



PATENTE DE INVENCION

Case 100-3283/I.
3700/RA/HW

389986

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>K</u>

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
BENZOILFENILPIPERIDINA.

=====

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

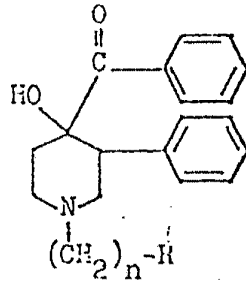
=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar derivados de benzoilfenilpiperidina, de fórmula I,

BAD ORIGINAL



389986



I

en donde n es un número entero de 1 a 4, y

R es un grupo $-CO-R_1$,

en donde R_1 es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono, amino, alquilamino, dialquil-

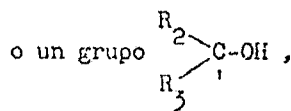
amino, fenilo, cloro-fenilo, bromo-

fenilo, fluoro-fenilo, alquil-fenilo

en donde el radical alquilo es de 1 a 4

átomos de carbono, metoxi-fenilo o

metiltio-fenilo,



en donde cada una de R_2 y R_3 es hidrógeno o

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y sales de adición de ácido de los mismos.

15

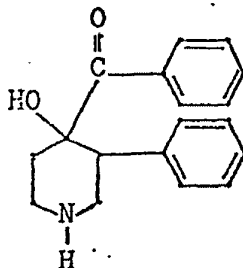
Además, de acuerdo con la invención se obtiene un compuesto

de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se

reacciona el compuesto de fórmula II,

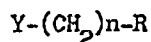


389986



II

con un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

en donde n y R tienen los significados arriba indicados,
e Y es el radical ácido de un éster reactivo,

en presencia de un agente ligador de ácidos.

5 El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse en forma de una base libre o como sal de adición de ácido de la misma.

En la procedimiento de la invención se prefiere usar un compuesto de fórmula IIIa en donde el radical Y es halógeno o un radical de ácido alquil- o aril-sulfónico, tal como el radical de ácido metano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, o una amida dialquílica (inferior) de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como dimetilformamida. La

10

15 reacción se efectúa preferentemente a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción y bajo

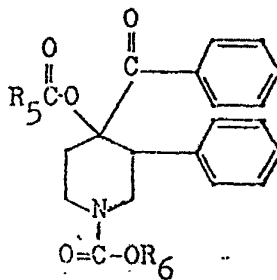


389986

condiciones adecuadas tiene una duración de aprox. 1 a 25 horas. Son ejemplos de agentes ligadores de ácido adecuados: los carbonatos de metal alcalino tal como el carbonato de sodio o de potasio, o las bases orgánicas terciarias tal como la trietilamina.

5 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden seguirse elaborando y purificarse de acuerdo con métodos conocidos.

El compuesto de fórmula II puede producirse, por ejemplo, hidrolizando un compuesto de fórmula IV,



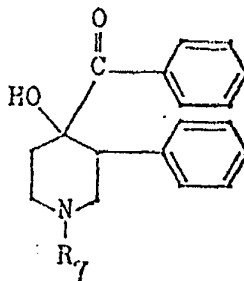
IV

en donde R_5 y R_6 son alquilo inferior, preferentemente metilo o etilo,

10

en un medio ácido o alcalino.

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse, por ejemplo, acilando un compuesto de fórmula V,



V

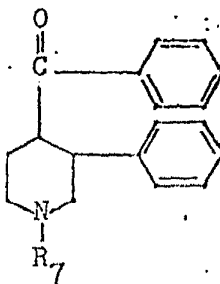
en donde, R_7 es metilo o bencilo,



389986

y reaccionando a continuación con un éster del ácido clorofórmico, preferentemente éster etílico del ácido clorofórmico.

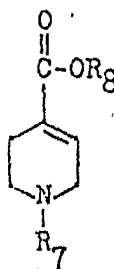
Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse, por ejemplo, clorando o bromando un compuesto de fórmula VI,



VI

5 en donde R_7 tiene el significado arriba indicado, en la posición 4 del anillo piperidínico, mediante reacción con cloro o bromo, reaccionando el producto de la reacción resultante con un alcoholato de metal alcalino y seguidamente tratando la mezcla de la reacción con un ácido.

10 Los compuestos de fórmula VI pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula VII,



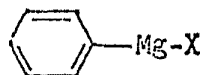
VII

en donde R_7 tiene el significado arriba indicado, y R_8 es alquilo inferior,



con un compuesto de Grignard de fórmula VIII,

389986



VIII

en donde X es cloro, bromo o yodo,
e hidrolizando el producto de la reacción resultante.

En cuanto no se describa particularmente la producción de
5 los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de
acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los proce-
dimientos aquí descritos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de
ácido, farmacológicamente tolerables, exhiben propiedades farmaco-
10 dinámicas interesantes, mientras que su toxicidad es baja y, por lo
tanto, su uso está indicado como medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de
ácido tolerables de los mismos exhiben propiedades hipolipémicas,
particularmente hipocolesterémicas, demostradas al determinarse el
15 contenido lípido total mediante una modificación del método de
Zöllner y Kirsch [Z. ges. exp. Med. 135, 545 (1962)] y al determinarse
el nivel de colessterina mediante una modificación del método de
Levine y Zak [Clin. Chim. Acta 10, 381 (1964)]. Por consiguiente, el
uso de los compuestos está indicado en la profilaxis o tratamiento de
20 la arterioesclerosis.

Para el uso arriba indicado la dosificación que se emplee
variará naturalmente dependiendo del compuesto usado, el modo de



389986

aplicación y la condición que se va a tratar. La dosificación diaria
indicada fluctúa entre aprox. 30 y 300 mg, aplicados convenientemente
en dosis divididas 2 a 3 veces por día en formas de dosis únicas
que contienen desde aprox. 10 hasta 150 mg de un compuesto de fórmula
5 I o una sal tolerable del mismo, en asociación con un diluyente o
soporte farmacéutico, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de
sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales sales
poseen el mismo orden de actividad como las bases libres y se prepa-
10 ran fácilmente en la forma convencional. Tales formas de sal,
adecuadas, incluyen las sales de ácido mineral tales como el
clorhidrato, bromhidrato y sulfato, y las sales de ácido orgánico
tales como el fumarato, maleato, tartrato, metano-, etano- y
benceno-sulfonato, citrato y malato.

15 La invención también proporciona una composición farma-
céutica que comprende como agente activo un compuesto de fórmula I
o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, del
mismo, en asociación con un diluyente o soporte farmacéuticamente
aceptable.

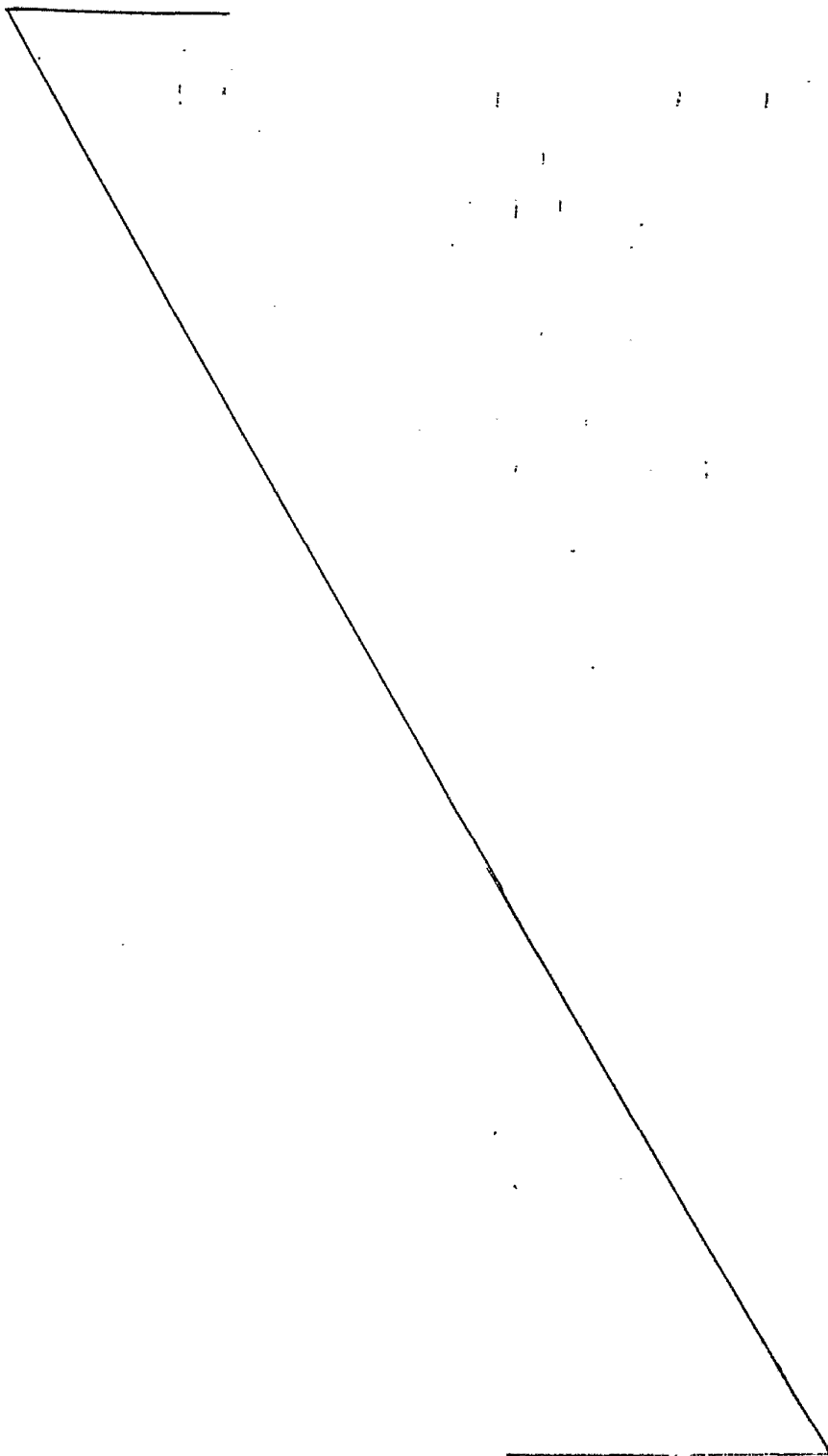
20 Los compuestos de fórmula I que contienen grupos metilo
en el radical R son particularmente interesantes, y especialmente la
(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acetona.



1973 100-3283/I

389986

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.





389986

EJEMPLO 1: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-
2-metil-2-propanol

Una solución de 7,75 g de 1-cloro-2-hidroxi-2-metil-
propano en 50 cc de dimetilformamida se añade por gotas a 60° a una
5 suspensión de 20,0 g de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina y
10,8 g de carbonato de potasio en 100 cc de dimetilformamida. La
mezcla de la reacción se agita a 80° durante 18 horas y a con-
tinuación se vierte sobre una solución helada de 100 g de carbonato
de potasio en 1000 cc de agua. La mezcla de la reacción se extrae
10 repetidamente con cloruro de metileno, los extractos se secan sobre
sulfato de magnesio y el disolvente se separa mediante evaporación
a presión reducida. El residuo de la evaporación se disuelve en
100 cc de isopropanol y a la solución se le añade la cantidad
calculada de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. El pro-
15 ducto cristalino resultante se recrystaliza de etanol, con lo cual
se obtiene 3-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-metil-2-
propanol puro con un P.F. de 130-134°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

a) 4-Benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina.

20 10,1 g de magnesio se cubren con una capa de 20 cc de
tetrahidrofurano absoluto y se añaden unos cuantos cristales de
yodo y 0,5 cc de bromuro de etileno. Luego se añade por gotas una
solución de 65,0 g de bromobenceno en 80 cc de tetrahidrofurano
absoluto, de tal modo que prosiga la reacción. La mezcla de la re-
25 acción se hierve luego al reflujo durante 2 horas, se enfría hasta



19700-3283/I

389986

5° y se añade a esta temperatura en el transcurso de 15 a 20 minutos una solución de 30,0 g de éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-1-metilisonicotínico en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se calienta hasta ebullición durante 30 minutos, se enfría hasta 10° y se vierte dentro de una solución de 60 g de cloruro de amonio en 400 cc de agua helada mientras se agita bien. La suspensión acuosa resultante se extrae varias veces con cloruro de metileno y el extracto se sacude con solución de ácido clorhídrico 2 normal. Las soluciones ácidas se alcalinizan con una solución concentrada de sosa cáustica mientras se enfría, se extraen con cloruro de metileno, y los extractos se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se destila en un alto vacío, con lo cual destila primero el éster etílico del ácido 1-metil-3-fenil-isonipicotínico con un P.E. de 100-110°/0,05 mm de Hg, como fracción preliminar, y luego destila la 4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina a aprox. 165-180°/0,05 mm de Hg. La adición de bromuro de hidrógeno a la base libre proporciona bromhidrato de 4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina con un P.F. de 243-244° (descomp.).

20 b) 4-Benzoil-4-bromo-1-metil-3-fenilpiperidina.

147 g de bromo se añaden a 100° en el transcurso de 5 horas a una solución de 165,7 g de bromhidrato de 4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina en 1700 cc de ácido acético glacial, después de lo cual se agita la mezcla de la reacción a la misma temperatura durante 1 hora más. La mezcla de la reacción se deja



389986

reposar a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se concentra mediante evaporación a presión reducida a 60° y al residuo se le añade acetona. Después de dejar cristalizar en un refrigerador, se obtiene el bromhidrato de 4-benzoil-4-bromo-1-metil-3-fenil-
5 piperidina puro con un P.F. de 163-164° (ligera descomp.).

c) 4-Benzoil-4-hidroxi-1-metil-3-fenilpiperidina.

148,4 g de bromhidrato de 4-benzoil-4-bromo-1-metil-3-fenilpiperidina se añaden en porciones, mientras se enfría con hielo, a una solución de 23,3 g de sodio en 700 cc de metanol. La
10 mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas, y a continuación se le añade por gotas ácido clorhídrico concentrado hasta que se obtiene una reacción ácida al rojo Congo. La mezcla se agita durante 15 minutos más y luego se separa el metanol mediante evaporación a presión reducida a 60°. Al residuo se le añade
15 una solución de carbonato de potasio al 20 %, después de lo cual se extrae repetidamente con cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante evaporación a presión reducida hasta que comienza la cristalización. La mezcla de la reacción se deja reposar en un re-
20 frigerador durante la noche, después de lo cual se obtiene 4-benzoil-4-hidroxi-1-metil-3-fenilpiperidina pura con un P.F. de 167-169°.

d) 4-Acetoxi-4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina.

197,4 g de 4-benzoil-4-hidroxi-1-metil-3-fenilpiperidina
25 se disuelven a 90° en 2000 cc de anhídrido acético y la solución se



1973

100-3283/I

389986

calienta lentamente hasta 160°. La mezcla de la reacción se enfría hasta aprox. 100°, y el exceso de anhídrido acético se separa mediante destilación en un vacío de bomba de agua. El residuo viscoso resultante se recoge en cloroformo y se sacude con solución diluida de hidróxido de sodio, fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida, y el residuo resultante se recristaliza una vez de aprox. 2000 cc de etanol. Se obtiene la 4-acetoxi-4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina pura con un P.F. de 158-159°.

10 e) Ester etílico del ácido 4-acetoxi-4-benzoil-3-fenilpiperidin-carboxílico.

392 cc de éster etílico del ácido clorofórmico se añaden a una solución de 206,7 g de 4-acetoxi-4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina en 2000 cc de benceno absoluto, y la mezcla de la reacción se calienta hasta ebullición con agitación durante 16 horas. La mezcla de la reacción se extrae a continuación 3 veces con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Después de cristalizar el residuo de benceno, se obtiene el éster etílico del ácido 4-acetoxi-4-benzoil-3-fenilpiperidin-carboxílico puro con un P.F. de 125-126°.

20 f) 4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina.

216,1 g de éster etílico del ácido 4-acetoxi-4-benzoil-3-fenilpiperidin-carboxílico se suspenden en una mezcla de 1500 cc de ácido clorhídrico concentrado y 500 cc de agua, y la suspensión se calienta hasta ebullición con agitación durante 72 horas. El



producto resultante después del enfriamiento de la mezcla de la reacción se separa mediante filtración y se recrystaliza 1 vez de etanol, con lo cual se obtiene el clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina puro con un P.F. de 236-237°.

5 EJEMPLO 2: (4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acetona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con cloroacetona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 1 hora y media a 60°. El bromhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 201-203° (descomp., de isopropanol/etanol).

10

EJEMPLO 3: 2-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acetofenona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 2-cloroacetofenona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción después de la adición por gotas 1 hora y media a 60°. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 226-227° (de metanol).

15

EJEMPLO 4: 4-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-butanona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 4-cloro-2-butanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El bromhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 167-169° (de etanol).

20

EJEMPLO 5: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) propiofenona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 3-bromopropiofenona de acuerdo con el procedimiento descrito en el



389986

Ejemplo 1. El bromhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 182-184° (de etanol).

EJEMPLO 6: 4-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-p-fluorobutirofenona.

5 Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 4-cloro-p-fluorobutirofenona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se efectúa la elaboración posterior disolviendo el compuesto del título bruto junto con la cantidad calculada de ácido fumárico en etanol. La mezcla de la reacción se
10 concentra nuevamente mediante evaporación y el residuo se recristaliza de acetona. Con fines de mayor purificación el hidrogenfumarato resultante se recristaliza nuevamente una vez de metanol/éter y una vez de etanol. El hidrogenfumarato del compuesto del título tiene un P.F. de 130°.

15 EJEMPLO 7: 5-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-metil-3-pentanona.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 5-cloro-2-metilpentanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 8 horas a 60°. El
20 clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 193-195° (de etanol).

EJEMPLO 8: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) propanol.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 3-cloropropanol de acuerdo con el procedimiento



1973-3283/I

389986

descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 20 horas a 60°. El compuesto del título tiene un P.F. de 122-124° (de benceno/éter de petróleo).

EJEMPLO 9: 4-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) butanol.

5 Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 4-clorobutanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 20 horas a 60°. El bromhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 145-147° (de etanol/éter).

10 EJEMPLO 10: 5-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-pentanona.

15 Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 5-cloro-2-pentanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 167-168° (de isopropanol).

EJEMPLO 11: 6-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-hexanona.

20 Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 6-cloro-2-hexanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 127-134° (de agua).

EJEMPLO 12: 4-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2,2-dimetil-3-butanona.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-



1973

100-3283/1

389986

fenilpiperidina con 4-cloro-2,2-dimetil-3-butanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El hidrogenfumarato del compuesto del título tiene un P.F. de 179-182° (de isopropanol).

5 EJEMPLO 13: Ester metílico del ácido 2-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acético.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con éster metílico del ácido cloroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de
10 reacción 15 horas a 100°. El fumarato del compuesto del título tiene un P.F. de 84-90° (de acetona/éter).

EJEMPLO 14: Ester etílico del ácido 4-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) butírico.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con éster etílico del ácido 4-clorobutírico de
15 acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El hidrogenfumarato del compuesto del título tiene un P.F. de 142-144° (de acetona/éter).

EJEMPLO 15: Acido 4-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) butírico.

20 Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con ácido 4-clorobutírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El compuesto del título tiene un P.F. de 216-222° (de metanol/agua).



EJEMPLO 16: Acido 2-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acético.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con ácido cloroacético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 5 100°. El compuesto del título tiene un P.F. de 218-221° (de metanol/agua):

EJEMPLO 17: 2-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) acetamida.

Se reacciona clorhidrato de 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con cloroacetamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Período de reacción 15 horas a 100°. El compuesto del título tiene un P.F. de 182-185° (de metanol).

EJEMPLO 18: 5-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2,2-dimetil-3-pentanona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 15 5-cloro-2,2-dimetil-3-pentanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El bromhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 187-188,5° (de etanol).

EJEMPLO 19: 5-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-3-pentanona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 20 5-cloro-3-pentanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 185-187° (descomp., de etanol).

EJEMPLO 20: 6-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-metil-4-hexanona.



389986

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 6-cloro-2-metil-4-hexanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 162-164° (ligera descomp., de etanol).

5 EJEMPLO 21: Ester etílico del ácido 3-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) propiónico.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con éster etílico del ácido 3-cloropropiónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El clorhidrato del compuesto del
10 título tiene un P.F. de 205-206° (de etanol).

EJEMPLO 22: Acido 3-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) propiónico.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con ácido 3-cloropropiónico de acuerdo con el procedimiento descrito en
15 el Ejemplo 1. El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 178-179,5° (de agua).

EJEMPLO 23: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-N-metil-propionamida.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con
20 N-metilamida del ácido 3-cloropropiónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 193-196° (de metanol).

EJEMPLO 24: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-N,N-dietil-propionamida.

25 Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina

389986



con N,N-dietilamida del ácido 3-cloropropiónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El monohidrato del clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 110-115° (de agua).

5 EJEMPLO 25: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-2-propanol.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 3-cloro-2-propanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 134,5-135,5° (de etanol).

10 EJEMPLO 26: 2-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino) etanol.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 2-cloroetanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 113-114,5° (de isopropanol/éter).

15 EJEMPLO 27: 4-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-3-butanol.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 4-cloro-3-butanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 129-130° (de benceno/éter de petróleo).

20 EJEMPLO 28: 3-(4-Benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-p-metoxi-propiofenona.

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina con 3-cloro-p-metoxi-propiofenona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El bromhidrato del compuesto del título



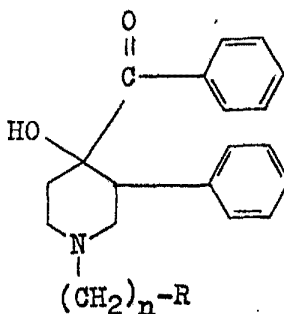
EJEMPLO 33: 3-(4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidino)-
m-metil-propiofenona

Se reacciona 4-benzoil-4-hidroxi-3-fenilpiperidina
con 3-cloro-m-metil-propiofenona de acuerdo con el procedi-
5 miento descrito en el Ejemplo 1. El bromhidrato del compues-
to del título tiene un P.F. de 163-164° (de etanol/éter).

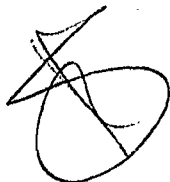
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
10 constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a cuatro solicitudes de patente presen-
tadas en Suiza con los nos. y fechas: 5.167/70 de 8 de abril
15 de 1.970; 5.168/70 de 8 de abril de 1.970; 5.169/70 de 8 de
abril de 1.970 y 17.939/70 de 4 de diciembre de 1.970, aco-
giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-
venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
esencia del referido invento por lo que se solicita Patente
20 de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOILFENILPIPERIDINA;
caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de
benzoilfenilpiperidina, de fórmula I,

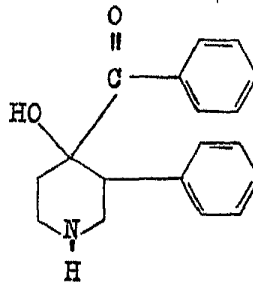


I



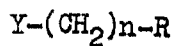


en donde n es un número entero de 1 a 4, y R es un grupo
 -CO-R₁, en donde R₁ es hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquil-
 amino, dialquilamino, fenilo, cloro-fenilo, bromofenilo,
 5 fluoro-fenilo, alquil-fenilo en donde el radical alquilo es
 de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-fenilo o metiltio-fenilo,
 o un grupo $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ C-OH \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$, en donde cada una de R₂ y R₃, inde-
 pendentemente, es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, caracterizado porque se hace reaccionar el compues-
 10 to de fórmula II,



II

con un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

en donde n y R tienen los significados arriba indicados, e
 15 Y es el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de
 un agente ligador de ácidos.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados
 de benzoylpiperidina, tal y como queda sustancialmente des-
 crito en la presente Memoria.

100-3283/I



- 23 - 389986

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ A.G.

- 1 AGO. 1973

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

Pr. p. Firmado: L. Geste Fernández