



19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	21	471.754	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		14-7-78	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
529	17 de enero de 1.977	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	466.067

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS ALIFATICOS DE 4-(FENIL)-PIPERIDINA SUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY. AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE.
GOMEZ-ACEBO.

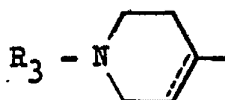
El objeto de la invención son nuevos alquilo-infe-
rior-benzoles, básicamente sustituidos, además procedimientos
para su obtención y preparados farmacéuticos que contienen es-
tos nuevos compuestos, así como su empleo.

5 La invención se refiere especialmente a los compues-
tos de 4-(fenil)-piperidina de fórmula general I



donde R_1 significa un resto de fórmula

10



15

donde R_3 significa bencilo sin sustituir, Ph significa un res-
to p-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior,
alcoxi inferior, nitro y/o halógeno, y R_2 significa alquilo in-
ferior, 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 és-
tos, 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 prefe-
rentemente 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, an-
te todo hasta 4 átomos de carbono y puede estar ramificado es-
tando el grupo oxi enlazado en posición arbitraria, sin embar-
go es preferentemente de cadena recta. Como ejemplos sean men

cionados butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi, y, especialmente, metoxi.

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

5 Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente utilizables tienen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran un destacado efecto antitrombolítico, lo que se puede demostrar por ejemplo en cobayas por la acción inhibidora sobre trombocitopenos por ejemplo tras inducción por
10 medio de ADP a dosis comprendidas entre aproximadamente 100 y 300 mg/Kg p.p., de la reacción de Arthur a dosis comprendidas entre aproximadamente 30 y 300 mg/Kg p.o. y de la reacción de Forsmann a dosis comprendidas entre aproximadamente 100 y 300 mg/Kg p.o., así como en conejos por la inhibición de la embolia
15 pulmonar inducida por ácido araquídico a dosis comprendidas entre aproximadamente 100 y 300 mg/Kg p.o.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto como antitrombolíticos para el tratamiento de enfermedades trombolíticas, por ejemplo aquellas con componentes inflamatorios.

20 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.

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 el
25 número atómico 35, tal como cloro, R_2 significa alquilo infe-
30

rior de cadena recta, en cada caso con hasta 7, por ejemplo, hasta 4 átomos de carbono, y R_3 significa bencilo, en forma libre o en forma de sal.

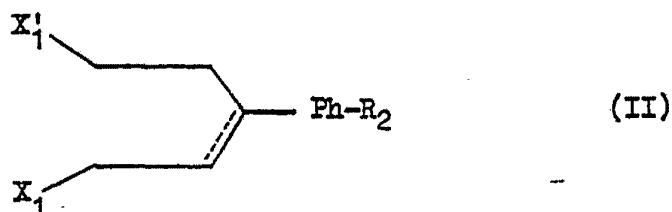
5 La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula general I donde R_1 es 1-bencil-piperidil-(4), Ph significa p-fenileno monosustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, o halógeno hasta el número atómico 17, tal como cloro, p-fenileno monosustituido o ante todo insustituido, y R_2 significa alquilo inferior
10 con hasta 4 átomos de carbono, tal como butilo, propilo o, ante todo, etilo o metilo, en 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.
15

Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Un procedimiento preferente consiste en ciclizar un compuesto de fórmula general

20



25

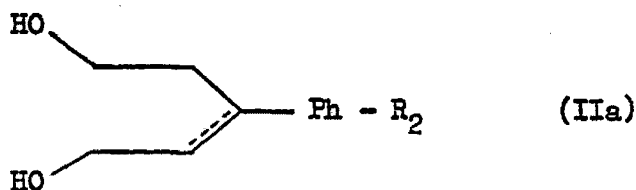
donde uno de los restos X_1 y X_1' significa un grupo hidroxilo en caso dado esterificado, reactivo, y el otro un grupo amino de fórmula R_3-NH- , o una sal del mismo y, en caso deseado, el compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula general I, una mezcla de isómeros (mezcla de racematos) obtenible se separa en los isómeros puros (racematos), un racemato
30

obtenible se disocia 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.

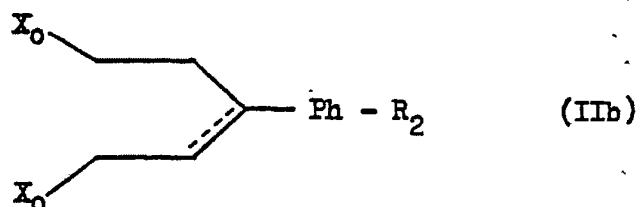
5 Un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción es, por ejemplo, un grupo hidroxil esterificado con un ácido fuerte, por ejemplo, un ácido mineral, tal como un hidruído halogenado, por ejemplo, con ácido iohídrico, bromhídrico o clorhídrico, o con un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido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

10 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° , secado o, en caso necesario, en presencia de un disolvente inerte y/o en presencia de un agente de condensación. Partiendo de compuestos donde X_1 es hidroxil esterificado capaz de reacción se emplea, por ejemplo, un agente de condensación básico, tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o piridina, o una base orgánica, por ejemplo, un carbonato o hidruído de metal alcalino o alcalino térreo, tal como hidruído potásico. Partiendo de compuestos donde X_1 es hidroxil, se trabaja, por ejemplo, en presencia de un afeotor de agua, por ejemplo, de dicitclohexilcarbodiimida y/o bajo eliminación destilativa del agua de reacción, por ejemplo, por destilación azeotrópica con benceno, tolueno o un xileno.

20 Los productos de partida de fórmula II son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula IIa

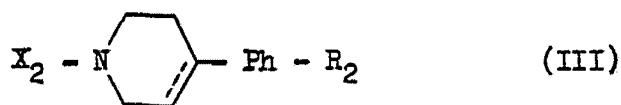


con un agente de sulfonación o halogenación, tal como con un haluro de ácido sulfónico orgánico, con cloruro tionílico o tribromuro de fósforo, y reacción a continuación del compuesto obtenido de fórmula IIb



15 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 usual.

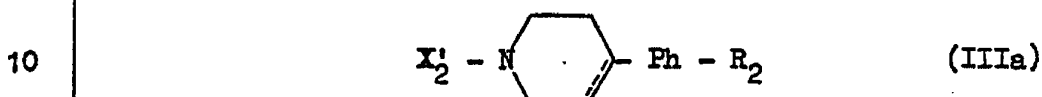
Los nuevos compuestos se pueden obtener además si en un compuesto de fórmula general III



25 donde X_2 significa hidrógeno, o en una sal del mismo, se sustituye X_2 por bencilo y, en caso deseado, se realiza una o varias de las operaciones adicionales anteriormente mencionadas.

30 La sustitución de hidrógeno por bencilo se produce en forma usual, por ejemplo mediante reacción usual con un agente de bencilación, tal como un éster reactivo, preferentemente un éster de un ácido halogenado o sulfónico, por ejemplo el éster del ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico o el éster del ácido benceno-, p-tolueno, p-bromobenceno o metanosulfóni-

co del alcohol bencílico o bajo condiciones reductoras como benzaldehído por ejemplo en presencia de hidruro de dimetal ligero, tal como un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo de borohidruro de sodio o de ácido fumárico o de sus sales, en caso necesario en un disolvente inerte y/o a presión elevada y/o temperatura elevada. Los productos de partida de fórmula III se obtienen por ejemplo por disociación, en un compuesto de fórmula:



de un resto disociable X_2' .

Tales restos X_2' disociables son, ante todo, restos disociables por hidrólisis.

15 Restos disociables por hidrólisis son, por ejemplo, los restos acilo, tales como los restos acilo de ácidos orgánicos, por ejemplo, restos alcanilo inferior, en caso dado halogenados, tal como fluorados, por ejemplo, butirilo, propionilo, acetilo o trifluoracetilo, o restos benzoilo, o grupos carboxilo en caso dado funcionalmente modificados, por ejemplo, grupos carboxilo esterificados, tales como restos alcoxi carbonilo, por ejemplo, el resto terc.-butoxicarbonilo o el resto metoxicarbonilo, los restos aralcoxicarbonilo, tales como los restos fenil-alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, carboben-

20 zoxi, además, restos halogenocarbonilo, por ejemplo, el resto clorocarbonilo, los restos β -arilsulfoniletoxicarbonilo, tales como β -toluenosulfonil- ó β -bromobencenosulfoniletoxicarbonilo.

25 La hidrólisis se efectúa en forma usual, por ejemplo, por hidrólisis en presencia de agentes hidrolizantes o

30

por reacción con amoniaco o una amina adecuada. Así se trabaja en la hidrólisis, por ejemplo, en presencia de medios ácidos, tal como por ejemplo de un ácido mineral acuoso, tal como ácido sulfúrico o hidrácido halogenado, o un ácido orgánico, por ejemplo, un ácido carboxílico adecuado, tal como un ácido α -halogenoalcanocarboxílico, por ejemplo, ácido trifluor- ó cloroacético, un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido benceno- ó toluenosulfónico, o de intercambiadores de iones ácidos, o en presencia de medios básicos, por ejemplo, de hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido sódico, o de amoniaco o aminas, por ejemplo, hidrazina, en caso necesario a temperatura más elevada.

Los productos de partida de fórmula general (IIIa) son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar una 1-X₂¹-4-fenilpiperidina correspondiente, en caso dado sustituida en la parte fenilo, en presencia de tricloruro de aluminio con un haluro de alcanilo inferior y reduciendo en la 1-X₂¹-4-(alcanilo inferior-fenil)-piperidina así obtenible el grupo alcanilo inferior en forma usual, por ejemplo, por actuación de hidrógeno en presencia de carbón paladio a alquilo inferior. Los compuestos de 1-X₂¹-4-fenil-piperidino a emplear para ésto se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un bromuro de fenilmagnesio correspondiente con 1-bencil-4-piperidona, hidrogenando a continuación en presencia de paladio-carbón e introduciendo en el compuesto 4-fenil-piperidina así obtenible por reacción con el correspondiente haluro el resto X₂¹.

Los compuestos de fórmula IIIa, se pueden obtener además por reacción de la correspondiente 4-(p-R₂-fenil)- δ -valerolactama del grupo oxo lactámico en la forma usual, por ejem-

plo, con hidruro de litio-aluminio.

Los nuevos compuestos se pueden obtener además reduciendo en un compuesto de fórmula general IV



5

donde R'_1 significa un resto R_1 y/o R'_2 significa un resto R_2 bajo la condición de que como mínimo uno de estos restos presente como mínimo un enlace doble, o en una sal del mismo, el enlace doble del resto R'_1 y/o del resto R'_2 y, en caso deseado, se realiza una o varias de las operaciones adicionales anteriormente mencionadas.

10

Un resto R'_1 que lleva como mínimo un enlace doble es, por ejemplo, un resto ¹4-pirido en caso dado parcialmente hidrogenado, N-bencilado.

15

Un resto R'_2 que lleva como mínimo un enlace doble es, por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como alquenilo inferior, por ejemplo, metalilo, isopropenilo, propen-2-ilo, vinilo o alilo, o alquinilo inferior, tal como etinilo o propargilo.

20

La reducción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, en presencia de níquel Raney o de un catalizador de metal noble, tal como de platino, en caso dado en forma del óxido o sobre carbón, convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol o dioxano y, en caso dado bajo presión. Sin embargo también es posible efectuar la reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, con sodio en etanol. Se recomienda seleccionar en cada caso las condiciones de manera que no sean atacados otros grupos en la molécula, por ejemplo, el grupo p-fenileno.

25

30

Los restos N-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridilo y N-bencil-piridinium R' en los compuestos de fórmula IV se pueden reducir además por reacción con un hidruro de dimetal ligero en la forma usual, por reducción de compuestos N-bencilpiridinio-
5 N-bencil-1,2,5,6-tetrahidro piridílicos por ejemplo, con borohidruro sódico, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como isopropanol o por reducción a compuestos 1-bencilpiperidílicos con hidruro de litio-aluminio, por ejemplo en un éter alifático, tal como en dietiléter, dioxano o tetrahydrofurano.

10 Los productos de partida de fórmula general (IV) son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (IV) donde R₁' significa un resto N-bencil-4-piridinium se pueden obtener, por ejemplo, por la reacción de una 4-metalpiridina, por ejemplo 4-litio-piridina, con un compuesto de fórmula R₂'-Ph-Hal, donde Hal significa halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y R₂' significa un resto hidrocarburo alifático, distinto a etinilo, en caso dado insaturado. Del compuesto piridilo por ejemplo así obtenido se puede entonces obtener por cuaternización usual, por ejemplo,
15 con un haluro de bencilo, los correspondientes compuestos de N-bencil-piridinium.

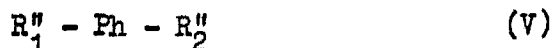
Los compuestos de fórmula IV donde R₁' significa un resto N-bencil-4-(1,2,5,6-tetrahidro)-piridilo se pueden obtener por la reacción usual de un compuesto de fórmula R₂'-Ph-MgHal, donde Hal significa halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, y R₂' significa un resto hidrocarburo alifático, distinto a etinilo, en caso dado insaturado, con una N-bencil-4-piperidona y disociación de agua de la N-bencil-4(p-R₂-fenil)-4-hidroxipiperidina así obtenible, en la forma usual, por ejemplo,
25 mediante un ácido protónico, por ejemplo, con ácido p-tolueno-
30

sulfónico en benceno, tolueno o en un xileno.

Los compuestos de fórmula (IV) donde R_1' significa un resto N-bencil-4-(1,2,5,6-tetrahidro)-piridilo, se pueden obtener, además, por la reacción usual de un compuesto de fórmula R_2 -Ph-CH(CH₃)=CH₂ con formaldehído, por ejemplo, en forma oligómera, tal como paraformaldehído, o como solución acuosa, es decir, con formalina y bencilamina o una sal de la misma en presencia de un ácido protónico, por ejemplo, de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (IV), donde R_2' significa alqueno inferior o alquino inferior se pueden obtener transformando en un compuesto correspondiente de fórmula alceno inferior-Ph- R_1' el grupo alceno inferior, bien, por ejemplo, por reacción con un alquilido de fósforo, tal como un compuesto de fórmula (fenil)₃-P=alquilideno inferior, o por reducción con hidruro de sodio-boro al correspondiente grupo α -hidroxialquilo inferior y deshidratación catalizada por ácido del mismo a alqueno inferior ó, por ejemplo, por cloración con pentacloruro de fósforo al correspondiente grupo α,α -dicloroalquilo inferior y tratamiento a continuación con una base fuerte, tal como lejía sódica o metanolato sódico, en alquino inferior. Los mencionados compuestos de alceno inferior se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula R_1' -Ph-H con un haluro de alceno inferior en presencia de tricloruro de aluminio.

Los nuevos compuestos se pueden obtener además sustituyendo en un compuesto de fórmula general V



donde R_1'' significa un resto R_1 y/o R_2'' significa un resto R_2 ,

bajo la condición de que como mínimo uno de estos restos lleve un resto X_3 sustituido por uno o dos átomos de hidrógeno, o en una sal del mismo en el resto o en los restos X_3 el hidrógeno y, en caso deseado, se efectúan una o varias de las operaciones adicionales anteriormente mencionadas.

Los grupos X_3 sustituibles por un átomo de hidrógeno son, por ejemplo, los grupos carboxi, los grupos sulfonilo derivados de ácidos sulfónicos orgánicos o especialmente los grupos hidroxil en caso dado eterados o, ante todo esterificados o los grupos mercapto en caso dado eterados, especialmente los grupos enlazados en un átomo de carbono bencílico de la clase mencionada. Grupos hidroxil eterados son, por ejemplo, el grupo alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi. Los grupos hidroxil esterificados son, por ejemplo, los grupos hidroxil esterificados con un ácido mineral o un ácido carboxílico o sulfónico orgánico. Ácidos carboxílicos orgánicos son, por ejemplo, los ácidos bencílicos en caso dado sustituidos, los ácidos alcanos ante todo alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, el ácido bencénico o acético. Ácidos sulfónicos orgánicos son, por ejemplo, el ácido benceno-, p-tolueno-, p-bromobenceno-, metano-, etano- o eteno-sulfónico. Ácidos minerales son preferentemente los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico o iohídrico. Los grupos mercapto eterados son, por ejemplo, los grupos mercapto con alquilo inferior o con alqueno inferior, tales como metiltio, etiltio o etilentio.

Grupos X_3 sustituibles por dos átomos de hidrógeno son, por ejemplo, los grupos oxo o tiono, los grupos semicarbazono o los grupos hidrazono en caso dado sustituidos en la posición β por sulfonilo orgánico, tales como benceno-, p-tolueno-, p-bromobenceno- o metano-sulfonilo.

El mismo átomo de carbono puede llevar varios de estos grupos X_3 sustituibles por hidrógeno, por ejemplo, dos grupos sustituibles en cada caso por un átomo de hidrógeno, tal como hidroxilo, halógeno, o grupos mercapto eterados, por ejemplo, 5 etilenditio, o un grupo sustituible por dos átomos de hidrógeno o un grupo sustituible por un átomo de hidrógeno, tal como un grupo oxo y un grupo hidroxilo en caso dado esterificado o eterado.

La sustitución por hidrógeno se puede efectuar en la 10 forma usual, en el caso de los grupos hidroxilo o mercapto en caso dado esterificados o eterados, grupos sulfonilo y los restos X_3 sustituibles por dos átomos de hidrógeno por ejemplo por reducción. El carboxilo se puede sustituir por un átomo de hidrógeno por ejemplo por la descarboxilación térmica usual.

15 Como agente reductor entra especialmente en consideración: hidrógeno nascente, por ejemplo, producido por la acción de un compuesto con hidrógeno labil sobre metales, por ejemplo, un ácido protónico, tal como un hidrazido halogenado o ácido alcano inferior-carboxílico sobre hielo o cinc en caso 20 dado amalgamado, magnesio o aluminio, o de agua, preferentemente aluminio amalgamado, magnesio o sodio, por ejemplo, sobre amalgama de sodio, o, por ejemplo, por un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de níquel o de metal noble, por ejemplo, por níquel Raney, o platino en caso dado en forma 25 químicamente ligada o sobre un soporte, por ejemplo, como óxido, tal como óxido de platino, además, compuestos de metal de transición de baja valencia, tales como las sales del estaño-II ó cromo-II, por ejemplo, cloruro de estaño-II-, o hidruros tales como hidruro de calcio, o el complejo borohidruro-tetrahidro 30 furano, o hidruros de dimetal ligero, tales como hidruro de so-

dio- o litio-aluminio, hidruro de sodio-tri-(2-dimetilaminoeto-
xi)-aluminio, hidruro de sodio-boro o hidruro de sodio-ciano-
-boro.

5 La reducción se puede efectuar en la forma usual por
reacción con un agente de reducción mencionado en la literatu-
ra, en cada caso conocido como adecuado.

10 Los grupos hidroxil en caso dado esterificados o eter-
izados, enlazados a un átomo de carbono benzílico, así como los
grupos oxo cetónicos y aldehídicos se pueden sustituir reducti-
vamente por hidrógeno por la reacción usual, por ejemplo, como
anteriormente indicada, con hidrógeno catalíticamente activado,
por ejemplo, con hidrógeno en presencia de paladio sobre car-
bón, en caso necesario en un disolvente inerte, tal como un al-
canol inferior, un ácido alifático inferior o un éter alifático,
15 por ejemplo, en etanol, ácido acético o dioxano y/o a presión
más elevada y/o temperatura más elevada. En forma análoga se
pueden reducir también a grupos metilo especialmente los grupos
carboxilo no benzílicos.

20 Los grupos oxo cetónicos, los grupos sulfonilo y los
grupos mercapto eterizados se pueden reducir además por la reac-
ción usual con, por ejemplo, hidrógeno nascente producido como
anteriormente indicado, por ejemplo, según el procedimiento de
Clemmensen, preferentemente con cinc y ácido clorhídrico.

25 El halógeno así como los grupos oxo lactámicos o amí-
dicos se pueden sustituir por hidrógeno además por la reacción
usual con un hidruro de dimetal ligero adecuado, tal como uno
de los mencionados, en caso necesario en un disolvente inerte
y/o a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura
de ebullición, partiendo de compuestos de halógeno por ejemplo
30 con hidruro de sodio-boro en agua, alcoholes, tales como eta-

nol, glicoléteres, tales como etilenglicolmonometiléter o aminas, tal como trietilamina, con hidruro de sodio-bis-(2-metoxi etoxi)-aluminio en hidrocarburos aromáticos o aralifáticos, tal como benceno o tolueno, o con hidruro de sodio tris-(dimetilaminoetoxi)-aluminio o, partiendo de lactamas, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio en un éter alifático, por ejemplo, en dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, en caso necesario bajo el calor de ebullición.

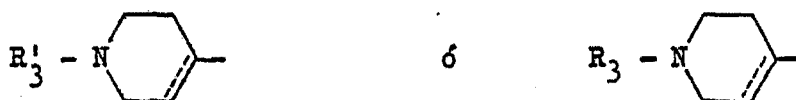
Los grupos hidrazono sustituidos como indicado, por ejemplo, β -(p-toluenosulfonil)-hidrazono, se pueden sustituir por hidrógeno, especialmente por la reacción usual con un hidruro de dimetal ligero, por ejemplo, con hidruro de sodio-ciano-boro en triamida de ácido hexametilfosfórico, en caso necesario a temperatura más elevada. Los grupos semicarbazono o hidrazono insustituidos se pueden sustituir por hidrógeno especialmente por la reacción usual con una base fuerte, por ejemplo, según el procedimiento de Wolff-Kishner, con un alcoholato alcalino, por ejemplo, con metilato sódico, en caso necesario bajo presión más elevada y/o a temperatura más alta o según la modificación de Huang-Minlon con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico, en un disolvente inerte, de alto punto de ebullición, por ejemplo en di- o trietilenglicol o dietilenglicolmonometiléter.

En una forma de ejecución preferente del procedimiento anterior se parte, por ejemplo, de un compuesto de fórmula general V donde R_1^H significa un resto R_1 y/o R_2 sustituido en la posición 4 por un grupo hidroxilo en caso dado eterado o esterificado como indicado, un resto R_2 sustituido por un grupo hidroxilo en caso dado eterado o esterificado como indicado, por oxo y/o hidroxilo eterado por oxo y/o en un átomo de carbono ter

minal por oxo y en caso dado eterado, por ejemplo, alcoxi inferior y se deja actuar, por ejemplo, como indicado hidrógeno catalíticamente activado por ejemplo hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón, por ejemplo en ácido acético como disolvente inerte y, en caso necesario a temperatura más alta y/o presión más elevada.

En otra forma de ejecución preferente del procedimiento anterior se parte, por ejemplo, de un compuesto de fórmula general V donde R_1'' significa un resto de las fórmulas

10

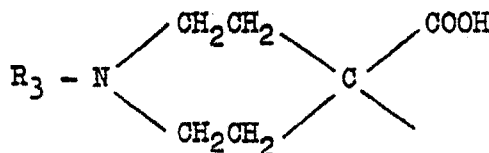


15

donde R_3' significa bencilo o fenilhidroximetilo y el grupo oxo o bien hidroxilo se reduce por reacción usual con uno de los hidruros de dimetal ligero mencionados, por ejemplo, con hidruro del litio-aluminio, en un disolvente inerte, por ejemplo, en dietiléter o tetrahidrofurano, en caso necesario bajo el calor de ebullición.

20

En otras formas de ejecución preferentes se somete, por ejemplo, un compuesto de fórmula V, donde R_1'' significa un resto



25

a la descarboxilación, por ejemplo térmica.

Los compuestos de partida de fórmula (V) son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

30

Los compuestos de fórmula (V) donde R_1'' significa un resto piperídilo, sustituido en la posición 4 por hidroxilo se puede obtener, por ejemplo, por la reacción usual de una 1-ben-

5 cil-4-piperidona con un compuesto de fórmula $R_2\text{-Ph-MgCl}$, -MgBr ó -MgI en un disolvente inerte, por ejemplo, en dietiléter o tetrahidrofurano. De los compuestos 4-hidroxi de fórmula (V) obtenidos por ejemplo así se puede entonces obtener por reacción con un agente esterificante, tal como un haluro de ácido carboxílico o sulfónico o un agente de halogenación, por ejemplo, con cloruro tionílico o tribromuro de fósforo, el correspondiente compuesto de fórmula (V), donde X_4 es un grupo hidroxil esterificado.

10 Los compuestos de fórmula (V) donde X_3 significa carboxi o sulfonilo se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de un fenil acetato correspondiente o bencilsulfona con una N,N -bis(2)-halogenoetil)-bencilamina en la forma usual y, en caso dado, hidrólisis del éster obtenido.

15 Los compuestos de fórmula (V) donde R_1^u significa un resto 4-(2-oxo)-piperidilo se pueden obtener, por ejemplo, por cierre de anillo usual de un ácido δ -bencilamino-2-(p - R_2 -fenil)-valeriánico, en caso dado con N -alquilo inferior.

20 Los compuestos de fórmula (V) donde R_2^1 significa un resto R_2 sustituido en la posición α por oxo se obtienen, por ejemplo, por la reacción usual de un compuesto de fórmula $R_1\text{-Ph-H}$ con un ácido carboxílico derivado de un compuesto de fórmula $R_2\text{-H}$ o de su anhídrido o cloruro, por ejemplo, según Friedel-Crafts, en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo de
25 cloruro de aluminio, en un disolvente inerte, por ejemplo, en dicloroetano o sulfuro de carbono. De estos se obtiene entonces por la reacción usual con una hidrazina, en caso dado sustituida como indicado, los correspondientes compuestos hidrazono o, por reacción con un agente de sulfuración, por ejemplo,
30 con pentasulfuro de fósforo o trisulfuro de aluminio, los co-

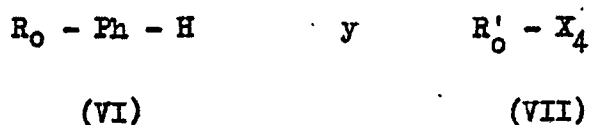
correspondientes compuestos tiónio.

Los compuestos de fórmula (V), donde R_2' significa un resto R_2 sustituido en la posición α por oxo o hidróxi se pueden obtener también por la reacción usual de un compuesto de fórmula R_1-Ph-M , donde M significa un metal alcalino, por ejemplo, litio, o un grupo $-MgCl$, $-MgBr$ ó $-MgI$, con un haluro de ácido derivado de un compuesto de fórmula R_2-H , aldehído o cetona, preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo, en dietiléter o tetrahidrofurano, en la reacción con cloruro de ácido ventajosamente a temperatura muy baja y/o bajo adición de un haluro de cadmio, por ejemplo, bromuro de cadmio. Los compuestos hidroxí se pueden obtener también de los correspondientes compuestos oxo por reducción usual del grupo oxo, por ejemplo, con hidruro del litio-aluminio. De los compuestos hidroxí se pueden obtener entonces, por reacción con agentes eterantes o esterificantes, por ejemplo con sulfato dietílico, con un haluro carboxílico o ácido sulfónico o un agente de halogenación, tal como cloruro tiónílico o tribromuro de fósforo los compuestos correspondientes en los cuales R_2'' presenta un grupo hidroxí eterado o esterificado. De los compuestos de halógeno obtenidos por ejemplo así se puede entonces obtener por reacción usual con cianuro sódico o potásico e hidrólisis del nitrilo obtenido, o por reacción con magnesio y a continuación con dióxido de carbono, los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula (V).

Los compuestos de fórmula (V), donde R_2' significa un resto R_2 sustituido por carboxilo se puede obtener sin embargo también por reacción de un compuesto de fórmula (V) obtenido, por ejemplo, según una de las formas de obtención anteriores, donde R_2' contiene oxo, con un éster de ácido α -ha

logenoalcánico y cinc, donde según las condiciones de reacción se obtienen ésteres α, β -insaturados ó β -hidroxiésteres, o por condensación aldol con un ácido alcánico inferior, por ejemplo, ácido acético o un éster del mismo, por ejemplo según el procedimiento de Perkin, donde se obtienen ácidos o bien ésteres α, β -insaturados. Los ésteres en caso dado obtenidos se pueden hidrolizar entonces en la forma usual a los ácidos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener además dejando actuar sobre una mezcla de compuestos de fórmulas generales VI y VII,



donde uno de los restos R_0 y R'_0 significa un resto R_1 y el otro un resto R_2 , y R_4 significa un grupo hidroxilado esterificado, reactivo, o un enlace que se extiende hacia un átomo de carbono adyacente, un medio ácido adecuado y, en caso deseado, se efectúa una o varias de las operaciones adicionales mencionadas.

El resto X_4 es ante todo hidroxilado esterificado capaz de reacción, especialmente halógeno con el número atómico 17 y superior, tal como cloro.

Medios ácidos adecuados son, por ejemplo, los ácidos minerales tales como el ácido fluorhídrico o los oxiaácidos del fósforo o del azufre en caso dado presentes en forma de anhídrido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido difosfórico, ácidos polifosfóricos o benzóxido de fósforo o ácido sulfúrico o, ante todo, ácidos Lewis, tales como los haluros de los elementos de los grupos principales III, IV y V de los grupos secundarios II y VIII del sistema periódico de los elementos, tales

como del boro, aluminio, galio, estaño, antimonio y hierro, por ejemplo, además de tricloruro de hierro, cloruro de cinc, cloruro de estaño y pentacloruro de antimonio ante todo tricloruro y fluoruro de boro y tricloruro y bromuro de aluminio, además ácidos complejos de metal, tales como ácido tetrafluor-
5 bórico o hexacloroantimónico.

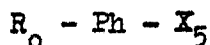
La reacción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como sulfuro de carbono, nitrobenzenceno, tetraclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano o un
10 exceso del producto de partida de fórmula VII, a temperatura normal, moderadamente elevada o más reducida, por ejemplo, a unos -30 hasta unos 100°C, ventajosamente bajo exclusión de humedad y/o gas protector, por ejemplo, bajo nitrógeno.

En una forma de ejecución preferente del procedimiento anterior se deja actuar, por ejemplo, sobre una mezcla de
15 los compuestos de fórmula VI y VII, donde R_0 significa un resto R_1 , R'_0 alquilo inferior y X_4 significa cloro o bromo, tricloruro de aluminio, trabajándose preferentemente en sulfuro de carbono hirviendo.

20 Los productos de partida de fórmula VI son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida.

Los compuestos de fórmula VI, donde R_0 significa un resto R_1 se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una 1-bencil-4-piperidona con un bromuro de fenil-magnesio, en
25 caso dado sustituido, y los compuestos de 1-bencil-4-hidroxi-4-fenil-piperidino así obtenible, se somete a disociación del agua y el producto en la forma usual, por ejemplo, en presencia de paladio-carbón se desbencila por hidrogenación.

30 Los nuevos compuestos se pueden obtener además reaccionando compuestos de fórmulas generales VIII y IX



y



(VIII)

(IX)

5 donde uno de los restos R_0 y R'_0 significa un resto R_1 y el otro significa un resto R_2 , y uno de los restos X_5 y X_6 significa un átomo de metal alcalino o un grupo $-MgHal$ y el otro un átomo de halógeno Hal y, en caso deseado, se efectúa uno o varias de las operaciones adicionales anteriormente mencionadas.

10 Un átomo de metal alcalino es, por ejemplo litio. Como átomo de halógeno entra por ejemplo en consideración cloro-bromo o iodo.

15 La reacción se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como en un éter alifático, por ejemplo, en dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o partiendo de compuestos de litio (VIII) ó (IX) en un hidrocarburo, tal como hexano o benceno, en caso necesario, en presencia de un agente catalítico, tal como de una sal de metal de transición, por ejemplo de un haluro, tal como del cloruro del cobre y/o a temperatura más alta, por ejemplo, a temperatura
20 de ebullición.

Los productos de partida de fórmula general (VIII) y (IX) son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

25 Aquellos componentes donde X_5 ó X_6 significan un metal alcalino o un grupo $-MgHal$ se obtienen preferentemente in situ, por ejemplo, por la reacción usual de correspondiente compuesto de halógeno con un metal alcalino, por ejemplo, litio, o con magnesio, ventajosamente en forma finamente repartida en un disolvente inerte, tal como un éter alifático, por
30 ejemplo, uno de los mencionados y se emplea ventajosamente sin

aislamiento. Los compuestos de halógeno a emplear para ello y para la reacción según la presente invención se pueden obtener en la forma usual, por ejemplo, por halogenación usual por ejemplo, con bromo o cloro, o con N-clorosuccinimida, un compuesto de fórmula R_0-Ph-H o por reducción del grupo oxo en una 1-alkilo inferior-4-oxo-piperidina al grupo hidroxilo y ulterior reacción con un agente de halogenación, por ejemplo, con cloruro tionílico o tribromuro de fósforo.

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.

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.

Así se puede en los compuestos de fórmula I, donde el resto Ph presenta como mínimo un átomo de hidrógeno sustituible, se pueden 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.

La introducción de alcoxilo inferior o halógeno se puede efectuar también nitrando el compuesto a sustituir pri-

meramente 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 Dandmeyer, o hirviendo con un alcohol inferior, con lo que se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula I sustituido por halógeno o bien alcoxi inferior.

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.

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, hidroximaléico, dirúbico, fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicíclico, p-aminosalicílico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, nftalinsulfónico 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 antípodos.

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, farmacéu-
10 ticamente utilizable, que sea adecuado para la administración enteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de 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 metílica, celulosa carboximetílica sódica y/o polivinilpirro-
20 lidona 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 efer-
25 vescentes o agentes de absorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, los suposito-
rios o los ungüentos en primer lugar emulsiones grasas o sus-
pensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emul-
30 sión, 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.

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

EJEMPLO 1

Se suspenden 8 g de 4-(p-etilfenil)-piperidina, 4,2 g de cloruro de bencilo y 16 g de carbonato potásico anhidro, bajo agitación en 300 ml de etanol y se calienta 5 horas a reflujo.

Se deja enfriar un poco, se filtran por succión los insolubles y se evapora bajo presión reducida a sequedad. El residuo se vierte en 200 ml de agua y se extrae dos veces con 170 ml cada vez de dietiléter, Los extractos etéreos se unen y se lavan con 100 ml de lejía de sosa y a continuación con 100 ml de disolución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. Se obtiene la 1-bencil-4-(p-etilfenil)-piperidina, que se puede transformar por disolución en etanol y acidificación con ácido clorhídrico etanólico en el hidrocloreuro de 1-bencil-4-(p-etilfenil)-piperidina.

El producto de partida puede obtenerse por ejemplo como sigue:

Una solución de 12,0 g de α -[p-(4-piperidil)-fenil]-etanol en 120 cc de ácido acético glacial se mezcla con 1,2 g de paladio, (al 5 % sobre carbón) y a 40-50° se hidrogena a presión normal hasta la recepción de un equivalente de hi-

drógeno. Se separa por filtración el catalizador y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. La 4-(4-etilfenil)-piperidina en bruto que queda en el residuo de evaporación se sigue purificando por tratamiento con carbón activo y ulterior transformación en el hidrocioruro. El punto de fusión del hidrocioruro asciende a 198-202° (en etanol-éter).

EJEMPLO 2

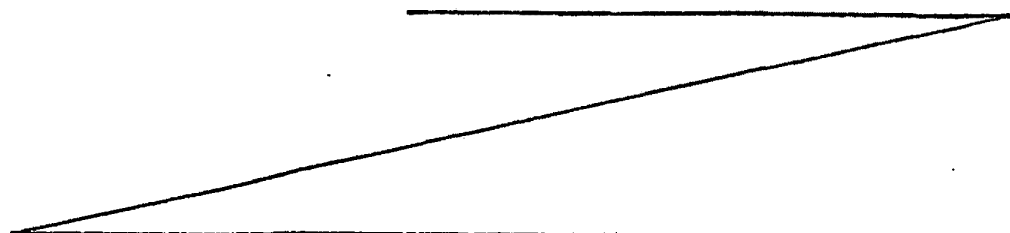
En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtiene, N-bencil-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiperidina por transformación de 34 g de 4-bromo-m-xileno en el compuesto de bromo-magnesio según Grignard, reacción del mismo con 38 g de N-bencil-4-piperidona y ulterior disociación de agua mediante ácido acético-ácido clorhídrico. Este hierve a 0,05 mm Hg a unos 170°.

EJEMPLO 3

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 se obtiene, 17 g de N-bencil-1,2,5,6-tetrahidro-4-(4-metilfenil)-piperidina, por transformación del p-bromotolueno con magnesio en el compuesto de magnesio y reacción con N-bencil-4-piperidona y ulterior disociación de agua. Este funde a 40-41° (en pentano frío).

EJEMPLO 4

Tabletas conteniendo 100 mg de sustancia activa, por ejemplo, 1-bencil-4-(p-etilfenil)-piperidina, o su hidrocioruro, se pueden preparar, por ejemplo, en la siguiente composición:



<u>Composición</u>	<u>por Tableta</u>
Sustancia activa, por ejemplo, 1-bencil-4-(p-etil fenil)-piperidina	100 mg
Lactosa	50 mg
5 Fécula de trigo	73 mg
Acido silícico coloidal	13 mg
Talco	12 mg
Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
	250 mg

10 Preparación

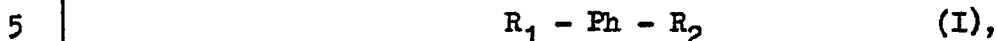
La sustancia activa se mezcla con la lactosa y una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda en cinco veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo 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.

25 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.

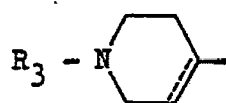


REIVINDICACIONES

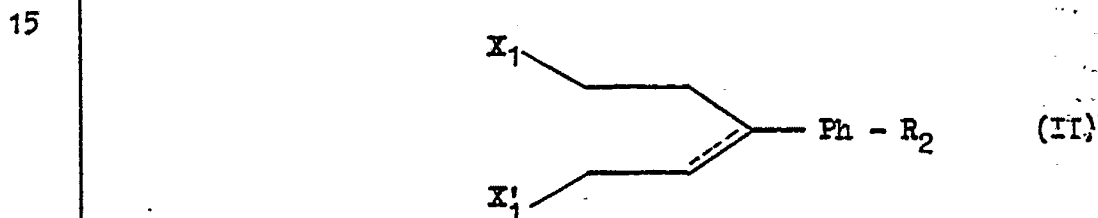
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados alifáticos de 4-(fenil)-piperidina sustituidos, de fórmula general I



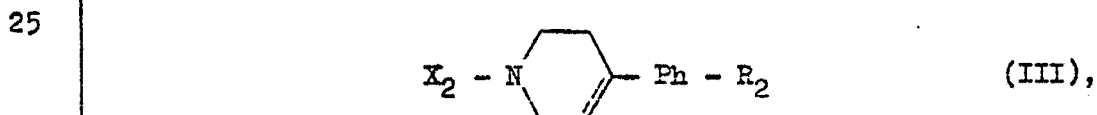
en la que R_1 significa un resto de fórmula:



10 en la que R_3 significa bencilo, 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 sales, caracterizado porque a) se cicla un compuesto de fórmula:



20 en la que uno de los restos X_1 y X'_1 significa un grupo hidroxilo en caso dado esterificado reactivo y el otro significa un grupo amino de fórmula R_3-NH y R_3 , Ph y R_2 tienen los significados anteriormente indicados, o una sal del mismo, o b) se sustituye, en un compuesto de fórmula general:



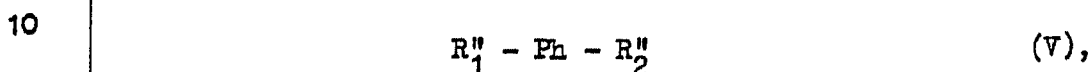
30 en la que Ph y R_2 tienen los significados anteriormente indicados y X_2 significa hidrógeno, o en una sal del mismo, X_2 por bencilo, o

c) se reduce en un compuesto de fórmula general:



5 en la que R'_1 significa un resto R_1 y/o R'_2 significa un resto R_2 , con la condición de que al menos uno de estos restos muestre al menos un doble enlace y Ph, R_1 y R_2 tienen los significados anteriormente indicados, o en una sal del mismo, el o los doble(s) enlace(s) del resto R'_1 y/o del resto R'_2 , o

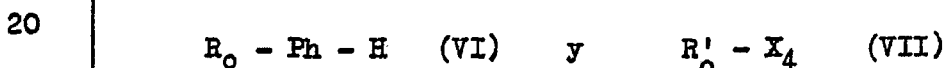
d) se sustituye en un compuesto de fórmula general:



en la que R''_1 significa un resto R_1 y/o R''_2 significa un resto R_2 , con la condición de que al menos uno de estos restos contenga al menos un resto X_3 sustituible por uno o dos átomos de hidrógeno, y R_1 , Ph y R_2 tienen los significados anteriormente indicados, o en una sal del mismo, el resto o los restos X_3 por hidrógeno, o

15

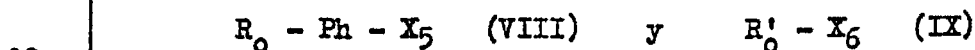
e) se deja actuar sobre una mezcla de compuestos de fórmulas generales:



en la que uno de los restos R_0 y R'_0 significan un resto R_1 y el otro un resto R_2 , y X_4 significa un grupo hidroxil en caso dado esterificado reactivo o un enlace que se extiende hasta el átomo de carbono adyacente y Ph y R_2 tienen los significados anteriormente indicados, o sobre una sal del mismo, un medio ácido adecuado, o

25

f) se transforman compuestos de fórmulas generales:



5 en la que uno de los restos R_0 y R'_0 significan un resto R_1 y el otro significa un resto R_2 , donde R_1 , Ph y R_2 tienen los significados anteriormente indicados, y uno de los restos X_5 y X_6 significa un átomo de metal alcalino o un grupo $-MgHal$ y el otro significa un átomo de halógeno Hal, entre sí y en caso de seado el compuesto se transforma en otro compuesto de fórmula general (I), se separa la mezcla de isómeros obtenida (mezcla racémica) en los isómeros puros (racematos), un racemato obtenido se separa en los antípodas ópticos y/o un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con un éster del alcohol bencilico reactivo.

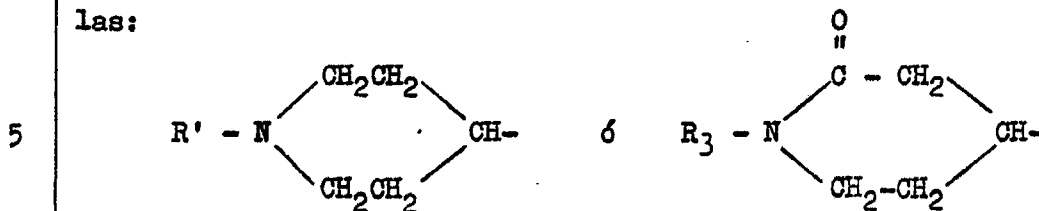
15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con bencilaldehído en presencia de un agente reductor.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula general (IV) en la que R'_1 significa un resto N-bencilado de 4-piridinium o un resto N-bencil-4-(1,2,5,6-tetrahidro)-piridilo.

25 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula general (V), en la que R''_1 significa un resto R_1 sustituido en la posición 4 por un grupo hidroxí en caso dado esterificado o esterificado y/o R''_2 significa un resto R_2 sustituido por un grupo hidroxí en caso dado esterificado o esterificado, por oxo y/o un átomo de carbono terminal sustituido por oxo e hidroxí.

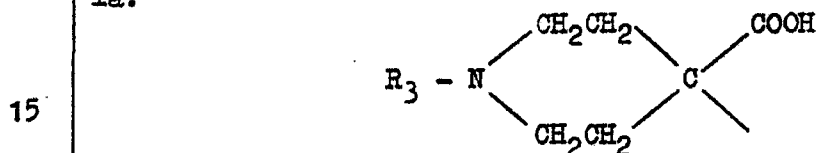
30 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 y 5, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (V), en la que R_1'' significa un resto de fórmulas:



donde R_3' significa benzoilo o fenilhidroximetilo y R_2'' significa un resto R_2 , con un dihidruro de metal ligero.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete a descarboxilación un compuesto de fórmula general (V), en la que R_1'' significa un resto de fórmula:



y R_2'' significa un resto R_2 .

20 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de una mezcla de compuestos de fórmulas generales (VI) y (VII), donde X_4 significa un grupo hidroxilado reactivo, sobre la que se hace actuar un trihalogenuro de aluminio.

25 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmulas generales (VIII) y (IX), donde R_0 significa un resto R_1 , X_5 significa un grupo $-MgHal$, R_0' significa un resto R_2 , X_6 significa un grupo Hal y Hal significa cloro, bromo o yodo, y se trabaja en presencia de un halogenuro de cobre monovalente.

30 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se detiene el procedimiento en cual

5
quiere etapa o porque se parte de un producto intermedio obtenible en cualquier etapa y se efectúan los pasos restantes o se emplea un producto de partida en forma de una sal y/o de un racemato o bien antípodas o en particular se forman bajo las condiciones de la reacción.

10
11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula general I, en la que R_1 tiene los significados dados en la reivindicación 1, Ph significa p-fenileno monosustituido en caso dado 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 bencilo, en forma libre o en forma de sal.

15
12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula general I, en la que R_1 es 1-bencil-piperidil-(4), Ph significa p-fenileno monosustituido por alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono o halógeno con un número atómico de hasta 17 o insustituido y R_2 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono en forma libre o en forma de sal.

20
13ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se obtiene 1-bencil-4-(p-stilfenil)-piridina o su hidrocioruro.

25
14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se obtiene 1-bencil-4-(2,4-dimetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

30
15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se obtiene 1-bencil-4-(p-metilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

16ª.- Procedimiento para la obtención de derivados alifáticos de 4-(fenil)-piperidina sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 19 ENE. 1979

CIBA-GEIGY. AG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y CAÑAS
p. p. Firmador J. Suarez Diaz

