento total de producto crudo de 23,4 g (93,5%). La muestra de 11 g y la muestra de 7,3 g de combinaron y recrystalizaron en isopropanol dando 5,6 g de producto que fundía a 191-192°C. Este compuesto era el isómero Z.

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3$ : C, 66,96; H, 6,56; N, 6,51

Encontrado : C, 66,97; H, 6,55; N, 6,42

Ejemplo 5



El sólido restante del Ejemplo 4 fue disuel-

to en benceno y colocado en una columna de silicato de magnesio para obtener el producto puro (0,5 g) que fundía a 161-161,5°C. Este compuesto es el isómero E.

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3$ : C, 66,96; H, 6,56; N, 6,51

5

Encontrado : C, 67,03; H, 6,59; N, 6,42

#### Ejemplo 6

10

Clorhidrato de 4-[4'-(p-fluorofenil)benzoil]-1-  
-3-(p-fluorobenzoil)propil]piperidina

15

Una mezcla de 9,6 g (0,03 moles) de clorhidrato de 4-[4'-(p-fluorofenil)benzoil]piperidina, 7,35 g (0,03 moles) de 2-(p-fluorofenil)-2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano y 10 g (0,12 mol) de bicarbonato sódico en 150 ml de 1-butanol fue calentada a reflujo durante 16 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en benceno y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. Se obtuvo un precipitado sólido que se recogió por filtración. El sólido se recristalizó en isopropanol y se obtuvo un sólido blanco que pesaba 11,7 g (81 %) y que fundía a 250-260°C.

20

25

Análisis: Calculado para  $C_{28}H_{28}ClF_2NO_2$ : C, 69,48; H, 5,83; N, 2,90

Encontrado : C, 69,09; H, 5,84; N, 2,67

Ejemplo 7

4-( $\alpha$ -hidroxiimino-p-fluorobencil)-1-[3-(p-  
-fluorobenzoil)propil]piperidina

5

Una mezcla de 5,5 g (0,0213 moles) de 4-  
-( $\alpha$ -hidroxiimino-p-fluorobencil)piperidina, 9,0 g (0,045  
moles) de cloruro de p-fluorobenzoilpropilo y 8,4 g (0,01  
mol) de bicarbonato sódico en 100 ml de 1-butanol fue calen  
10 tado a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se  
enfrió y filtró para separar los sólidos. El sólido recogido  
fue triturado en agua y filtrado. El producto recogido  
fue combinado con producto filtrado de la solución de buta-  
nol y el peso combinado era 3,1 g. El producto crudo (38%)  
15 era un material sólido que fundía a 158-160°C. La recrista-  
lización en benceno-isooctano dio un producto que fundía  
a 167-168°C. El material fue combinado con un producto reco-  
gido de otra tanda y la recristalización de los materiales  
combinados dio 3,6 g del producto que fundía a 168,5-172°C.  
20 Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{24}F_2N_2O_2$ : C, 68,38; H, 6,26; N, 7,25

Encontrado : C, 68,63; H, 6,37; N, 7,30

25

13.9.74

Ejemplo 8

4-( $\alpha$ -hidroxi-p-fluorobencil)-1- $\sqrt[3]{3}$ -( $\alpha$ -hidroxi-p-fluorobencil)propil/piperidina

5

A una suspensión agitada de 4,3 g (0,0116 moles) de 4-(p-fluorobenzoil)-1- $\sqrt[3]{p}$ -fluorobenzoil)propil/piperidina en 100 ml de etanol absoluto a 50°C se añadió en pequeñas cantidades, 1,9 g (0,05 moles) de borohidruro sódico. Después de que todo el borohidruro sódico hubo sido añadido, la agitación fue continuada a 50°C durante 1 hora. Luego se añadieron lentamente y gota a gota a la mezcla aproximadamente 20 ml de ácido clorhídrico 3N. La mezcla de reacción se eluyó a aproximadamente 400 ml de agua y se hizo ligeramente básica con hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo y los extractos cloroformicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla fue filtrada y el filtrado se concentró bajo un vacío reducido para obtener 4,8 g de aceite que cristalizó por trituración en isooctano. El producto

10  
15  
20

crudo pesaba 4,1 g (94-95%) y fundía a 115-117°C. La recristalización en isooctano-benceno dio 3,6 g que fundían a 115-117°C.

25

Encontrado

: C, 70,42; H, 7,35; N, 3,74

### Ejemplo 9

Clorhidrato de 4-( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-p-  
-fluorobencil)-1- $\int$ 3-(p-fluorobenzoil)-propil $\int$ piperidina

5

Se preparó un reactivo de Grignard añadiendo lentamente 7,1 g (0,05 moles) de yoduro de metilo a una mezcla agitada de 1,2 g (0,05 moles) de magnesio metálico en 20 ml de éter. Después de que hubo comenzado la reacción, se aumentó el volumen de éter a 200 ml. Después de la adición del yoduro de metilo, se añadió una solución de 10,3 g (0,025 moles) de 2-(p-fluorofenil)-2- $\left\{ 3-\int 4-(p-fluorobenzoil)piperidino\int propil \right\}$ -1,3-dioxolano en 100 ml de éter a la mezcla a una velocidad tal que se mantuviera un reflujo suave. Después de que la adición era completa la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo triturado y se extrajo con éter seguida por extracción con benceno. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de etanol y 20 ml de ácido clorhídrico diluido. La mezcla se agitó y calentó durante 15 minutos. La mezcla fue enfriada y hecha básica con solución de hidróxido sódico. La base libre se extrajo en benceno y los extractos recogidos fueron secados sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión

13.9.74

reducida. El residuo se disolvió en éter anhidro y se añadió un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. La sal clorhidrato que se separó se trató con carbón vegetal y se recristalizó en isopropanol-isopropiléter. La sal obtenida pesaba 5,3 g (51%) y fundía a 147-149°C.

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{28}ClF_2NO_2$ : C, 64,15; H, 6,85; N, 3,40

Encontrado : C, 64,30; H, 6,59; N, 3,24

10

#### Ejemplo 10

Oxalato de 4-(p-fluorobenzoil)-1- $\beta$ -( $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-p-fluorobencil)propil/piperidina

15

Una mezcla de 10,7 g (0,044 moles) de 4-(p-fluorobenzoil)piperidina, 9,5 g (0,044 moles) de 1-cloro-4-hidroxi-4-(p-fluorofenil)pentano y 8,4 g (0,1 mol) de bicarbonato sódico en 200 ml de 1-butanol fue agitada a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo que pesaba 11 g mostraba diversos componentes en la cromatografía en capa delgada. El aceite se disolvió en benceno y se colocó en una columna de 200 g de silicato de magnesio. Empleando porciones crecientes de acetona en benceno y luego porciones crecientes de metanol en acetona, se separaron diversos productos. Se

13.9.74

- 18 -

aisló el compuesto del epígrafe en cantidad de 1 g (5,9%).

La base libre se trató con 0,32 g de ácido oxálico dihidratado y la sal oxalato que se obtuvo pesaba 1 g y fundía a 127-129°C. La sal fue recristalizada en isopropanol-isopropiléter dando 0,7 g de producto que fundía a 133-135°C.

5

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{29}F_2NO_6$ : C, 62,88; H, 6,12; N, 2,93

Encontrado : C, 63,10; H, 6,28; N, 2,98

10

Cantidades eficaces de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores pueden administrarse internamente a animales, incluyendo seres humanos, en cualquiera de diversas formas, por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas o tabletas, por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma de soluciones estériles. Los compuestos amínicos básicos, aunque eficaces, se formulan preferiblemente y administran en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por fines de conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y similares.

15

20

Aunque son eficaces cantidades muy pequeñas de los materiales activos del presente invento cuando está implicada una terapia secundaria o en caso de administración en animales, incluyendo los seres humanos, que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias son usual-

25

mente 5 mg o por encima y pueden ser preferiblemente 10, 25 y 50 mg y 500 mg dependiendo naturalmente, de la emergencia de la situación; 5 mg a 25 mg parecen ser óptimos por dosis unitarias. Los agentes activos pueden combinarse con otros agentes farmacológicamente activos o con tampones, antiácidos o similares, para administración. Solamente es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad eficaz, es decir, tal que se obtendrá una dosis eficaz adecuada consistentemente con la forma de dosificación empleada. Obviamente, pueden administrarse diversas dosificaciones unitarias a aproximadamente el mismo tiempo.

Los excipientes farmacéuticos que pueden emplearse en las nuevas composiciones del presente invento pueden ser sólidos y líquidos. Los excipientes sólidos pueden incluir, pero no se está limitado a ellos, lactosa, almidón, estearato de magnesio, almidón de maíz, fosfato dicálcico, gelatina y estearato cálcico. Los excipientes líquidos pueden incluir, pero no se está limitando a ellos, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y agua.

Los siguientes son ejemplos de composiciones formadas de acuerdo con este invento:

#### (1) CAPSULAS

Se preparan cápsulas de 5 mg, 25 mg y 50 mg

de ingrediente activo por cápsulas. Con cantidades mayores de ingrediente activo puede reducirse la cantidad de lactosa.

5	Mezcla típica para <u>encapsulación</u>	Por cápsula, <u>mg</u>
	Ingrediente activo, en forma de sal	5,0
	Lactosa	296,7
10	Almidón	129,0
	Estearato de magnesio	<u>4,3</u>
	Total	435,0

15 Formulaciones adicionales para cápsula tienen preferiblemente una dosis más elevada de ingrediente activo y son como sigue:

20

25

13.9.74

	100 mg por <u>cápsula</u>	250 mg por <u>cápsula</u>	500 mg por <u>cápsula</u>
<u>Ingredientes</u>			
Ingrediente activo,			
5     en forma de sal	100,0	250,0	500,0
Lactosa	231,5	126,5	31,1
Almidón	99,2	54,2	13,4
Estearato de magnesio	4,3	4,3	5,5
10    Miligramos totales	<u>435,0</u>	<u>435,0</u>	<u>550,0</u>

En cada caso, se mezclan uniformemente el ingrediente activo seleccionado con lactosa, almidón y estearato de magnesio y se encapsula la mezcla.

15

(2) TABLETAS

A continuación se da una formulación típica para una tableta que contiene 5,0 mg de ingrediente activo por tableta. La formulación puede emplearse para otras concentraciones de ingrediente activo por ajuste del peso de fosfato dicálcico.

25

mg, por tableta

	(1) Ingrediente activo, en forma de sal	5,0
	(2) Almidón de maiz	13,6
5	(3) Almidón de maiz (pasta)	3,4
	(4) Lactosa	79,2
	(5) Fosfato dicálcico	68,0
	(6) Estearato de calcio	0,9
10	Total	<hr/> 170,1

Se mezcla uniformemente 1, 2, 4 y 5. Se prepara 3 como una pasta al 10 por ciento en agua. Se granula la mezcla con pasta de almidón y se pasa la masa húmeda a través de un tamiz 2,38 mm de abertura de mallas. La granulación húmeda se seca y tamiza a través de un tamiz de 1,41 mm de aberturas de mallas. Los gránulos secos se mezclan con estearato de calcio y se comprimen.

Formulaciones para tabletas adicionales contienen preferiblemente una dosis mayor de ingrediente activo y son como sigue:

25

13.9.74

(A) TABLETA DE 50 mg

	Ingredientes	<u>mg. por tableta</u>
5	Ingrediente activo en forma de sal	50,0
	Lactosa	90,0
	Fosfato dicálcico	95,0
	Almidón de milo	20,0
	Almidón de maiz	38,0
10	Estearato de calcio	2,2
		<hr/>
	Total.....	295,2

15 Se mezclan uniformemente el activo ingrediente, la lactosa, el almidón de milo y el almidón de maiz. Esta mezcla se granula empleando agua en calidad de medio de granulación. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz de 2,38 mm. de abertura de mallas y se secan a 60-72°C durante una noche. Los gránulos secos se hacen

20 pasar a través de un tamiz de 1,68 mm de abertura de mallas y se mezclan con la cantidad apropiada de estearato cálcico y esta mezcla se convierte luego en tabletas en una prensa de fabricación de tabletas adecuada.

25

(B) TABLETA de 100 mg

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg, por tableta</u>
5	Ingrediente activo, en forma de sal	100,0
	Lactosa	190,0
	Fosfato dicálcico	172,2
	Almidón	54,0
	Almidón milo	21,6
10	Estearato de calcio	2,2
	Total	<hr/> 540,0

15 Se mezclan uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el fosfato dicálcico, el almidón y el almidón de milo. Esta mezcla se granula con agua y la masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de 2,38 mm de abertura de malla. Los gránulos húmedos se secan a 60-72°C durante una noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de  
20 un tamiz de 1,68 mm de abertura de mallas. Estos gránulos secos se mezclan con el peso apropiado de estearato cálcico y los gránulos lubricados se convierten luego en tabletas en una prensa adecuada de fabricación de tabletas.

25 Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse diversas modificaciones equivalentes en

los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos del presente invento sin apartarse del espíritu o alcance del mismo, y por consiguiente se entiende que el invento está limitado solo por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

- REIVINDICACIONES -

15

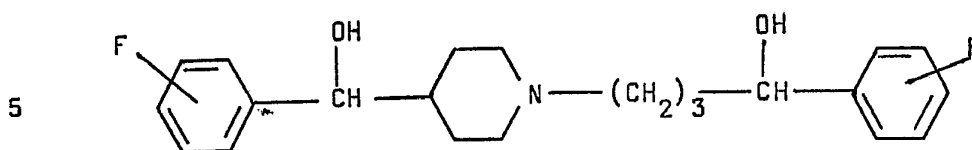
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

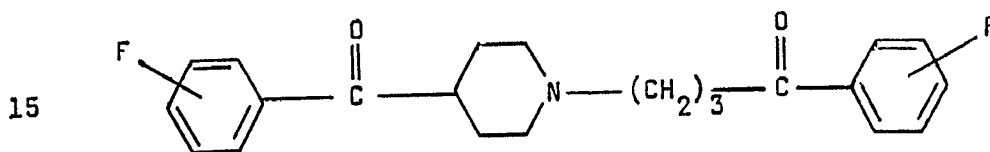
1ª.- Un procedimiento para preparar piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4 que tienen la fórmula:

25

10.5.76



10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



20 en un disolvente de alcohol inferior, con borohidruro de sodio a 40°C hasta 60°C durante un periodo de 1 a 3 horas.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar piperidinas disustituidas en las posiciones 1 y 4.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

que antecede y para los fines que se han especificado.

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

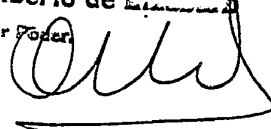
5

Madrid,  
P.A.

13. MAY 1976

10

Alberto de ~~Castro~~  
Por Poder



15

20

25

10.5.76

- 28 -

EAS.-