

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	16	A 1
		21	460695		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			13 JUL. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		589.118	23 de junio de 1975		NORTEAMERICA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61M		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-PIPERIDINOALQUIL-(1-BENZO-FU-RANOS ó 1,4-BENZODIOXANOS).

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY A.G.

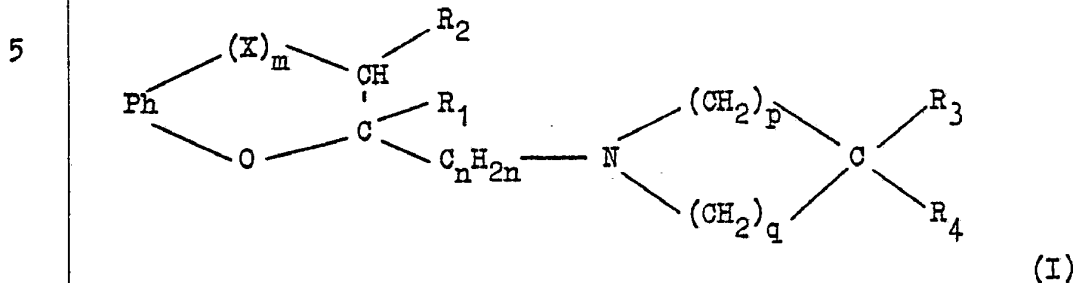
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, SUIZA.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Charles Ferdinand Huebner

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a la obtención de nuevos 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I



10 donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilandioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno ó

15 trifluorometilo, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior, o HPh, R₃ significa hidróxi, R₄ significa

20 alquilo inferior, HPh-alquilo inferior, HPh o naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, así como las sales de adición de ácido, especialmente las sales de

25 adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

30 Un resto 1,2-fenileno Ph está preferentemente monosustituido, ilustrándose los sustituyentes por los siguientes grupos: alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n- o i-propilo, o -butilo; alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, eto

xi, n- o i-propoxi o -butoxi, alquilendioxi inferior, por ejemplo, metilendioxi, 1,1- ó 1,2-etilendioxi, benciloxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo; ó trifluorometilo.

5 De los números enteros mencionados es m preferentemente 1, cuando la fórmula I representa 1,4-benzodioxanos ó 1,4-benzoxatianos, o cero cuando aquélla fórmula significa 1-benzofuranos. El grupo alquileno C_nH_{2n} significa preferentemente metileno, 1,1- ó 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno,
10 1,2-, 1,3- ó 1,4-butileno, y cada uno de los símbolos p y q está preferentemente por el número 2.

Cada uno de los símbolos R_1 y R_2 significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, especialmente metilo u otro resto alquilo inferior arriba mencionado. Uno
15 de estos símbolos, especialmente R_2 , puede estar también por fenilo en caso dado sustituido, siendo los sustituyentes aquéllos de un resto H-Ph.

Un grupo alquilo inferior R_4 es preferentemente un grupo alquilo secundario o terciario con 3 a 7 átomos de carbono, tal como i-propilo, i- o terc.butilo, -pentilo o -hexilo. Un grupo aralquilo R_4 es preferentemente un grupo HPh-
20 $-C_nH_{2n}$, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo. Grupos R_4 especialmente preferentes son los grupos fenilo HPh, que ya se han mencionado más arriba; pero también los grupos 1- ó 2-
25 -naftilo, que pueden estar sustituidos como indicado para HPh. Los grupos R_4 heterocíclicos son preferentemente 2- ó 3-furilo o -tienilo preferentemente insustituidos; 2-, 3- ó 4-piridilo; 2- ó 3-(1-benzofuril ó 1-benzotienil); 2-, 3- ó 4-quinolilo ó 1-, 3- ó 4-isoquinolilo, pudiendo estos grupos estar
30 sustituidos por 1 a 3 grupos alquilo inferior, preferentemente

metilo.

Como en los compuestos de fórmula general I existe como mínimo un átomo de nitrógeno, se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente de sales de aplicación terapéutica, por ejemplo, de aquéllas que se derivan de los ácidos mencionados más abajo.

La expresión "inferior" define en los restos orgánicos o compuestos mencionados más arriba o a continuación aquéllos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención muestran valiosos efectos farmacológicos, por ejemplo, analgéticos y principalmente neurolépticos, encontrándose muy distanciadas las propiedades favorables de los efectos secundarios extrapiramidales (en dependencia de la dosis). Esta exacta separación de la forma de efecto no se ha observado hasta ahora en otros medios neurolépticos, por ejemplo, haloperidol. Estas propiedades se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros y, especialmente, monos, como objeto de ensayo. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los animales por vía enteral, por ejemplo, oral, o parenteral, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal o intravenosamente, por ejemplo, en forma de cápsulas de gelatina, suspensiones conteniendo fécula, soluciones acuosas o suspensiones. Aquí se emplean dosis orales de aproximadamente 0,1 - 10 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 0,5 hasta 5 mg/kg/día, especialmente 1 a 2,5 mg/kg/día. Los compuestos mencionados, por ejemplo, el 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, o su hidrocioruro, originan en las dosis orales arriba mencio

nadas, especialmente entre aproximadamente 0,5 y 5 mg/kg/día, una reducción del reflejo accionador de la palanca de los monos (squirrel monkeys). Este ensayo se realiza como sigue: Monos se exponen en intervalos de tiempo determinados a un shock eléctrico, que se alimenta a través de los pies. Los animales pueden evitar este impulso eléctrico si accionan un pulsador. A los monos se les entrena para que empujen un pulsador antes de presentarse la descarga eléctrica. Cada presión del pulsador desplaza el shock eléctrico en 20 segundos. Si el mono no oprime el pulsador en el transcurso de 20 segundos, sufrirá shocks eléctricos breves (0,5 segundos) cada 20 segundos hasta que vuelva a empujar el pulsador. Bajo condiciones de control empujan los monos la palanca con una velocidad relativamente constante, de manera que rara vez reciben más de 5 ó 6 shocks durante un período de ensayo de 15 minutos. Los nuevos compuestos investigados en sus efectos neurolépticos inhiben el comportamiento evitador, aprendido en los animales de ensayo. El bloqueo de esta propiedad se evidencia en la disminución de la capacidad para evitar el shock eléctrico, sufriendo los animales de ensayo un número de shocks considerablemente superior.

Además, los nuevos compuestos provocan en una de las dosis orales arriba mencionadas, especialmente entre aproximadamente 5 y 10 mg/kg/día, efectos analgéticos en el ratón. Estos efectos se pueden demostrar según el ensayo de retirada del rabo o el ensayo de curvatura por fenilquinona. En el primero de los ensayos se dirige sobre el rabo de ratas masculinas un rayo térmico y se mide la duración de la irradiación. El final de este intervalo de tiempo es el momento, en el cual el animal retira su rabo de la zona de radiación. El estímulo de

calor no se emplea nunca más de 10 segundos. El valor de medición (valor de control) se determina en cada animal antes de la medicación. Para la determinación de la existencia de efectos analgéticos se calcula el valor promedio de los valores de control y se agregan tres valores de desviación standard. Los valores de tiempo obtenidos después de la medicación de los animales, que se encuentran por encima del valor promedio elevado antes mencionado, evidencian la presencia de un efecto analgético.

En el ensayo de curvatura se le inyectan a ratones masculinos intraperitonealmente 2,5 mg/kg de fenilquinona 20 minutos después de la administración oral de los compuestos de la invención. Se determina el número de ratones, que 5-15 minutos después de la inyección se curvan de dolor, presentando los animales de ensayo sin variar el efecto analgético existente.

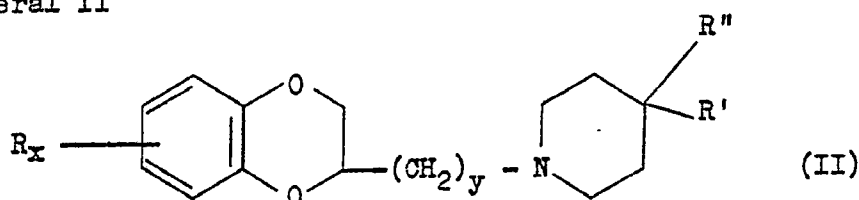
Los compuestos de la invención se pueden emplear, por lo tanto, como medios analgéticos y preferentemente como medios neurolépticos, por ejemplo, en el tratamiento de estados agresivos, excitación, miedo y dolor en animales, preferentemente en mamíferos. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de otros valiosos compuestos, especialmente farmacológicamente activos.

Compuestos preferentes son aquellos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno ó trifluorometilo, X significa oxígeno o azufre, m representa el número

entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q representa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior, R₃ significa hidrógeno, R₄ significa alquilo inferior, HPh-C_nH_{2n}, HPh o furilo, tienilo o piridilo, en caso dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Preferentes son además los compuestos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, X significa oxígeno, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero entre 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número 2, cada uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, R₃ significa hidróxi, R₄ significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, HPh-CH₂, HPh, 2- ó 3-furilo o -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, x significa el número 1 ó 2, y significa el número

ro entero de 2 a 4, R" significa hidroxí, R' significa sec. o
 terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, R_x-bencilo, R_x-feni-
 lo, 2- ó 3-furilo o -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales
 de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos com-
 puestos.

5

Tienen especial preferencia los compuestos de fór-
 mula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, etilo,
 metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, flúor, cloro o trifluormeti-
 lo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó
 3, R" significa hidroxí, R' significa i-propilo, 1- ó terc.bu-
 tilo, bencilo, R_x-fenoilo, 2- ó 3-furilo o -tienilo, 2-, 3- ó
 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente
 utilizables de estos compuestos.

10

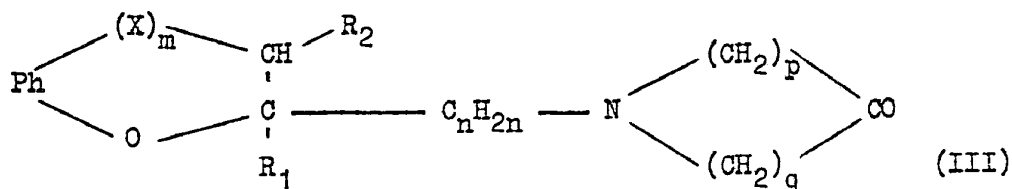
Son de destacar especialmente los compuestos de fór-
 mula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, metoxi,
 flúor, cloro o trifluormetilo, en cada caso en la posición 7
 u 8, x significa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó
 3, R" significa hidroxí, R' significa m- ó p-R_x-fenoilo, y las
 sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de es-
 tos compuestos.

15

20

Los compuestos de la presente invención se obtienen
 según métodos en sí conocidos condensando los compuestos de
 fórmula III

25



con compuestos de R₄-metal.

30

Los reactivos mencionados son preferentemente com-

puestos de litio o halógeno-magnesio (compuestos de Grignard). La reacción se efectúa en forma en sí conocida, preferentemente en presencia de disolventes polares, tales como éteres de cadena abierta o cíclicos, por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

Según las condiciones del procedimiento se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Las sales obtenidas se pueden transformar en el compuesto libre en forma en sí conocida, por ejemplo, con bases más fuertes, tales como un hidróxido de metal o de amonio, una sal básica o intercambiadores de iones, tales como hidróxido o carbonato de metal alcalino. Por otra parte, la base libre obtenida puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente ácidos que den sales terapéuticamente utilizables. Tales ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales fuertes, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido antranílico; ácido p-hidroxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido pamóico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónicos, toluenosulfónicos, naftalinsulfónicos, ácido sulfanílico o ácido ciclohexansulfamínico o

agentes de condensación básicos, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o hidrógenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido o carbonato sódico, potásico o cálcico, hidruros, alcóxidos inferiores o alcanatos inferiores de metal alcalino, tales como hidruro sódico, metilato sódico o acetato sódico, o de bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas o piridinas, por ejemplo, trietilamina o lutidina.

Los productos de partida y los productos finales de fórmulas I a III, que son mezclas de isómeros, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d - ó l -tartratos o sales α -metilbencilamónicas.

Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquéllos que sean inertes con respecto a los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación y de neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, preferentemente al punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

La invención se refiere asimismo a modificaciones del presente procedimiento, según las cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del procedimiento es utilizado como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que quedan, o según el cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto

de partida se emplea en forma de un S-óxido, de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

5 En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida, que conducen a los compuestos descritos inicialmente como especialmente valiosos, especialmente aquéllos de fórmula II.

10 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina, que contienen la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, 15 celulosa y/o glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, 20 celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferentemente 25 soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios en primera línea emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la 30

solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos presentes, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación o grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 50 % de la sustancia activa.

Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se define de otra manera la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión más reducida.

Ejemplo 1

Una solución de 1,9 g de tiofeno en 25 cc de tetrahidrofurano se mezcla gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, a -75° , con 16 cc de butillitio 1,6-n en hexano. Después de 15 minutos se gotea una solución de 4 g de 2-[2-(4-oxopiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 25 cc de tetrahidrofurano, bajo agitación, y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se mezcla con 10 cc de cloruro amónico acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se evapora y el residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el 2-[2-(4-hidroxi-4-tienil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde a $117-118^{\circ}$.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una mezcla de 10 g de 2-(2-tosiloxietil)-1,4-benzodioxano, 10 g de hidrocloreuro de 4-piperidona, 20 g de carbonato sódico anhidro y 160 cc de dimetilformamida se agita fuertemente a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtra, el residuo se lava con una reducida cantidad de dimetilformami

da y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en éster acético, la solución se extrae con ácido clorhídrico, el extracto se pone básico bajo enfriamiento con solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico y se vuelve a extraer con cloruro metilénico. Este último extracto se seca y se evapora. Se obtiene el 2-[2-(4-oxopiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que solidifica al dejar reposar.

Ejemplo 2

La diisopropilamida de litio en 50 cc de tetrahydrofurano (obtenida de 2,25 cc de diisopropilamina y 10 cc de n-butillitio 1,6-n en hexano a -70° , bajo nitrógeno) se mezcla bajo agitación con 2 g de tionafteno en 20 cc de tetrahydrofurano. Después de una hora se agrega una solución de 2,65 g de 2-[2-(4-oxopiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 20 cc de tetrahydrofurano, la mezcla se deja reposar durante la noche y se descompone con 9 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora. El residuo cristalino se lava con agua y se recristaliza en etanol-acetona. Se obtiene el 2-[2-(4-hidroxi-4-(2-benzotienil)-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde a $175-178^{\circ}$.

Ejemplo 3

Una solución de 3,2 g de 2-bromopiridina en 50 cc de tetrahydrofurano se mezcla con 12,5 cc de n-butillitio 1,6-n en hexano bajo agitación a -75° . Después de una hora se agrega, bajo agitación, una solución de 2,65 g de 2-[2-(4-oxopiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 10 cc de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se descompone con 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separa, se seca, se evapora y el residuo se pone fuertemente básico con

hidróxido amónico acuoso. La mezcla se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se suspende en 10 cc de etanol, la suspensión se neutraliza con clorohidrógeno etanólico y el precipitado se recristaliza en etanol-dietiléter. Se obtiene el dihidrocloruro del 2-[2-(4-hidroxi-4-(2-piridil)-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano que funde a 260-262° bajo descomposición.

El 3-piridil-isómero, obtenido en forma análoga, funde a 245-250° (descomposición).

Ejemplo 4

Según los métodos descritos en los ejemplos anteriores se obtienen también los siguientes compuestos de fórmula II, partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes. En la tabla y es 2.

Nr.	R	x	R'	R''	Sal	P.f.
1	H	1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OH	HCl	190
2	H	1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	"	"	155
3	H	1	4-F-C ₆ H ₄	"	HBr	235
4	7-Cl		C ₆ H ₅	"	"	135-8
5	H	1	Bencilo	"	HCl	214
6	H	1	4-Cl-C ₆ H ₄	"	CH ₃ SO ₃ H	184-5
7	8-CH ₃	1	C ₆ H ₅	"	HCl	202-3
8	7-CH ₃	1	"	"	"	225
9	8-OCH ₃	1	"	"	"	199-0
10	6,7-Cl	2	"	"	-	225-227
11	6,7,8-Cl	3	"	"	HCl	I.R. #
12	H	1	C(CH ₃) ₃	"	CH ₃ SO ₃ H	182-5
13	H	1	2-Piridilo	"	HCl	260-2
14	H	1	3-Piridilo	"	"	245-0

TABLA (Continuación)

Nr.	R	x	R'	R''	Sal	P.f.
15	H	1	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	OH		219-0
16	H	1	1-Benzotienilo-2	"	-	175-8

*) 3580, 1280 y 1033 cm⁻¹.

Los compuestos mencionados en la tabla son los siguientes:

- 1-3) 2-[2-(4-hidroxi-4-[p-tolil, p-metoxifenil ó p-fluorfenil]-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 4) 7-cloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 5-6) 2-[2-(4-hidroxi-4-[bencil ó p-clorofenil]-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 7-11) 8-metil-, 7-metil-, 8-metoxi-, 6,7-dicloro- ó 6,7,8-tricloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 12-16) 2-[2-(4-hidroxi-4-[t-butil, 2-piridil, 3-piridil, p-cloro-m-trifluorfenilo ó 1-benzotien-2-il]-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano.

En forma análoga se obtienen también los compuestos siguientes:

c-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano.
 P.f. 141-143° (recristalizado en isopropanol). $[\alpha]_D = -44,8^\circ$ (metanol). Su hidrocioruro funde a 225-227°. $[\alpha]_D = -36,5^\circ$ (metanol).

d-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano.
 P.f. 141-143°. $[\alpha]_D = +44,8^\circ$ (metanol). Su hidrocioruro funde a 225-227°. $[\alpha]_D = +36,5^\circ$ (metanol).

2- \int 3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-propil \int -1,4-benzodioxano.
P.f. 95-98° (en isopropanol). Su hidrocioruro funde, después
de recristalizar en isopropanol, a 155-157°.

5 2- \int 2-(4-hidroxi-4-tienil-2-piperidino)-etil \int -1,4-benzodioxano.
P.f. 117-118° (en isopropanol).

Ciclamato de 2- \int 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil \int -1,4-benzoxatiano. P.f. 176°.

10 2- \int 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil \int -1,4-benzodioxano,
p.f. 142° (después de recristalizar en isopropanol). Su hidrocioruro funde a 203° después de recristalizar en etanol-dietiléter.

2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinometil)-1,4-benzodioxano, p.f. 215-217° (en metanol).

15 2- \int 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil \int -2,3-dihidrobenzofurano, p.f. 107° (en isopropanol-éter de petróleo). Su hidrocioruro funde a 185-187° (recristalizado en etanol-dietiléter).

Ejemplo 5

Obtención de 10.000 tabletas con un contenido cada una de 5 mg de sustancia activa:

20 Componentes:

Hidrocioruro de 2- \int 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil \int -1,4-benzodioxano	50 g
Lactosa	1157 g
Fécula de maíz	75 g
25 Polietilenglicol 6000	75 g
Polvo de talco	75 g
Estearato de magnesio	18 g
Agua purificada	q.s.

30 Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamíz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se

mezcla la sustancia activa con la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 150 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad de agua adicional. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamíz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas con un diámetro de 6,4 mm, dotadas de ranura de rotura.

Obtención de 10.000 cápsulas con un contenido cada una de 2,5 mg de sustancia activa.

Componentes:

15	Hidrocloreuro de $\text{C}-2-\text{[}2-(4\text{-hidroxi-4-fenilpiperidino})\text{-etil]-}1,4\text{-benzodioxano}$ ($\alpha = -36,5^\circ$)	25 g
	Lactosa	1875 g
	Polvo de talco	100 g

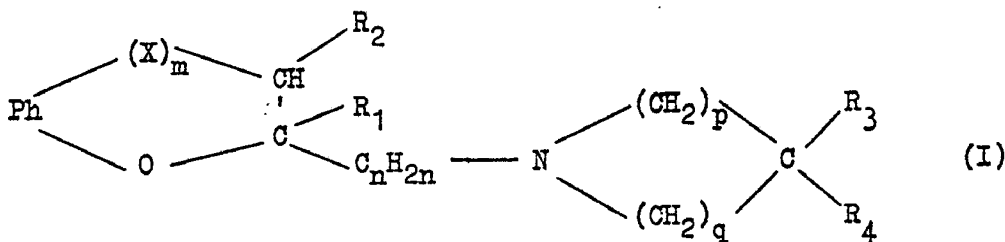
Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamíz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con el talco y después con la lactosa en un mezclador adecuado. Cápsulas de gelatina del nº 3 se llenan en una máquina llenadora en cada caso con 200 mg de la mezcla obtenida.

En forma análoga se obtienen tabletas y cápsulas de gelatina dura con los demás compuestos descritos en los ejemplos.

Descrita 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 fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I

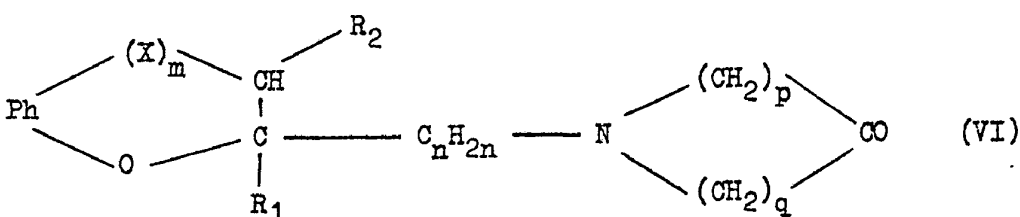


10 donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilandioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno o trifluormetilo, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, R₃ significa hidroxilo, R₄ significa alquilo inferior, HPh-alquilo inferior, HPh ó naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, así como las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos, caracterizado porque compuestos de fórmula VI

15

20

25



ME

se condensan con compuestos de R_4 -metal, y si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal de adición de ácido o una sal de adición de ácido obtenida en el compuesto libre o en otra sal de adición de ácido, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros o racematos obtenida se separa en los distintos isómeros o racematos, y/o, si se desea, los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa con un compuesto de R_4 -litio o un compuesto de R_4 -halogenomagnesio.

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno ó trifluormetilo, X significa oxígeno o azufre, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_3 significa hidroxilo, R_4 significa alquilo inferior, $HPh-C_nH_{2n}$, HPh ó furilo, tienilo ó piridilo en caso

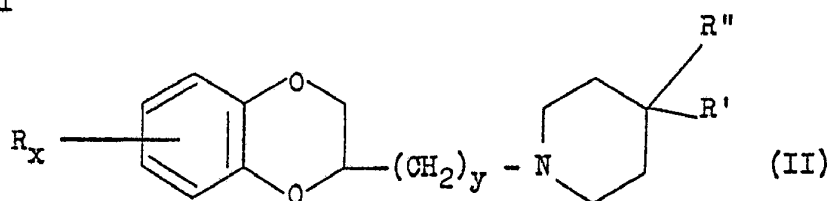
m/c

dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

5 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde Ph sig
nifica un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sus
tituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre al-
quilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 áto-
mos de carbono, halógeno o trifluorometilo, X significa oxígeno,
10 m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número en-
tero 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número
2, cada uno de los símbolos R₁ y R₂ significa hidrógeno o al-
quilo, con un máximo de 4 átomos de carbono, R₃ significa hi-
droxi, R₄ significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de
15 carbono, HPh-CH₂, HPh, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-
piridilo, y sus sales de adición de ácido.

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general II

20



25

donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio en
cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o tri-
fluorometilo, x significa los números 1 ó 2, y el número entero
de 2 a 4, R'' significa hidroxilo, R' significa sec. ó terc.al-
quilo con 3 a 7 átomos de carbono, R_x-bencilo, R_x-fenilo, 2- ó
3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adi-
30 ción de ácido.

me

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II, indicados en la reivindicación 6, donde R significa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, estiltio, flúor, cloro o trifluormetilo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidroxilo, R' significa i-propilo, 1- ó terc.butilo, bencilo, R_x-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II indicada en la reivindicación 6, donde R significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o trifluormetilo, en cada caso en la posición 7 u 8, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidroxilo, R' significa m- ó p-R_x-fenilo, y sus sales de adición de ácido.

9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se preparan el 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano y sus sales de adición de ácido.

10ª.- Procedimiento para la obtención de 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CIBA-GEIGY A.G.

M. GONZÁLEZ Y PÉREZ
p. p. firmado: Alejandro Cailo Lopez

me

4 6 4 6 9 5

FIG. 2.

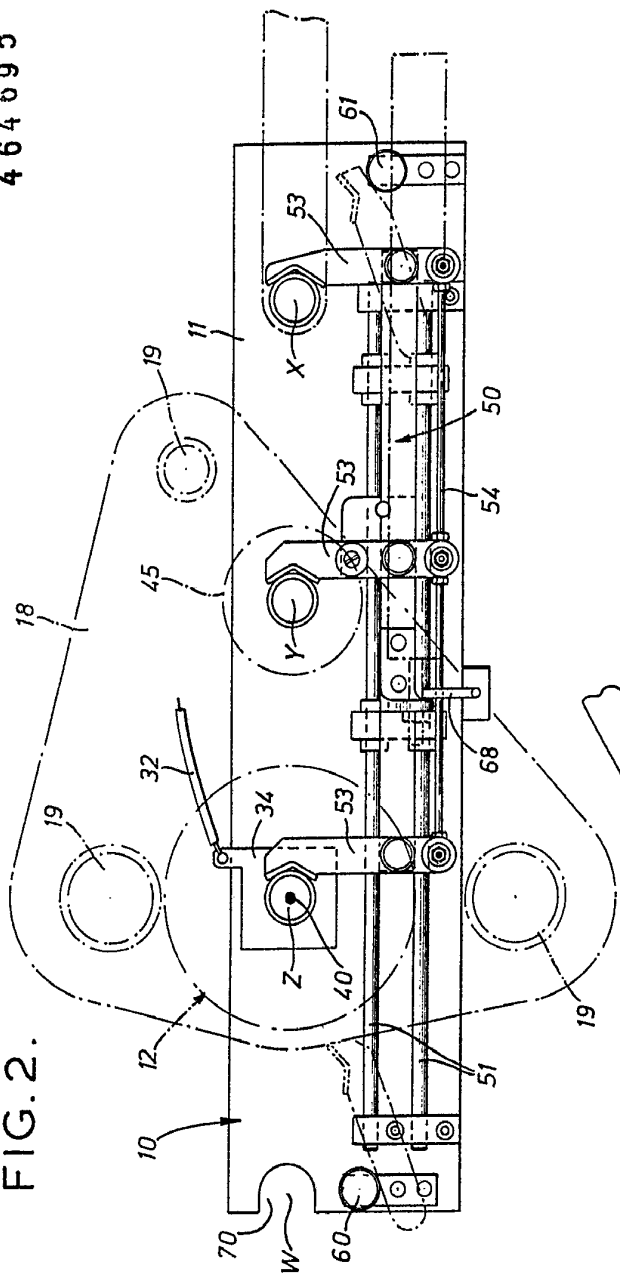
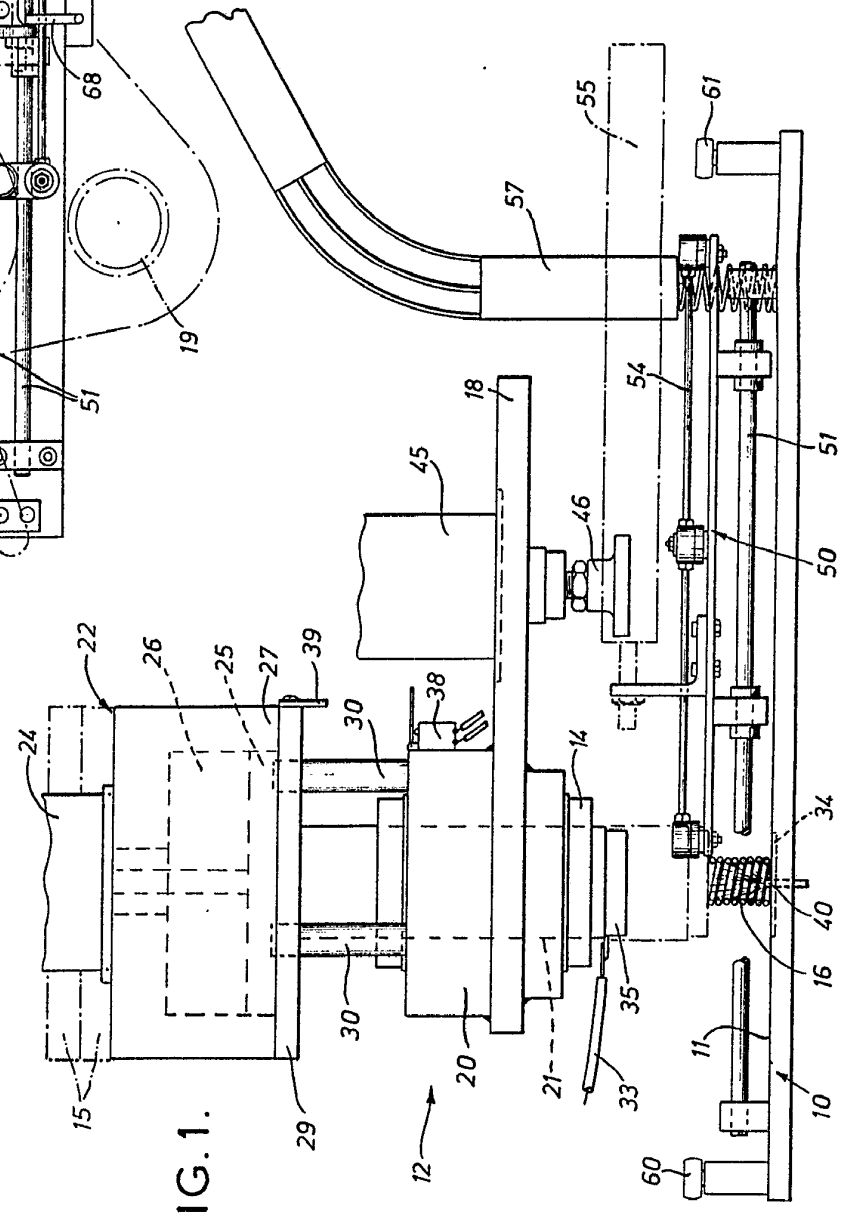


FIG. 1.



Mechid, a 2 DIC. 1977
 P. a. JAIME ISERN
 P. P.

George Salter & Co. Limited

FIG. 1.

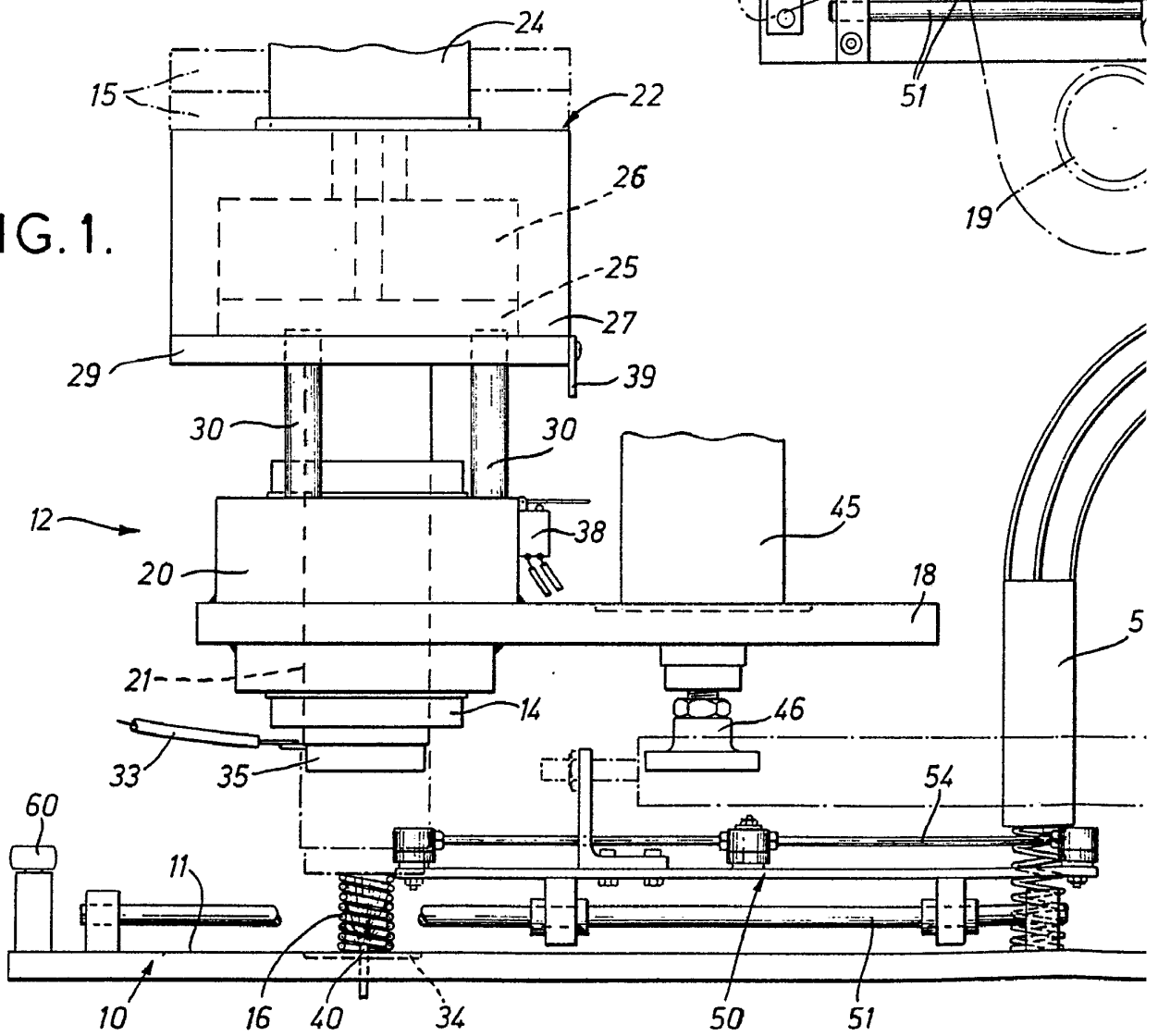
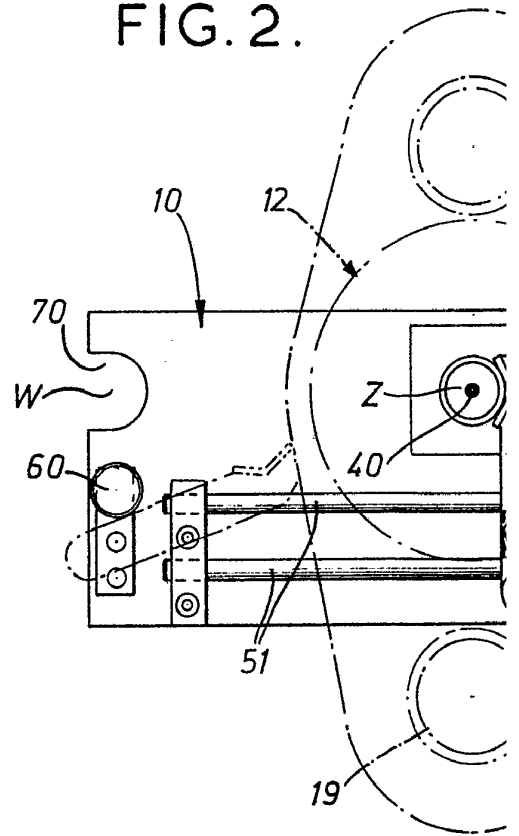
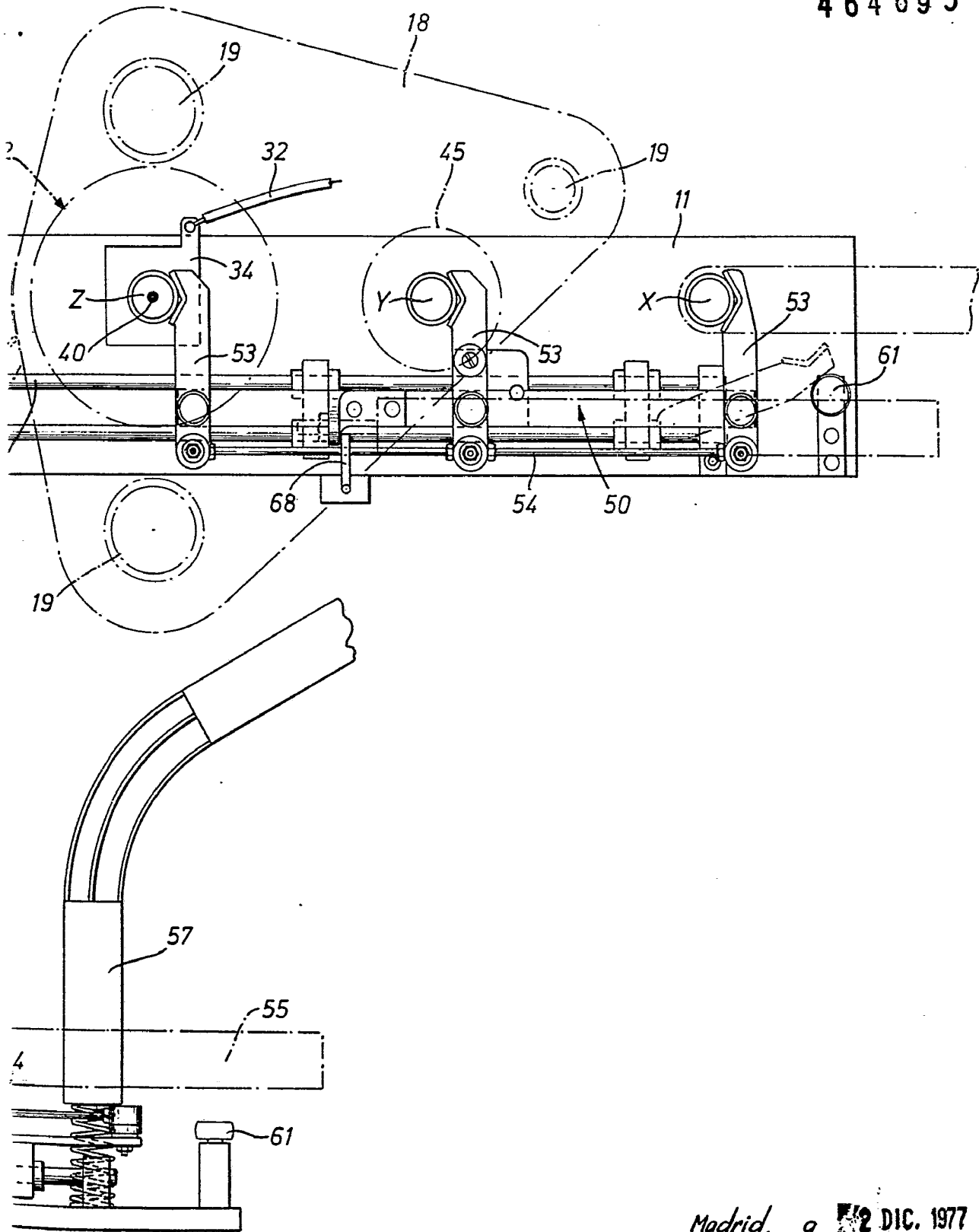


FIG. 2.



Hoja Única

464695



Madrid, a 2 DIC. 1977
p.a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ F. NIETO