

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO	(19) A1
	466.067	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	17.1.78	

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
529/77	17 de enero de 1.977	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-(FENIL)-1-AZA-CICLOALCANOS ALIFATICAMENTE SUSTITUIDOS.

(71) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Georges Haas, Dr. Alberto Rossi, Dr. Pier Giorgio Ferrini, Dr. Oswald Schier.

(73) TITULAR (ES)

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

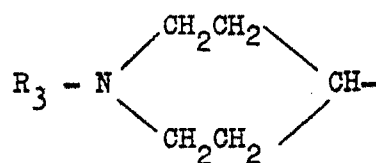
El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 4-(fenil)-1-aza-cicloalcanos, alifáticamente sustituidos, que se pueden emplear como sustancias activas en preparados farmacéuticos.

5 Los compuestos de 4-(fenil)-piperidina obtenibles según la presente invención tienen la fórmula general I



donde R_1 significa un resto de fórmula

10



15

donde R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, Ph significa un resto p-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro y/o halógeno, y R_2 significa alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal.

20

En lo anterior y a continuación se entienden bajo compuestos orgánicos "inferiores" y los restos derivados de éstos, especialmente aquellos compuestos y restos que contienen hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono.

25

El alquilo inferior contiene, por ejemplo, hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono y puede estar ramificado así como enlazado en posición arbitraria, es sin embargo preferentemente de cadena recta. Como ejemplos sean mencionados, ante todo, butilo, propilo, isopropilo, y en especial etilo y metilo.

30

El alcoxi inferior contiene por ejemplo hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono y puede estar ramificado

estando el grupo oxi enlazado en posición arbitraria, sin embargo es preferentemente de cadena recta. Como ejemplos sean mencionados butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi, y, especialmente, metoxi.

5 El halógeno es por ejemplo un halógeno hasta el número atómico 35, especialmente cloro.

10 Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente utilizables tienen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran un destacado efecto antagónico a la reserpina, lo que se puede demostrar por ejemplo en el ratón a base de la inversión de la hipotermia producida por reserpina después de la administración en dosis de unos 3 hasta unos 100 mg/kg p.o., y en la rata en el ensayo de la fisura palpebral a base de la dosis provocada por reserpina en dosis de unos 15 10 hasta unos 100, por ejemplo, de unos 3 hasta unos 30 mg/kg p.o. Muestran ante todo un efecto antagónico a la tetrabenazina, lo que se puede demostrar, por ejemplo, en la rata en el ensayo de catalépsia de tetrabenacina en dosis de unos 3 hasta unos 30 mg/kg i.p.

20 Además producen un efecto inhibitor sobre la recepción de noradrenalina tal y como se puede demostrar a base de la recepción de noradrenalina en el cerebro de las ratas en dosis desde unos 10 hasta 100 mg/kg p.o. Producen además en dosis desde unos 30 hasta unos 300 mg/kg p.o. una inhibición 25 de la monoaminooxidasa en el cerebro de la rata, lo que se puede demostrar mediante serotina o fenetilaminas como sustrato y una potenciación de 5-hidroxi-triptamina, como se puede demostrar en el ratón en dosis de unos 10 hasta 100 mg/kg p.o. Los nuevos compuestos tienen además una mejor compatibilidad 30 que los compuestos previamente conocidos de igual eficacia y

estructura similar.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como sicofármacos, especialmente como antidepresivos, especialmente para el tratamiento de depresiones de ánimo.

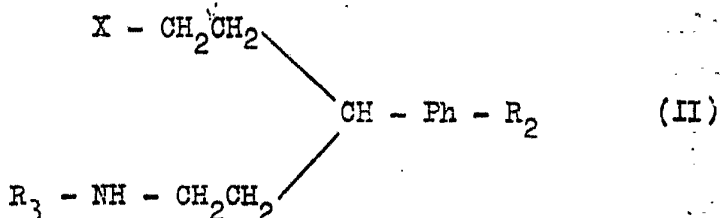
5 La invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula general I, donde R_1 , R_3 y Ph tienen los significados indicados y R_2 significa alquilo inferior de cadena recta, en forma libre o en forma de sal.

10 La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula general I donde R_1 tiene el significado indicado, Ph significa p-fenileno, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, ante todo con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior, ante todo con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, o halógeno, ante todo halógeno hasta
15 el número atómico 35, tal como cloro, R_2 significa alquilo inferior de cadena recta, en cada caso con hasta 7, por ejemplo, hasta 4 átomos de carbono, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, en forma libre o en forma de sal.

20 La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula general I donde R_1 tiene el significado indicado, Ph significa p-fenileno monosustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, o halógeno hasta
25 el número atómico 17, tal como cloro, o ante todo insustituido, R_2 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como butilo, propilo o, ante todo, etilo o metilo, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 por ejemplo, hasta 2 átomos de carbono, tal como metilo, en
30 forma libre o en forma de sal.

La invención se refiere nominalmente a los compuestos de fórmula general I mencionados en los ejemplos, en forma libre o en forma de sal.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, ciclizando un compuesto de fórmula general



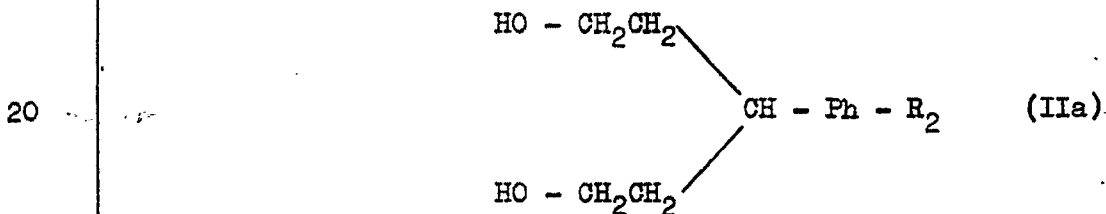
donde X significa un grupo hidroxilo en caso dado esterificado, reactivo, o un grupo amino de fórmula $\text{R}_3\text{-NH-}$, o una sal del mismo y, en caso deseado, el compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula general I, una mezcla de isómeros (mezcla de racematos) obtenible se separa en los isómeros puros (racematos), un racemato obtenible se disocia en los antípodos ópticos y/o un compuesto libre obtenible se transforma en una sal o una sal obtenible en el compuesto libre o en otra sal.

Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte, por ejemplo, un ácido mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, con ácido iohídrico, bromhídrico o clorhídrico, o con un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido benceno-, p-tolueno-, p-bromobenceno-, metano- o etano-sulfónico.

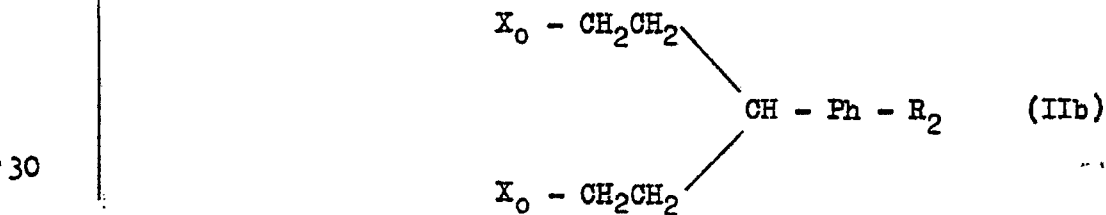
La ciclización que se efectúa bajo disociación de HX_1 se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, por calentamiento, o calentamiento moderado, por ejemplo, hasta 200° .

5 secado o, en caso necesario, en presencia de un disolvente
inerte y/o en presencia de un agente de condensación. Par-
tiendo de compuestos donde X₁ es hidroxí esterificado capaz
de reacción se emplea, por ejemplo, un agente de condensa-
10 ción básico, tal como una amina terciaria, por ejemplo, tri-
etilamina o piridina, o una base orgánica, por ejemplo, un
carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo,
tal como hidróxido potásico. Partiendo de compuestos donde
X₁ es hidroxí se trabaja, por ejemplo, en presencia de un
10 afector de agua, por ejemplo, de diciclohexilcarbodiimida y/o
bajo eliminación destilativa del agua de reacción, por ejem-
plo, por destilación azeotrópica con benceno, tolueno o un xi-
leno.

15 Los productos de partida de fórmula II son co-
nocidos o se pueden obtener según métodos en sí conoci-
dos, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula
IIa



25 con un agente de sulfonación o halogenación, tal como con
un haluro de ácido sulfónico orgánico, con cloruro tionílico
o tribromuro de fósforo, y reacción a continuación del com-
puesto obtenido de fórmula IIb



donde como mínimo uno de los restos X_0 significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el otro en caso dado hidroxil, con una amina de fórmula R_3-NH_2 , o una sal de la misma, en la forma actual.

5 Convenientemente se emplea para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y en especial a los productos finales especialmente descritos o destacados.

10 En los compuestos de fórmula general I, obtenibles, por ejemplo como indicado, se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, transformar o disociar sustituyentes.

15 Así se puede en los compuestos de fórmula I, donde R_3 significa hidrógeno, introducir alquilo inferior R_3 en la forma usual, por ejemplo, por reacción usual con un agente de alquilación, tal como un éster reactivo, preferentemente un éster de un ácido de halógeno o sulfónico, por ejemplo, el éster del ácido clorhídrico, bromhídrico o iohídrico, o éster del ácido benceno-, p-tolueno-, p-bromobenceno- ó metanosulfónico, de un alcohol inferior, o bajo condiciones reductoras con un alcohol inferior o dialquilo inferior-cetona, por ejemplo, en presencia de, por ejemplo, 20 hidrógeno catalíticamente activado, por paladio, platino o compuestos del mismo, tal como de paladio sobre carbón o de níquel Raney, en caso necesario en un disolvente inerte y/o a presión más elevada y/o temperatura más alta.

25 Además, en los compuestos de fórmula I, donde el resto Ph presenta como mínimo un átomo de hidrógeno susti-
30

5 tuible, se puede introducir uno o varios de los sustituyentes mencionados, especialmente halógeno o nitro. La sustitución del fenilo se puede efectuar en la forma usual, para la introducción de halógeno, por ejemplo por reacción con un agente de halogenación del núcleo usual, por ejemplo, con bromo en presencia de hierro o con N-clorosuccinimida o bien su complejo con dimetilformamida, en caso necesario en un disolvente inerte, y, para la introducción de nitro por la nitración usual, por ejemplo, mediante ácido nítrico fumante.

10 La introducción de alcoxi inferior o halógeno se puede efectuar también nitrando el compuesto a sustituir primeramente en la forma usual, por ejemplo, mediante una mezcla de ácido nítrico-ácido sulfúrico, reduciendo en el compuesto nitro obtenido en la forma usual, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, el grupo nitro al grupo amino, diazotando éste en la forma usual, por ejemplo, con ácido nitroso, y haciendo reaccionar la sal diazónica obtenida en la forma usual con un Cu-I-Haluro, por ejemplo, según Sandmeyer, o hirviendo con un alcohol inferior, con lo que se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula I sustituido por halógeno o bien alcoxi inferior.

15 Además, en los compuestos de fórmula I se pueden disociar los sustituyentes de Ph, especialmente halógeno. La disociación de los sustituyentes se puede efectuar en la forma usual. El halógeno se puede, por ejemplo, disociar reductivamente, por ejemplo, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como uno de los mencionados, por ejemplo, paladio sobre carbón o níquel Raney, en caso necesario en un disolvente inerte y/o

a presión más elevada y/o a temperatura más alta, o con un hidruro de dimetal ligero adecuado, por ejemplo, con hidruro de sodio bis-(2-metoxietil)-aluminio en un disolvente inerte, por ejemplo, en benceno o tolueno, en caso necesario bajo calor.

Además, de los compuestos de fórmula I, donde R_3 significa alquilo inferior, ante todo metilo, se puede intercambiar este grupo por hidrógeno en la forma usual, por ejemplo por reacción con un éster de ácido halogenofórmico, por ejemplo con cloroformiato de etilo, ventajosamente en exceso, y, en caso necesario, en un disolvente inerte, por ejemplo, en cloroformo o benceno y/o a temperatura más alta, por ejemplo, a temperatura de ebullición e hidrólisis a continuación usual del carbamato obtenido, por ejemplo, en presencia de un ácido, por ejemplo, de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, o de una base, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino.

Las reacciones mencionadas se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en recipientes cerrados.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los compuestos de fórmula general (I) en forma libre o en la forma asimismo incluida en la presente invención, de sus sales, preferentemente de su sal de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los Hemi-, Mono-, Sesqui- ó polihidratos de los mismos.

Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en sí conocida en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte pueden formar las bases libres obtenidas sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximalésico, dirúbico, fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico, p-aminosalicílico, embóico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naptalinsulfónico o sulfanílico.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución de un procedimiento en las cuales un procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa, como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, o especialmente se forma bajo las condiciones de reacción.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, en forma de uno de los distintos estereoisómeros o como mezcla de estereoisómeros, por ejemplo, según el número de los átomos de carbono asimétricos como isómeros ópticos puros, por ejemplo, en forma de uno de los antípodas puros o como mezclas de isómeros, tales como racematos, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos.

Las mezclas de diastereómeros y mezclas de racematos obtenidas se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los diastereómeros o racematos puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o por reacción de un producto final básico con un ácido ópticamente activo formados de sal con la base racémica y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales, son, por ejemplo, las formas

D y L del ácido tartárico, ácido Di ó toluiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido químico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

5. Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de sustancia activa junto o en mezcla con un excipiente inorgánico u orgánico, sólido o líquido, farmacéuticamente utilizable, que sea adecuado para la administración enteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de 10. gelatina que contienen la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, láctosa, dextrosa sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico, o sales del mismo, tales 15. como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa 20. metfílica, celulosa carboximetfílica sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, 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 25. edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, los supositorios o los unguentos en primer lugar emulsiones grasas o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar 30. esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la

presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desean pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente activas se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, por procedimientos convencionales de mezcla, granulación o grageado y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa.

Los compuestos de la presente invención se administran a un ser de sangre caliente de 75 kg de peso ventajosamente en dosis diarias de unos 5 hasta unos 150 mg, por ejemplo, de unos 10 hasta unos 75 mg, preferentemente en forma de varias dosis iguales repartidas en el día.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

A una solución de 20 cc de lejía sódica 2-n y 0,64 g de metilamina en 100 cc de etanol se agregan bajo agitación a 0°, gota a gota, una solución de 6,7 g de 2-(4-etilfenil)-1,5-dibropentano. Terminada la adición se calienta la mezcla de reacción en el tubo de bomba durante 10 horas a 80°, se enfría a temperatura ambiente, se descolora con poco tiosulfato sódico, se evapora en vacío hasta sequedad y se destila en alto vacío. La fracción que hierve a 90-120° (0,03 mm) se sigue purificando por cromatografía en gel de sílice con cloroformo-metanol (15:1) como eluyente y a continuación se transforma en el hidrocloreuro. El hidrocloreuro de la 1-metil-4-(4-etilfenil)-piperidina funde a 209-210°.

El 3-(4-etilfenil)-1,5-dibromo-pentano empleado como producto de partida se puede obtener análogo al procedimiento

descrito en J. Amer. Chem. Soc.; 53, 1105 (1931) partiendo del 2-carboetoxi-3-(4-etil-fenil)-4-ciano-butirato de etilo y hierve a 175-186° (12 mm Hg). Este último se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

5 Una solución de 43 g de 4-etilbenzaldehído y 52 g de dietilfosfonoacetónitrilo en 300 cc de cloruro metilénico se gotea en el transcurso de 15 mn bajo enfriamiento con hielo a una emulsión bien agitada de 6,5 g de bromuro tetrabutílamónico en 180 cc de lejía sódica al 50 % y 150 cc de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 30 mn a temperatura ambiente, la fase orgánica se separa, se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El nitrilo del ácido p-etilcinamónico en bruto obtenido se agrega a una solución de 8 g de sodio en 53 g de malonato de dietilo y 400 cc de etanol absoluto y se calienta durante dos horas al reflujo. Después se evapora en vacío a un tercio de volumen, se mezcla con 500 cc de ácido acético 0,5-n y se extrae tres veces, cada una con 500 cc de éter. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. La cromatografía del residuo de evaporación en 1 kg de gel de sílice con cloruro metilénico como eluyente da el 2-carboetoxi-3-(4-etilfenil)-4-ciano-butirato de etilo como aceite incoloro.

En forma análoga se pueden obtener además:

25 4-(4-etilfenil)-piperidina,

4-(4-etil-2-cloro-fenil)-piperidina,

4-(2,4-dimetilfenil)-piperidina,

4-(4-isobutilfenil)-piperidina,

4-(4-etil-2-metoxi-fenil)-piperidina, p.eb. 0,001 = 130°,

30 1-etil-4-(4-etilfenil)-piperidina, p.eb. 0,01 = 100°,

- 4-(4-metilfenil)-piperidina,
- 4-(4-n-propilfenil)-piperidina, p.eb. 0,05 = 130-140°,
- 4-(4-n-butilfenil)-piperidina, p.eb. 0,04 = 120°,
- 4-(4-etil-3,5-dinitro-fenil)-piperidina, p.eb. 85-86°,
- 5 4-(4-etil-3-cloro-fenil)-piperidina,
- 4-(3,4-dimetilfenil)-piperidina,

En forma análoga se obtienen además

- hidrocloruro de 4-(4-etil-2-cloro-fenil)-piperidina, p.f. 245-246°,
- 10 hidrocloruro de 4-(4-isobutilfenil)-piperidina, p.f. 258-262°,
- hidrocloruro de 4-(2,4-dimetilfenil)-piperidina, p.f. 283-285°,
- hidrocloruro de 4-(4-etil-2-metoxi)-piperidina, p.f. 238-239°,
- hidrocloruro de 1-etil-4-(4-etilfenil)-piperidina, p.f. 119 - 120°,
- 15 hidrocloruro de 4-(4-metilfenil)-piperidina, p.f. 194-195°,
- hidrocloruro de 4-(4-n-propilfenil)-piperidina, p.f. 228-230°,
- hidrocloruro de 4-(4-n-butilfenil)-piperidina, p.f. 225-230°.

Ejemplo 2

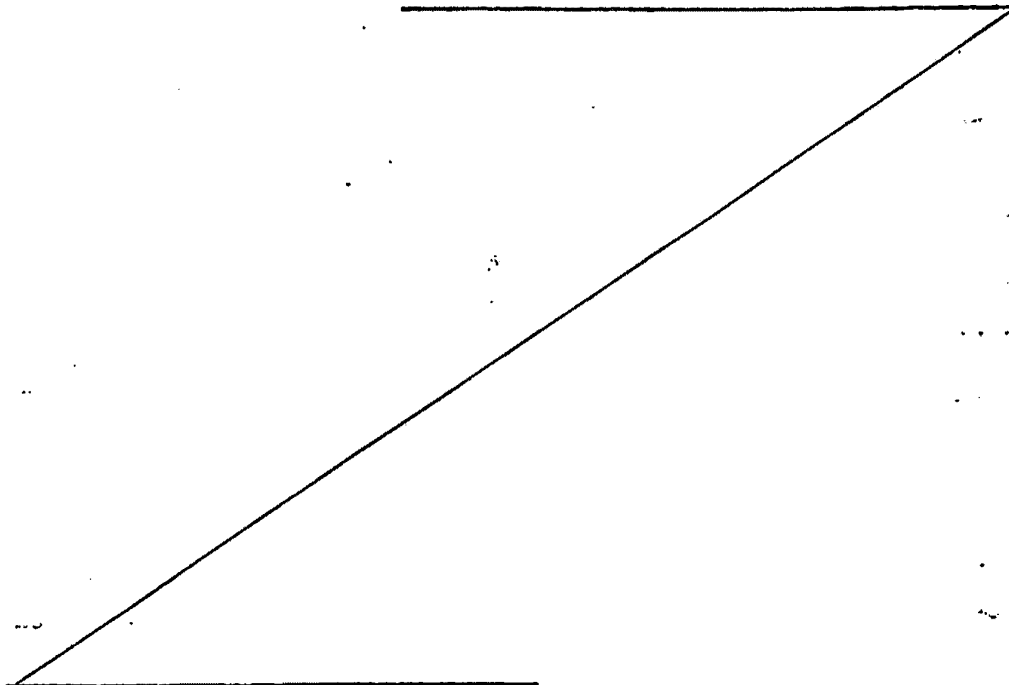
20 Tabletas conteniendo 100 mg de sustancia activa, por ejemplo, 4-(4-etilfenil)-piperidina, o su hidrocloruro, tartrato, fumarato o metansulfonato se pueden preparar, por ejemplo, en la siguiente composición:

<u>Composición</u>	<u>por Tableta</u>
25 Sustancia activa, por ejemplo 4-(4-etilfenil)-piperidina	100 mg
Lactosa	50 mg
Fécula de trigo	73 mg
Acido silícico coloidal	13 mg
Talco	12 mg
30 Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

Preparación

5 La sustancia activa se mezcla con la lactosa y una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda en cinco veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, talco y estearato de magnesio. La mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg con muesca de rotura.

10
15 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.

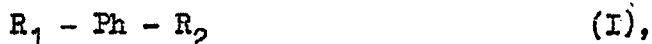


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de 4-(fenil)-1-
aza-cicloalcanos alifáticamente sustituidos, de fórmula general

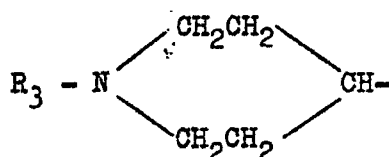
I

5



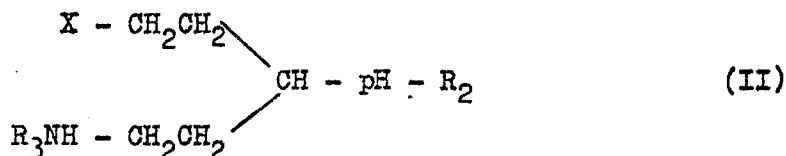
donde R_1 significa un resto de fórmula

10



donde R_3 significa hidrógeno, o alquilo inferior, Ph significa un resto p-fenileno en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro y/o halógeno y R_2 significa alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula

15



20

donde X significa un grupo hidroxilo en caso dado esterificado, capaz de reacción, o un grupo amino de fórmula R_3-NH , y R_3 , Ph y R_2 tienen los significados indicados, o una sal del mismo y, en caso deseado, el compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula general I, una mezcla de isómeros (mezcla de racematos) obtenible se separa en los isómeros (racematos) puros, un racemato obtenido se separa en los antípodas ópticos y/o un compuesto libre obtenible se transforma en una sal o una sal obtenible en el compuesto libre o en otra sal.

25

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula general II

donde X significa un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o iodo.

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque un producto de partida de fórmula (II) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula IIb



donde como mínimo uno de los restos X_0 significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, y el otro significa, en caso dado, hidroxil, y una amina de fórmula R_3-NH_2 o una sal de la misma se forma bajo las condiciones de reacción y se cicliciza sin aislamiento.

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los compuestos de fórmula general I, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, Ph significa p-fenileno, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, R_2 significa alquilo inferior de cadena recta con hasta 7 átomos de carbono y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono se prepara en forma libre o en forma de sal.

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los compuestos de fórmula general I, donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, Ph significa p-fenileno insustituido o sustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono o halógeno hasta el número atómico 17, R_2 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, se prepara en forma libre o en forma de sal.

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-etilfenil)-piperidina.

5 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-n-butilfenil)-piperidina.

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 1-metil-4-(4-etilfenil)-piperidina.

10 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 1-etil-4-(4-etilfenil)-piperidina.

10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-etil-2-metoxifenil)-piperidina.

15 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-n-propilfenil)-piperidina.

20 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-n-butilfenil)-piperidina.

13ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-isobutilfenil)-piperidina.

25 14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-etil-2-clorofenil)-piperidina.

15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-etil-3-clorofenil)-piperidina.

30 16ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

nes 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(4-metilfenil)-piperidina.

5 17ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(3,4-dimetilfenil)-piperidina.

18ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se prepara la 4-(2,4-dimetilfenil)-piperidina.

10 19ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus antípodas ópticos.

20ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.

15 21ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sal farmacéuticamente utilizable, tal como en forma de los hidroclozuros, L-tartratos, fumaratos o metansulfonatos.

20 22ª.- Procedimiento para la obtención de 4-(fenil)-1-aza-cicloalcanos alifáticamente sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

25 Madrid 31 OCT. 1978

CIBA-GEIGY, AG.

L. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
P. P. Firmados J. Suarez Diaz