

443361

-9 ENE. 1976

P.- 61.911

AHR Case 282
BENZYLIDENE-
PIPERIDINES"

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-BENCILIDEN-
PIPERIDINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICION 1"

15.12.75

- 1 -

**POOR
QUALITY**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

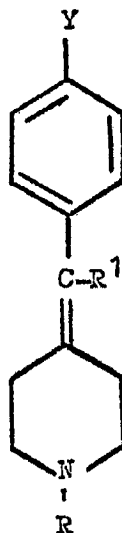
La presente invención se relaciona a ciertos novedosos compuestos heterocíclicos a los que pueden denominarse piperidinas 1,4-disustituidas y más particularmente se refieren a 1-sustituidas-4-(alfa-sustituidos)benzildenpiperidinas que son útiles como agentes antiinflamatorios, sedantes y tranquilizantes, composiciones que las contienen como ingredientes activos, y a los métodos para prepararlas y utilizarlas.

La Patente de los Estados Unidos número 3,806,526 describe 1-arcilalquilo-4-difenilmetilpiperidinas que tienen actividad antihistáminica, antialérgica y broncodilatadora. La Patente de la Gran Bretaña número

1,142,030 describe compuestos de piperidina sustituidos ópticamente activos que tienen actividad antisecretoria y estimulante del sistema nervioso central.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere particularmente a l-sustituidas-4-(alfa-sustituidas)benzilidenpiperidinas representadas por medio de la fórmula estructural general



Fórmula I

en la que;

R representa acetilo, ariloxialquilo inferior, arilalquilo inferior, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo inferior, N,N-dialquilcarbamoilo inferior, N-arilcarbamoilo, o 2-hidroxi-3-(o-metoxifenoxi)-propiloxicarbonilo,

R¹ representa fenilo, p-fluorofenilo,

m-trifluorometilfenilo, o ciclohexilo, y

Y representa hidrógeno o flúor con la condición de que cuando Y es hidrógeno y R² es fenilo, R es diferente de arilalquilo inferior.

Incluidas dentro del alcance de la presente invención están las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La actividad antiinflamatoria se demostró en animales utilizando una modificación de la Prueba de Sancilio, L. F., de Efusión de la Pleura con Carragenina Azul de Evans, que se describe en la J. Pharmacol, Exp. Therap. 168, 199-204 (1969).

Las propiedades tranquilizantes se determinaron en ratones utilizando la prueba de ratones agregados y la prueba de comportamiento para evitar reflejos condicionados como lo describe Johnson D.N., y colaboradores, Arch. Int. Pharm. y Therap. 194(1), 197-208 (1971).

La actividad sedante se demostró por la observación general de animales que habían recibido compuestos intraperitoneales y la actividad antidepresiva se demostró utilizando el procedimiento de Englehardt y colaboradores, J. Med. Chem. 11(2) 325 (1968).

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos y composiciones novedosas que tienen valiosas propiedades farmacéuticas y un método para su preparación. Otro objeto es el de proporcionar un método novedoso para el tratamiento de un animal vivo; Aún otro objeto es el de proporcionar composiciones que tienen actividad benéfica y tienen efectos laterales mínimos. Objetos adicionales serán aparentes a las personas hábiles en el arte y aún otros objetos quedarán aparentes posteriormente en lo que sigue.

En la definición de los símbolos de la fórmula I anterior y cuando aparecen en cualquier otro lugar en toda esta especificación, los términos tienen las siguientes significaciones.

El término "alquilo inferior" como se utiliza en la presente incluye radicales de cadena recta o de cadena ramificada que tienen hasta 8 átomos de carbono inclusive, de preferencia no más de 6 átomos de carbono, y están ejemplificados por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. El grupo "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo inferior.

El término "alquilcarbamoilo inferior" tiene la fórmula -C(O)NH-alquilo inferior y el término

"dialquilcarbamoilo inferior" tiene la fórmula $-C(O)N-$
(alquilo inferior)₂.

El término "benzilideno" como se usa en la presente incluye el radical $C_6H_5CH=$ y alfa-substituido benzilideno y benzilideno substituido nuclear y radicales benzilideno alfa-substituidos que incluyen halobenzilideno, alquilbenzilideno inferior, alcoxibenzilideno inferior, trifluorometilbenzilideno, alfa-fenilhalobenzilideno, alfa-fenilalcoxibenzilideno inferior y similares.

Un radical "arilo" se refiere al radical fenilo o al radical fenilo substituido por un radical o radicales que no son reactivos o en cualquier otra forma interfieran bajo las condiciones de reacción, y dichos radicales incluyen acetilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, cloro; bromo, flúor y similares. Los radicales arilo de preferencia no tienen más de 1 a 3 substituyentes tales como los que se mencionan anteriormente y, adicionalmente, estos substituyentes pueden estar en las diferentes posiciones disponibles del núcleo arilo y, cuando hay presente más de un substituyente, este puede ser el mismo o diferente y puede estar en una combinación de varias posiciones una con relación a la otra.

Un radical "aroilalquilo inferior" tiene la fórmula aril-C(O)-alquilo inferior e incluye radicales

tales como benzoiletilo, benzoilpropilo halobenzoiletilo, halobenzoilpropilo, trifluorometilbenzoipropilo, alcoxi-benzoilpropilo inferior, alquilbenzoilpropilo inferior, y similares.

Un radical "ariloxialquilo inferior" tiene la fórmula aril-o-alquilo inferior e incluye radicales tales como fenoxietilo, fenoxipropilo, halofenoxipropilo, alcoxifenoxipropilo inferior, halo-alcoxifenoxipropilo inferior, acetil-alcoxifenoxipropilo inferior y similares.

Esta invención también incluye las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I cuyas sales se forman con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Dichas sales se preparan convenientemente por métodos conocidos en el arte. Cuando los compuestos que van a ser utilizados como intermediarios para preparar otros compuestos o para otro uso que no sea el uso farmacéutico, la toxicidad o no toxicidad de la sal no tiene importancia; cuando los compuestos van a ser utilizados como farmacéuticos, de la manera más conveniente se utilizan en la forma de sales de adición de ácido no tóxicas. Tanto las sales tóxicas como las sales no tóxicas, por lo tanto, quedan dentro del alcance de la invención. Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que

producen, cuando se combinan con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inocuos al organismo animal en las dosis terapéuticas de las sales, de tal manera que las propiedades benéficas fisiológicas inherentes en las bases libres no sean viciadas por los efectos adscribibles a los aniones.

La base se reacciona con la cantidad calculada del ácido orgánico o inorgánico en un solvente miscible acuoso, tal como etanol o isopropanol, y el aislamiento de la sal se hace por medio de concentración y enfriamiento, o la base se reacciona con un exceso del ácido en un solvente inmiscible acuoso, tal como éter etílico o éter isopropílico, y la sal deseada se separa directamente. Ejemplos de dichas sales orgánicas son aquellas formadas con ácido oxálico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, metansulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, málico, citracónico, itacónico, hexámico, p-aminobenzoico, glutámico, esteárico, y similares. Ejemplos de dichas sales inorgánicas son aquellas formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Los materiales de partida de los compuestos novedosos de la fórmula I son 4-(alfa-fenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina, 4-(alfa-p-fluorofenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina, 4-(alfa-fenil)benzilidenpiperidina, 4-(alfa-

ciclohexil)benzilidenpiperidina y 4-(alfa-m-trifluorometilfenil)benzilidenpiperidina.

Los compuestos anteriores se preparan por deshidratación en un medio ácido de 4-[alfa-(p-fluorofenil)-alfa-hidroxi]-p-fluorobenzilpiperidina, 4-(alfa-fenil-alfa-hidroxi)-p-fluorobenzilpiperidina, 4-[alfa-(m-trifluorometilfenil)-alfa-hidroxi]benzilpiperidina y 4-(alfa-ciclohexil-alfa-hidroxi)benzilpiperidina o los derivados l-acetilo de los mismos. Los compuestos antes mencionados y sus métodos de preparación se describe en la solicitud copendiente número de Serie intitulada "1-substituted-4-benzylpiperidines" ("1-substituidos-4-benzilpiperidinas") presentada en la misma fecha que la presente.

Los detalles de las preparaciones de los materiales de partida se establecen en las preparaciones de 1 a 5.

Preparación 1

4-(alfa-fenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina

se reflujo durante toda la noche una solución de 25.0 gramos (0.076 mol) de l-acetil-4-(alfa-fenil-alfa-hidroxi)-p-fluorobenzilpiperidina, 300 mililitros de ácido clorhídrico 3N y 200 mililitros de etanol. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se hizo básica con hidróxido

de sodio al 50 por ciento y se diluyó hasta aproximadamente 3 litros en agua fría. La mezcla se extrajo con benceno y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron bajo presión reducida. El aceite residual se cristalizó al triturarse en isooctano para dar 17.0 gramos (83.5 por ciento) del producto. La recrystalización del ligroino dio el producto que funde a 81.5-82.5°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{18}FN$: C, 80.87; H, 6.79; N, 5.24
Encontrado : C, 80.88; H, 6.85; N, 5.20

Preparación 2

Clorhidrato de 4-(alfa-p-Fluorofenil)-p-fluorobenziliden-
piperidina

Se calentó a temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente 5 horas, una solución de 82 gramos (0.237 mol) de 1-acetil-4-[alfa-(p-fluorofenil)-alfa-hidroxi]-p-fluorobenzilpiperidina en 200 mililitros de ácido clorhídrico 6N y 100 mililitros de metanol. La mezcla se enfrió y se hizo básica con NaOH y se extrajo con benceno. Los extractos de benceno combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido residual se trituró en isocianato y se filtró. El

sólido recogido pesó 50.2 gramos (91 por ciento). Una porción del sólido se convirtió a la sal de clorhidrato la que se recristalizó de isopropanol-éter isopropílico y fundió a entre 198 y 200°C.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{18}ClF_2N$: C, 67.19; H, 5.64; F, 4.35
Encontrado : C, 66.58; H, 5.85; F, 4.31

Preparación 3

4-(alfa-Ciclohexil)benzilidenpiperidina

Utilizando el procedimiento de la Preparación 1, se deshidrataron y se desacetilaron 60 gramos (0.19 mol) de 1-acetil-4-(alfa-ciclohexil-alfa-hidroxi)benzilpiperidina en una solución de etanol-ácido clorhídrico para dar 41.2 gramos (85 por ciento) del compuesto del título (punto de ebullición entre 120 y 127°C/0.10 milímetros). Se preparó la sal de clorhidrato; punto de fusión entre 269 y 271°C. La sal de clorhidrato se analizó.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{26}ClN$: C, 74.08; H, 8.98; N, 4.80
Encontrado : C, 74.05; H, 9.01; N, 4.57

Preparación 4

4-(alfa-m-Trifluorometilfenil)benzilidenpiperidina

Utilizando el procedimiento de la Preparación 1, se deshidrataron 66 gramos (0.197 mol) de

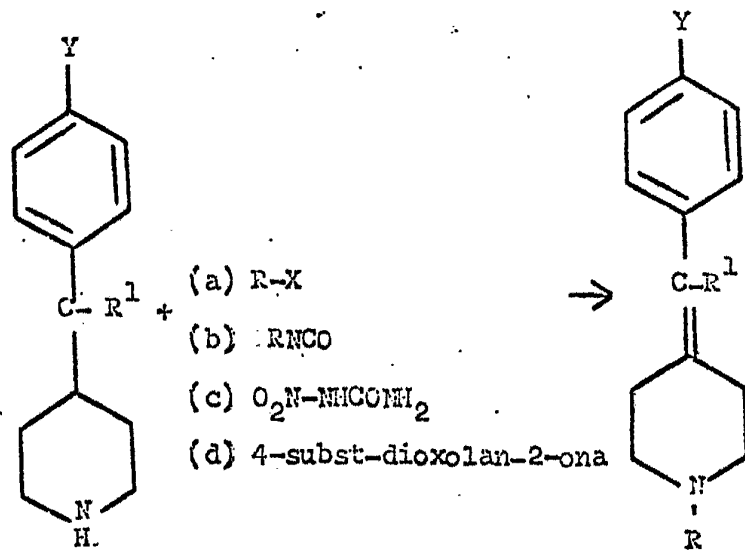
4-[alfa-(m-trifluorometilfenil)-alfa-hidroxi]benzilpiperidina en una solución de etanol-ácido clorhídrico para dar el compuesto del título, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear coincidió con la estructura propuesta.

Preparación 5

4-(alfa-Fenil)benzilidenpiperidina

Utilizando el procedimiento de la Preparación 1, se deshidrataron 35 gramos (0.113 mol) de 1-acetil-4-(alfa-fenil-alfa-hidroxi)benzilpiperidina en una solución de etanol-ácido clorhídrico para dar 27.4 gramos (97 por ciento) del compuesto titular, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear coincidió con la estructura propuesta.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden ser preparados por varios métodos. De esta manera, una 4-benzilidenpiperidina seleccionada de la fórmula II puede ser: (a) reaccionada con un compuesto R-X (III) en el que X es un radical haluro reactivo tal como cloro, bromo o yodo, siendo el cloro el haluro preferido; (b) reaccionada con un compuesto de isocianato (IV); (c) reaccionar con nitrourea (V) y (d) reaccionado con una 4-substituida dióxolan-2-ona (VI), y la secuencia de reacción es la siguiente:



en la que R, R¹ y Y son como se definen anteriormente en la presente.

La reacción anterior (a) se lleva a cabo en solventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, 1-butanol y en un solvente tal como dimetilformamida, en la presencia de un aceptor de ácido como por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y similares. El tiempo de reacción puede variar entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 24 horas, dependiendo de la reactividad del reactivo de haluro R-X y la temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 125°C. La reacción anterior (b) se lleva a cabo en un solvente inerte seco tal como por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares, y en un solvente de éter tal como tetrahidrofurano. Las reacciones de

- 17 -

preferencia se llevan a cabo a la temperatura ambiente y generalmente se completan en aproximadamente dos horas. La reacción anterior (c) se lleva a cabo en un solvente de alcohol inferior tal como etanol, 1-butanol, y similares o en un solvente mezclado alcohol-halogenado alifático tal como etanol-cloroformo. Las reacciones de preferencia se llevan a cabo a la temperatura de ebullición del solvente o el sistema de solvente seleccionado y durante un periodo de reacción comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas. La reacción anterior (d) se lleva a cabo en un solvente de hidrocarburo inerte tal como benceno, tolueno, xileno o similares. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del solvente seleccionado en la presencia de una base, como por ejemplo, un alcóxido alcalino, hasta que la reacción quede completa. Los detalles de los procedimientos anteriores se ejemplifican en los Ejemplos de 1 a 6, los ejemplos de 7 a 15 se resumen en las Tablas 1 y 2 y se preparan utilizando los procedimientos descritos en los Ejemplos de 1 a 6.

Ejemplo 1.

Oxalato de 1-[3-(p-acetil-o-metoxifenoxi)propil]-4-(alfa-ciclohexil)benzilidenpiperidina

Se agitó y se reflujo durante un periodo de 20 horas una mezcla de 5.1 gramos (0.02 mol) de 4-(alfa-

ciclohexil)benzilidenpiperidina, 4.9 gramos (0.02 mol) de cloruro de 3-(p-acetil-o-metoxifenoxi)propilo, y 3.5 gramos (0.04 mol) de bicarbonato de sodio en 100 mililitros de dimetilformamida. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó hasta aproximadamente 800 mililitros con agua. La mezcla se extrajo con benceno seguido por una extracción con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y dio 8.0 gramos del producto crudo. El residuo crudo se disolvió en benceno y se colocó sobre una columna de silicato de magnesio. El producto obtenido por la elución con un gradiente de acetona-benceno pesó 3.4 gramos (36.8 por ciento). La base libre se convirtió a la sal de oxalato. La recristalización de isopropanol dio el producto que fundió a entre 184 y 185°C

Análisis: Calculado para $C_{32}H_{41}NO_7$: C, 69.67; H, 7.49; N, 2.54
Encontrado : C, 69.83; H, 7.58; N, 2.56

Ejemplo 2

4-(alfa-Ciclohexil)-p-fluorobenziliden-1-[3-(p-fluorobenzil)propil]piperidina

Se reflujo durante un periodo de 24 horas una mezcla de 5.0 gramos (0.0196 mol) de 4-(alfa-ciclohexil)-benzilidenpiperidina, 5.4 gramos (0.022 mol) de 2-(3-

cloropropil)-2-(p-fluorofenil)dioxolano y 4.2 gramos (0.05 mol) de bicarbonato de sodio en 100 mililitros de 1-butanol. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en 60 mililitros de etanol y se agitó con 50 mililitros de ácido clorhídrico 6N durante un periodo de 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó hasta aproximadamente 800 mililitros con agua y se hizo básica con hidróxido de sodio al 50 por ciento. La mezcla básica se extrajo con benceno, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 5.4 gramos de un aceite. Este aceite residual se disolvió en benceno y se colocó sobre una columna de silicato de magnesio. La elución utilizando un gradiente de acetona-benceno dió el producto que pesó 2.8 gramos (34.2 por ciento). El producto se recrystalizó de isopropanol-agua y dió el compuesto que fundió a entre 73 y 75°C

Análisis: Calculado para $C_{28}H_{34}NOF$: C, 80.15; H, 8.17; N, 3.34
Encontrado : C, 80.05; H, 8.22; N, 3.23

Ejemplo 3

1-[2-Hidroxi-3-(o-metoxifenoxi)propiloxycarbonil]-4-(alfa-fenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina

se calentó a reflujo durante un periodo de 7 días

una mezcla de 5.4 gramos (0.02 mol) de 4- α -(p-fluorofenil)benzilidenpiperidina en 4.05 gramos (0.018 mol) de 5-(o-metoxifenoximetil)dioxolan-2-ona en 100 mililitros de tolueno. En este punto, la cromatografía de capa delgada demostró que aún quedaba amina de partida. La mitad de la solución se calentó a reflujo con una cantidad equivalente de metóxido de sodio durante tres días. Las mezclas de reacción se combinaron y se lavaron dos veces con porciones de 150 mililitros de ácido clorhídrico 2N. La capa de tolueno se lavó después con 200 mililitros de agua seguido por 200 mililitros de una solución de bicarbonato de sodio al 10 por ciento. Después de lavar nuevamente con 200 mililitros de agua, la solución de tolueno se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró, el filtrado de tolueno se removió bajo presión reducida para dar aproximadamente 8 gramos de un aceite color café viscoso. El aceite café residual se disolvió en benceno y se colocó sobre una columna de silicato de magnesio. La elución con un gradiente de acetona-benceno produjo 3.0 gramos (30.6 por ciento) del producto. El producto es un aceite viscoso amarillo que no se cristalizó.

Análisis: Calculado para $C_{29}H_{30}NO_5F$: C, 70.86; H, 6.15; N, 2.85
Encontrado : C, 70.51; H, 6.11; N, 2.78

Ejemplo 4

4-(α -p-fluorofenil)-p-fluorobenzilidenpiperidincarboxamida

Se reflujo una mezcla de 4.7 gramos (0.0165 mol) de 4-(alfa-p-fluorofenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina en 1.8 gramos (0.017 mol) de nitrourea, en aproximadamente 50 mililitros de etanol durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo cristalino se trituró con éter isopropílico. Después de filtrar, los 3.7 gramos (68.5 por ciento) del producto sólido se recristalizaron de benceno-éter isopropílico. El sólido blanco fundió a entre 190.5 y 192.5°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{18}F_2N_2O$: C, 69.50; H, 5.53; N, 8.53
Encontrado : C, 69.43; H, 5.56; N, 8.43

Ejemplo 5

4-(alfa-Ciclohexil)benziliden-1-piperidincarboxanilida

Bajo condiciones anhidras, se añadió, gota a gota, una solución de 2.35 gramos (0.0196 mol) de fenilisocianato en 25 mililitros de benceno seco a una solución en agitación de 5.0 gramos (0.0196 mol) de 4-(alfa-ciclohexil)benzilidenpiperidina en 75 mililitros de benceno seco. El producto se separó de la solución, y se obtuvieron por filtración 6.3 gramos (86 por ciento) del sólido. El producto se recristalizó de benceno-isooctano para dar 4.9 gramos que fundieron a entre 222 y 224°C.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{30}N_2O$: C, 80.18; H, 8.07; N, 7.48
Encontrado : C, 80.40; H, 8.08; N, 7.42

Ejemplo 6

N-Metil-4-(alfa-p-Fluorofenil)-p-fluorobenziliden-1-piperi-
dincarboxamida

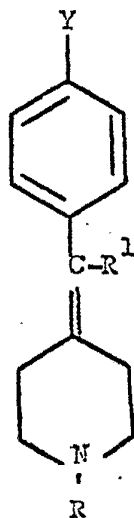
Bajo condiciones anhidras, se añadieron, gota a gota, 1.2 gramos (0.02 mol) de isocianato de metilo en 20 mililitros de benceno seco, a una solución en agitación de 5.7 gramos (0.02 mol) de 4-(alfa-p-fluorofenil)-p-fluorobenzilidenpiperidina en 100 mililitros de benceno seco. Después de dos horas de agitar la cromatografía de capa delgada demostró que la reacción había quedado completa. El solvente se removi6 bajo presión reducida y se obtuvieron 6.8 gramos (99 por ciento) del sólido crudo. El sólido se recristalizó de benceno-éter isopropílico para dar 5.3 gramos con punto de fusión de entre 155.5 y 157.5°C

Análisis: calculado para $C_{20}H_{20}N_2OF_2$: C, 70.16; H, 5.89; N, 8.18

Encontrado : C, 70.32; H, 5.94; N, 7.90

Las constantes físicas de algunas 1-substituidos-4-(alfagsubstituidas)benziliden- o p-fluorobenzilidenpiperidinas representativas preparadas por medio de los procedimientos descritos anteriormente en la presente y establecidos en detalle en los Ejemplos de 1 a 6 aparecen mostradas en la Tabla I y en la Tabla II.

Tabla I - Ejemplos de 7 a 15



Ejemplo	R	R ¹	Y	P.F. °C	Sal
7	p-FC ₆ H ₄ COC ₃ H ₆ -	m-CF ₃ C ₆ H ₄ -	H	104-6.5	C ₂ H ₄ O ₂
8	"	C ₆ H ₅ -	F	106.5-8	-
9	"	p-FC ₆ H ₄	F	108-10	-
10	p-CH ₃ CO-o-CH ₃ OC ₆ H ₃ CC ₃ H ₆ -	m-CF ₃ C ₆ H ₄	H	120-5	C ₂ H ₄ O ₂
11	"	C ₆ H ₅	F	143-5	C ₂ H ₄ O ₂
12	"	p-FC ₆ H ₄ -	F	169-70	C ₂ H ₄ O ₂
13	C ₆ H ₅ NHCO	C ₆ H ₅ -	F	217-7.5	-
14	"	C ₆ H ₅	H	234-5	-
15	"	m-CF ₃ C ₆ H ₄	H	152-4	-

Nota: C₂H₄O₂ es oxalato

Tabla II

Datos Analíticos sobre los Ejemplos de 7 a 15

Ejemplo	Fórmula Empírica	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
7	$C_{31}H_{29}F_4NO_5$	65.14	5.11	2.45	64.90	5.11	2.35
8	$C_{28}H_{27}F_2NO$	77.94	6.31	3.25	77.61	6.40	3.14
9	$C_{28}H_{22}F_3NO$	74.82	5.83	3.12	74.53	5.97	2.98
10	$C_{33}H_{34}F_3NO_7$	64.59	5.58	2.28	63.34	5.72	2.04
11	$C_{32}H_{34}FNO_7$	68.19	6.08	2.49	68.14	6.12	2.54
12	$C_{32}H_{33}F_2NO_7$	66.08	5.72	2.41	66.01	5.67	2.40
13	$C_{25}H_{23}FN_2O$	77.70	6.00	7.25	77.63	6.01	7.24
14	$C_{25}H_{24}N_2O$	81.49	6.57	7.60	81.70	6.60	7.53
15	$C_{26}H_{23}F_3N_2O$	71.54	5.31	6.42	71.44	5.36	6.58

Los compuestos de la invención están por lo general caracterizados por la actividad farmacológica que se mencionó anteriormente en la presente, haciéndolos útiles para contrarrestar ciertas anormalidades fisiológicas en el cuerpo del animal vivo. Pueden administrarse cantidades efectivas de los compuestos farmacológicamente activos en el cuerpo del animal vivo en cualquiera de las diferentes maneras, por ejemplo, oralmente en cápsulas o tabletas, parenteralmente en la forma de soluciones estériles, suspensiones, y en algunos casos intravenosamente o en la forma de soluciones estériles. Otras formas de administración son cutáneas, subcutáneas, intramusculares e intraperitoneales.

Las formulaciones farmacéuticas usualmente se preparan a partir de una cantidad predeterminada de 1 ó más de los compuestos de la invención, de preferencia en la forma sólida. Dichas formulaciones pueden tomar la forma de polvos, elixires, soluciones, píldoras, cápsulas, o tabletas, con o sin, pero de preferencia con, uno de cualquiera de una gran variedad de vehículos o portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando está mezclado con un vehículo o portador farmacéutico, el ingrediente activo usualmente comprende entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 75 por ciento, normalmente entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 25 por ciento, por peso

de la composición. Los portadores tales como el almidón, el azúcar, el talco, las gomas sintéticas y naturales comúnmente utilizadas, el agua, y similares, pueden ser utilizados en dichas formulaciones. Pueden utilizarse para formar tabletas aglutinantes tales como gelatinas, y lubricantes tales como estearato de sodio. Pueden también incluirse en las tabletas agentes desintegrantes tales como bicarbonato de sodio.

Aun cuando pueden utilizarse cantidades relativamente pequeñas de los materiales activos de la invención, aun tan pequeñas como de 0.1 miligramos, en los casos de administración a sujetos que tienen un peso de cuerpo relativamente bajo, las dosificaciones unitarias usualmente tienen 5 miligramos o más, y de preferencia 25, 50 y 100 miligramos y aún más altas, lo que dependerá, como es natural, del sujeto tratado y del resultado en particular deseado. Las gamas usuales más amplias parecen ser entre 1 y 200 miligramos por dosis unitaria. Los agentes activos de la invención pueden ser combinados para administrar con otros agentes farmacológicamente activos, tales como tamponadores, antiácidos, o similares, y la proporción del agente o los agentes activos en las composiciones puede variar ampliamente. Sólo es necesario que el ingrediente activo de la invención constituya una cantidad efectiva, es decir, de tal forma que se obtenga una dosificación

apropiadamente efectiva consistente con la forma de dosificación empleada. Obviamente, pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo varias formas de dosificación unitaria. Las dosis individuales exactas, así como la dosificación diaria, en un caso particular, se determinarán, como es natural, de acuerdo con los principios bien establecidos bajo la dirección de un médico o un veterinario.

Debe entenderse que la invención no queda limitada a los detalles exactos de operación o a los compuestos, composiciones y procedimientos exactos mostrados y descritos, puesto que modificaciones obvias y equivalentes serán aparentes a las personas hábiles en el arte, y la invención, por lo tanto, debe quedar limitada solamente por el alcance de las adjuntas.

La presente solicitud, presentada en EE.UU, el 11 de Diciembre de 1974, bajo el Nº 531.631, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

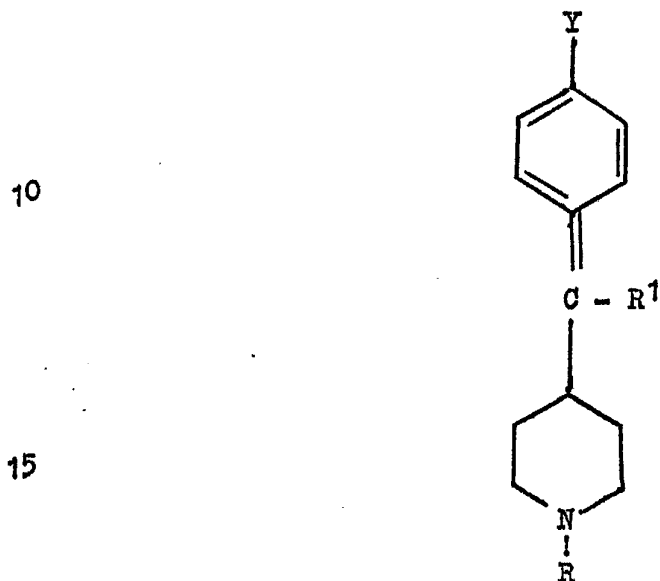
- REIVINDICACIONES -

=====

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud

de Patente de Invencion en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

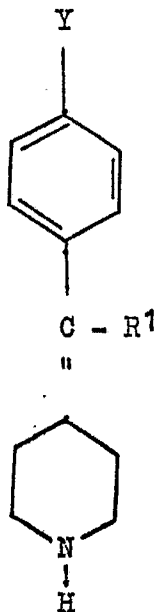
1ª.- Un procedimiento de preparación de 4-ben
ciliden-piperidinas sustituidas en la posición 1 que tie
5 nen la fórmula



20 en la que R representa ariloxialquilo inferior, arilal
quilo inferior, N-alquilcarbamoilo inferior, o N-aricar
bamoilo, R¹ representa fenilo, p-fluorofenilo, m-trifluoro
metilfenilo, Y representa hidrógeno o flúor, con la con
dición de que cuando Y es hidrógeno y R¹ es fenilo, R es
25 diferente a arilalquilo inferior, caracterizado por ha

cer reaccionar una 4-benzilidenpiperidina de la fórmula general

5



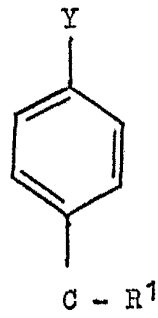
10

15

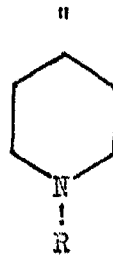
en la que R¹ y Y son como se definen anteriormente, con un compuesto que tiene la fórmula R-X o RNCO en la que en el compuesto R-X, R es ariloxialquilo inferior o arilalquilo inferior y X es un radical haluro, de preferencia cloro, y en la que en el compuesto RNCO, R es alquilo inferior o arilo para dar un compuesto de la fórmula general

25

5



10



en la que R, R¹ y Y son como se definen anteriormente.

15

2^a. - Un procedimiento de preparación de 4-benziliden-piperidinas sustituidas en la posición 1.

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

20

25

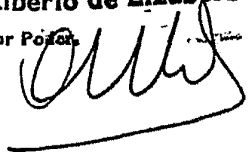
Esta Memoria consta de veintiocho hojas eg
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, -9 ENE. 1976

5

P.A.

Alberto de Lizaso
Por Poder



27.12.75.
MJP/.

- 28 -