

410731 210731

memoria descriptiva

Fe-25-9-75

Int. Cl. E07D//A61K

CLASE DE
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

Richardson - Merrell Inc.
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

New York 10017 (EE.UU.)
122 East 42nd Street.

OBJETO

"Procedimiento para la preparación de derivados de alfa-aril-4-piperidino alcohol sustituidos".

INVENTORES:

1.- Albert Anthony Carr y D. Clyde Richard Kinsolving.
ambos de nacionalidad de EE.UU.

PRIORIDAD :

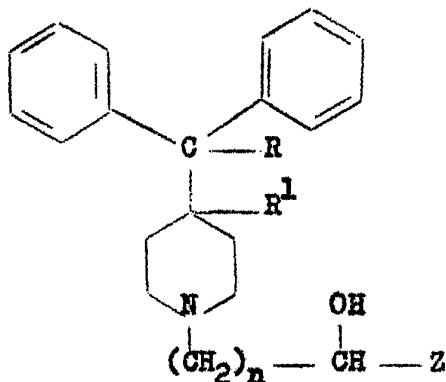
Solicitud Patente EE.UU. Serial nº 221.821 del 28 de -
Enero de 1972.

**POOR
QUALITY**

410731

- 2 -

1 Son representados compuestos novedosos como agen-
tes antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores por
la siguiente fórmula:



15 en donde R representa hidrógeno o hidroxilo; R^1 representa
hidrógeno o R y R^1 tomados juntos forman un segundo enlace
entre los átomos de carbono que llevan R y R^1 ; n es un
20 entero positivo de desde 1 a 3; X representa tienilo, fenilo
o fenilo sustituido, en donde los substituyentes en el
anillo de fenilo pueden estar unidos a las posiciones --
orto, meta o para del anillo de fenilo y son selecciona-
dos de, halógeno, una cadena de alquilo inferior recta o
ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi-
inferior desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo de 1
25 alquilamino inferior, o un grupo heterocíclico mono-
cíclico saturado tal como pirrolidino, piperidino, -
morfolino, o N-alquilpiperazino inferior, las sales de
adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los isó-
30 meros ópticos individuales de los compuestos de la fór-

1

mula anterior son también incluidos como una parte de esta invención.

5

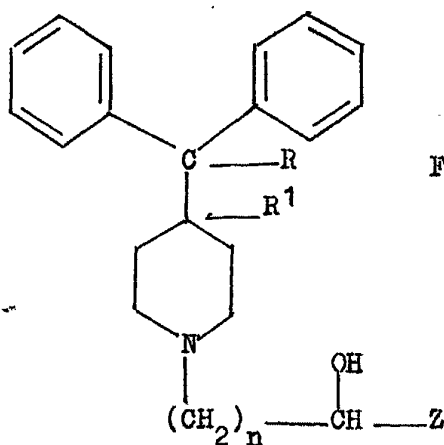
10

Esta invención se refiere a derivados novedosos de piperidina substituídos, más particularmente esta invención se refiere a derivados de alfa-aril-4-piperidino-alcanol substituídos, los cuales son útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y bronco dilatadores y a métodos para la obtención y usos de los mismos.

15

Los derivados de piperidina substituídos novedosos de esta invención útiles como agentes antialérgicos, antihistamínicos y broncodilatadores son representados por la fórmula:

20



Fórmula I

25

30

en donde R representa hidrógeno o hidroxilo, R¹ representa hidrógeno ó R y R¹ tomados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R

410731

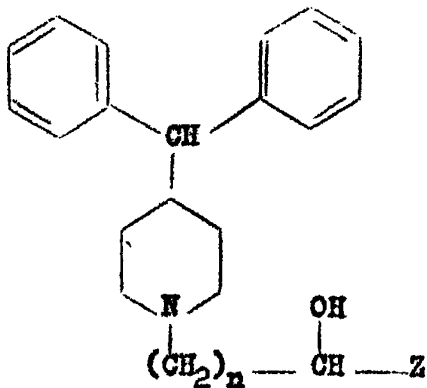
- 4 -

1 y R¹; n es un entero positivo de desde 1 a 3; Z repre--
senta tienilo, fenilo, o fenilo substituído en donde --
los substituyentes en el anillo de fenilo substituído -
son seleccionados de un átomo de halógeno, tal como clo
5 ro, fluor, bromo o yodo, una cadena de alquilo inferior
recta o rafiada de desde 1 a 4 átomos de carbono, un -
grupo alcoxi inferior de desde 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo dialquilamino inferior, o un grupo heterocíclico,
10 co, monocíclico saturado tal como pirrolidino, piperidino,
morfolino o N-alquilpiperazino inferior y pueden estar
unidos en posiciones orto, meta o para del anillo -
de fenilo. Son incluidas en el alcance de esta inven--
15 ción las sales de adición de ácido farmacéuticamente --
aceptables y los isómeros ópticos individuales de los -
compuestos de la fórmula I.

20 Descripción detallada de la Invención.

Se puede ver que a partir de la fórmula anterior
I, que los compuestos de esta invención pueden ser de-
rivados de 4-difenilmetilpiperidina como se representa
por la siguiente fórmula II, derivados de 4-(alfa-hidro
25 xi-alfa-fenilbencilo) piridina como están representados
por la siguiente fórmula III, o derivados de 4-difenil-
metilenopiperidina como están representados por la si--
30 guiente fórmula IV.

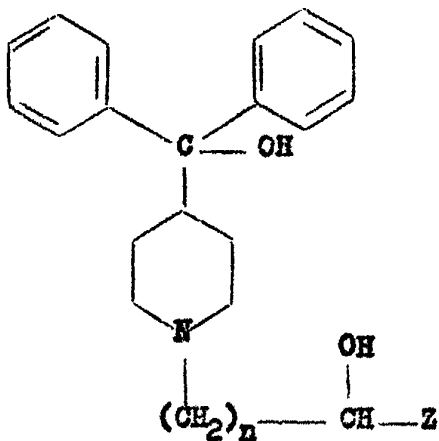
1



5

Fórmula II

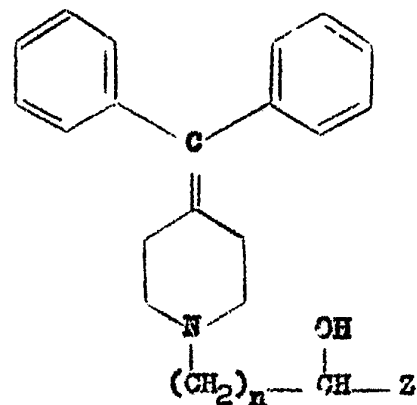
10



15

Fórmula III

20



Fórmula IV

En las fórmulas anteriores II, III y IV, n y Z tienen los mismos significados mencionados anteriormente.

25

30

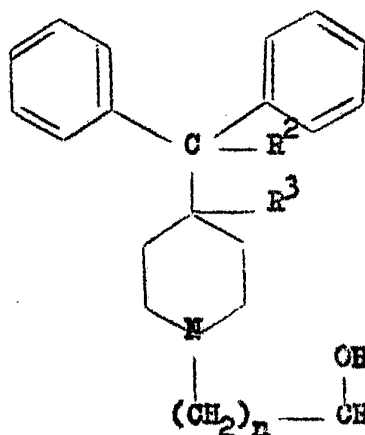
El término alquilo inferior como se usa en la descripción de los compuestos de esta invención significa una cadena de alquilo recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de los grupos de alquilo inferior que pueden ser representados en los compuestos de las fórmulas I a IV como un sustituyente de alquilo inferior recto o ramificado o en el sustituyente de alquilamina inferior, o en el sustituyente N-alquilpiperazina inferior en Z, cuando Z re-

410731

- 6 -

1 presenta un fenilo substituído, se pueden mencionar me-
 5 tilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo
 y tert-butilo.

Los compuestos preferidos de esta invención son
 5 aquellos de las fórmulas generales III y IV, en donde n
 y Z tienen el significado definido anteriormente, y pue-
 10 de ser representado por la siguiente fórmula V. Estos -
 compuestos tienen propiedades superiores antihistamíni-
 cas, antialérgicas y son broncodilatadores. Estos com-
 15 puestos además carecen de efectos depresores y estimu-
 lantes del sistema nervioso central, por lo tanto son -
 particularmente útiles como agentes antihistamínicos, -
 antialérgicos y como broncodilatadores.



Fórmula V

25 En la fórmula anterior V, R² representa hidróxilo, y R³
 30 representa hidrógeno, o R² y R³ tomados juntos forman
 un segundo enlace entre los átomos de carbono que lle-
 van R² y R³, n es un entero positivo de desde 1 a 3; y
 Z representa tienilo, fenilo o fenilo substituído, en

1 donde los substituyentes en el fenilo substituido pue-
den estar unidos en las posiciones orto, meta o para -
del anillo de fenilo, y son seleccionados de un átomo
de halógeno, tal como, cloro, flúor, bromo, una cadena
5 de alquilo inferior recta o ramificada de desde 1 a 4
átomos de carbono, un grupo dialquilamino inferior o un
grupo heterocíclico monocíclico saturado tal como pirro-
lidino, piperidino, morfolino o N-alquilpiperazino infe-
10 rior.

Los compuestos más preferidos de esta invención -
son aquellos de la fórmula general V, en donde n es -
igual a 3.

15 Esta invención también incluye las sales de adi-
ción de ácido farmacéuticamente aceptables de los com-
puestos del conjunto de cuatro fórmulas, los isómeros -
ópticos y sales de los mismos, las sales de adición de
20 ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de
esta invención son aquellas de cualquier ácido orgánico
o inorgánico adecuados. Son por ejemplo ácidos inorgáni-
cos adecuados, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fos-
25 fórico y los similares. Los ácidos orgánicos adecuados
incluyen, ácidos carboxílicos tales como por ejemplo --
acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, maló-
nico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico,-
30 ascórbico, maleico, hidroximálico, dihidroximálico, -

410731

- 8 -

1 benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxiben-
zoico, antránilico, cinámico, salicílico, 4-aminosalicí-
lico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, mandélico y
5 los similares; ácidos sulfónicos tales como por ejemplo,
metanosulfónico, etanosulfónico, betahidroxietanosulfó-
nico y los similares.

Como ejemplos ilustrativos de los compuestos de esta invención, se pueden mencionar, por ejemplo:

10 alfa-(p-fluorofenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo-1-
piperidinabutanol, 4-(difenilmetilo)-alfa-(p-fluorofeni-
lo)-1-piperidinabutanol, 4-(difenilmetileno)-alfa-(p-eto-
xifenilo)-1-piperidinapropanol, 4-(alfa-hidroxi-alfa-fe-
15 nilbencilo)-alfa-(p-morfolinofenilo)-1-piperidinabutanol,
alfa-(p-tert-butilfenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilben-
cilo)-1-piperidinabutanol, 4-(difenilfetileno)-alfa-(2-
tienilo)-1-piperidinabutanol, 4-difenilmetileno)-alfa--
20 (p-fluorofenilo)-1-piperidinabutanol, 4-(difenilmetile--
no)-alfa-(p-metoxifenilo)-1-piperidinabutanol, 4-(dife--
nilmetileno)-alfa-(p-dimetilaminofenilo)-1-piperidinapro-
panol, 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-fenilo-1-
25 piperidinaetanol, 4-(difenilmetilo)-alfa-(p-isopropilofe-
nilo)-1-piperidinabutanol.

Los compuestos novedosos de esta invención son úti-
30 les como agentes antihistamínicos, antialérgicos y bron-
codilatadores y pueden administrarse solos o con vehícu-

1 los farmacéuticamente aceptables y pueden estar en forma sólida o líquida, tal como por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados oralmente y parenteralmente, por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, o intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal o por
10 aplicación a las membranas mucosas, tales como las de la nariz, garganta y tubos bronquiales, por ejemplo en un rocío de aerosol conteniendo pequeñas partículas de un compuesto de esta invención en forma de rocío o polvo seco.

15 La cantidad del compuesto novedoso administrado es variable. Dependiendo del paciente y de la forma de la administración, la cantidad del compuesto novedoso administrado puede variar en un amplio rango para proveer en una dosis unitaria de desde aproximadamente
20 0.01 a 20 mg por kilogramo del peso del cuerpo del paciente por dosis para alcanzar los efectos deseados. antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores pueden ser obtenidos mediante el consumo de una forma de una dosis unitaria, tal como por ejemplo, una tableta que contiene de 1 a 50 mg de un compuesto novedoso de
25 esta invención, tomada de 1 a 4 veces al día.
30

410731

- 10 -

1 Las formas de dosis unitaria sólidas pueden ser del ti-
po convencional. Así la forma sólida puede ser una cáps-
5 5 ula del tipo de gelatina común que contiene el compues-
to novedoso de esta invención y un vehículo, por ejem-
plo, un lubricante y rellenos inertes, tal como lac-
tosa, sucrosa, almidón, de maíz y los semejantes. En otra
10 modalidad los compuestos novedosos son tableteados con
bases para tabletas convencionales tal como, lactosa, -
sucrosa, almidón de maíz, y los similares en combinación
con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o ge-
latina, agentes desintegrantes tales como almidón de --
15 maíz, almidón de papa, o ácido algínico y un lubricante
tal como ácido esteárico, o estearato de magnesio.

Los compuestos novedosos pueden ser también admi-
nistrados como dosis inyectables, mediante solución o -
20 suspensión de los compuestos en un diluyente fisiológi-
camente aceptables, con un portador farmacéutico, el --
cual puede ser un líquido estéril, tal como agua y acei-
tes, con o sin la adición de un surfactante y otros ad-
25 yuvantes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de los -
aceites pueden ser mencionados aquellos de origen del -
petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, ---
aceite de cacahuete, aceite de soya, aceite mineral y -
30 los similares. En general son preferidos agua, salina, -
dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados -

1 glicoles, tales como propilenglicol, o polietilenglicol, vehiculos líquidos particularmente para las soluciones inyectables.

5 Para usar los compuestos novedosos en aerosoles en solución o en suspensión pueden ser envasados en recipientes de aerosol bajo presión con un propulsor gaseoso o licuado, por ejemplo diclorodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano, etc., con los adyuvantes usuales tales como co-disolventes y agentes humectantes, como pueda ser necesario o deseable. Los compuestos pueden también ser administrados en una forma 10 no presionada tal como en un nebulizador o atomizador.

15

Para ilustrar la utilidad de los compuestos de esta invención, la siguiente tabulación indica la cantidad de ciertos compuestos representativos de esta invención, requeridos para reducir el 50% de ronchas inducidas por inyecciones intradérmicas de 1 de histamina en cerdos de guinea. Cada compuesto es administrado oralmente 1 hora antes de la inyección de la histamina.

20

25

<u>Ej. N°.</u>	<u>Compuesto.</u>	<u>ED₅₀ mg/kg</u>
1	alfa-(p-tert-Butilfenilo)-4-(alfa hidroxi-alfa-fenilbencilo-1-piperidinabutanol	1.6
2	4-(Difenilmetileno)-alfa-(p-fluo	

30

410731

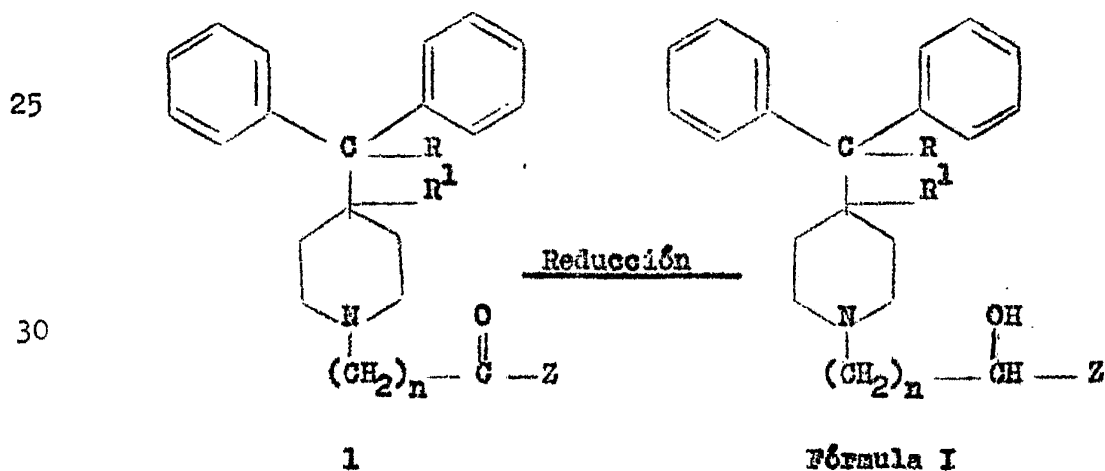
- 12 -

1	rofenilo)-2-piperidinabutanol.	3.8
3	4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo) alfa-(p-fluorofenilo)-1-piperidi- nabutanol.	7.5
5	4 4-alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo) -alfa-(2-tienilo-1-piperidinabuta nol)	9.7

16 Las cantidades mínimas de los compuestos de los ejemplos 1, 3 y 4 requeridas oralmente para prevenir -- espasmos bron-quiales inducidos y muerte en el cerdo - de guinea es respectivamente 1.0, 2.0 y 4.0 miligramos por kilogramo del peso del puerco.

10.5 Los números de los ejemplos de los compuestos- anteriores corresponden a los números de los ejemplos de los compuestos empleados para ilustrar específicaz- mente la invención.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser pre- parados mediante reducción de los correspondientes aril- 4-piperidinoalquil cetona substituidos como se ilustra - a continuación.



410731

- 13 -

1 En la reacción anterior R, R¹, n y Z tienen los significados definidos en la fórmula I.

5 Pueden ser empleados agentes reductores preferidos tales como, borohidruro de sodio, en la reacción anterior usando un disolvente de alcohol inferior tal como, metanol, alcohol isopropílico, tert-butanol y los similares. La reacción se lleva a cabo a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente y el tiempo de reacción varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 8 horas. Pueden también ser usados otros hidruros como agentes reductores, tales como hidruro y diborano de aluminio y litio, en un disolvente apropiado tal como éter de dietilo.

15 Esta reacción puede también ser ejecutada mediante reducción catalítica usando catalizadores de níquel Raney, paladio, platino o rodio en disolventes de alcoholes inferiores, ácido acético, o sus mezclas acuosas, o mediante isopropóxido de aluminio en isopropanol.

20 Las aril piperidinoalquil cetona substituidas, - como se representan por el compuesto I, pueden ser preparadas mediante una reacción de alquilación de un derivado apropiado de piperidina substituido con un derivado de omega-haloalquil aril cetona en un disolvente-

25

30

410731

- 14 -

1
alcohólico o de hidrocarburo en la presencia de una
base como se menciona en la solicitud copendiente Se-
rie N°. (Referencia del apoderado N°. 697-M) presenta
5 da concurrentemente adjunta e incorporando referencias
de la misma.

Los compuestos de esta invención son también pre-
parados por la alquilación de un derivado de 4-dife-
nilmetilenopiperidina, 4-difenilmetilpiperidina, o al-
10 fa, alfa-difenil-4-piperidinametanol con un derivado -
alfa-aril-omega-haloalcanol, en un disolvente alcohó-
lico o de un hidrocarburo en la presencia de una base
de aproximadamente 24 a 72 horas, a una temperatura -
15 que varía de aproximadamente 70°C a la temperatura de
reflujo del disolvente. Los siguientes ejemplos son --
ilustrativos de la invención.

20 EJEMPLO 1.

alfa-(p-tert-butilfenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenil-
bencilo-1-piperidinabutanol.

Se adicionaron a 60 g (0.12 mol) de clorhidrato -
25 de 4-tert-butilo-4- $\left[4-(\text{alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo})\right]$
piperidino/ butorifenona disuelta en 1200 ml de metanol,
hidróxido de potasio metanólico hasta que la solución -
fue básica. La solución se enfrió en un baño de hielo -
30 con agitación y 5 gramos (0.13 mol) de borohidruro de
sodio se adicionaron moderadamente.

1 La mezcla se agitó una media hora más, dejándose ca-
lentar a la temperatura ambiente, luego se calentó -
5 en un baño de vapor durante media hora. El disolven-
te se eliminó a presión reducida y el residuo restan-
te se lavó con agua y se recristalizó desde acetona
para dar el producto deseado, P. de F. 146.5 - 148.5°
C.

10 El compuesto del título puede también ser prepa-
rado por reducción a una presión de 2 atmósferas de
hidrógeno en la presencia de un catalizador de rodio
15 en carbón durante aproximadamente 3 horas, el derivado
correspondiente de butirofenona se disolvió en metanol.
Después de la reacción de reducción el catalizador se
eliminó por filtración y el material restante se con-
centró a un sólido el cual se purificó mediante re-
20 cristalización para dar el producto deseado.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 4-(difenilmetileno)-alfa-(p-fluoro
25 fenilo) -1-piperidinabutanol

Se adicionaron a 12 g (0.029 mol) de 4'-fluor-4-
(4-difenilmetilenopiperidino)butirofenona disuelta en
1000 ml de alcohol isopropílico, 1 g (0.027 Mol) de -
borohidruro de sodio. La mezcla se dejó reposar durante
30 45 minutos, después de lo cual se calentó a ebullición
El disolvente se eliminó y el residuo restante se tri-

410731

- 16 -

1 turó con agua, luego con éter de petróleo y se fil-
tró. El residuo se recrystalizó desde éter-petróleo-
éter para dar 4-(difenilmetileno)-alfa-(p-clorofeni-
5 lo)-1-piperidinabutanol, el cual subsecuentemente se
convirtió a la sal de clorhidrato, P. de F. 193- 194°
C.

EJEMPLO 3

10 4-alfa-hidroxi-fenilbencilo)-alfa-(p-fluorofeni-
lo)-1-piperidinabutanol).

15 Se adicionaron a 43.15 g (0.1 mol) de 4'-fluor-
4- [4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo) piperidino] bu
tirofenona en 3 litros de metanol, moderadamente a la
temperatura ambiente 3.78 g (0.1 mol) de borohidruro
de sodio. La mezcla se dejó reposar a la temperatura -
ambiente durante 1 hora, después de lo cual el disol-
20 vente se eliminó a presión reducida, mientras la mez-
cla se calentaba en un baño de vapor. El residuo res-
tante se disolvió en éter-agua y se separó. La capa -
etérea se lavó con agua, se secó sobre sulfato de mag-
nesio anhidro y se filtró. El éter se evaporó y se adi-
25 cionó éter de petróleo. Se formó un precipitado, el --
cual se recrystalizó desde éter para dar el producto -
deseado, P. de F. 114.5 - 116.5° C.

30 EJEMPLO 4

4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-(2-tienilo)-1-
piperidinabutanol.

410731

- 17 -

1

Se agregaron a 15.1 g (0.3 mol) de clorhidrato de 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino] -1-(2-tienilo)butan-1-ona disuelto en 600 ml de metanol, hidróxido de potasio alcohólico hasta que la solución se hizo básica. A esta solución se le adicionó 4 g (0.11 mol) de borohidruro de sodio moderadamente y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El disolvente se eliminó en un baño de vapor y se adicionó 150 ml de agua al residuo restante, el cual luego se solidificó. El sólido se filtró y se lavó con agua y se recristalizó desde acetona y hexano para dar el producto deseado. P. de F. 134 - 136° C.

5

10

15

EJEMPLO 5

alfa-(p-bromofenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabutanol.

20

A una solución de 23 g (0.044 m-l) de clorhidrato de 4'-bromo-4 $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo) piperidino] butirofenona en 900 ml de metanol, el cual previamente se había tratado con un exceso de hidróxido de potasio alcohólico frío a 0°C, se adicionó 4 g (0.11 mol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 15 minutos manteniendo la temperatura de la reacción a 0°C y luego se calentó ligeramente a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y se adicionó agua. Se formó un aceite el cual se extrajo en tolueno, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El

25

30

410731

- 18 -

1 filtrado se concentró a un volumen de 100 ml y des-
pués se le adicionó 250 ml de petróleo-éster de 75-90°
y el material se dejó enfriar. El precipitado resultan-
5 te se recristalizó desde éster, éster de petróleo de 75-
90° y acetona para dar el producto deseado, P. de F.
134 - 137°C.

EJEMPLO 6

10 Clorhidrato de alfa-p-bromofenil)-4-(difenilmetileno)-
1-piperidinabutanol.

Se adicionaron a 7.3 g (0.019 mol) de clorhidrato
de 4'-bromo-4-(4-difenilmetileno)butirofenona disuelto
15 en 1500 ml de metanol, hidróxido de potasio, hasta que
la solución se hizo básica, después de lo cual se adi-
cionó 2 g. (0.053 mol) de borohidruro de sodio. La mez-
cla se dejó reposar 3 horas, después el metanol se eli-
minó bajo presión reducida por calentamiento. Se adi-
20 cionó agua al residuo y el sólido resultante se reco-
gió por filtración y se disolvió en éster. La solución
etérea se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
25 filtró. El filtrado se trató con HCl étereo y el preci-
pitado resultante se recristalizó desde metanol-acetato
de etilo para dar el producto deseado. P. de F. 215-217°C.

EJEMPLO 7

30 4-difenilmetil)-alfa-fenil-1-piperidinabutanol

410731

- 19 -

1

Una mezcla de 39.75 g (0.1 mol) de 4-(4-difenilmetilpiperidino)butirofenona, 3 litros de alcohol isopropílico 500 ml de metanol y 8 g (0.21 mol) de borohidruro de sodio se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 63 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida después de lo cual se le adicionó 1 litro de agua. El sólido resultante se filtró y se recrystalizó desde petróleo-éter para dar el producto deseado, P. de F. 122.5 - 124°C.

5

10

EJEMPLO 8

4-(difenilmetilo)-alfa-(p-fluorofenil)-1-piperidinabutanol.

15

A una mezcla de 45.2 g (0.1 mol) de clorhidrato de 4'-fluor-4-(4-difenilmetilpiperidino)butirofenona, 2500 ml de alcohol isopropílico caliente y 5.6 g de hidróxido de potasio se adicionó 4 g (0.105 mol) de borohidruro de sodio. La mezcla se dejó reposar ½ hora después de lo cual otros 4 g (0.105 mol) de borohidruro de sodio se adicionaron. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora, luego se calentó a ebullición. El disolvente se eliminó bajo vacío y se adicionó agua al residuo sólido. El sólido se recogió en un filtro, se lavó con agua se recrystalizó desde éter de petróleo de 75 - 90°C, para dar el producto deseado, P. de F. 129 - 131°C.

20

25

30

410731

- 20 -

1 Similarmente, por el procedimiento del Ejemplo 1, sola-
 mente substituyendo por el clorhidrato de 4'-tert-bu-
 5 til-4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/
 butirofenona, una cantidad apropiada de uno de los -
 materiales de partida enunciados en la siguiente Ta-
 bla I, los respectivos productos enunciados en la Ta-
 bla I, son obtenidos.

TABLA I

Ejem. No.	Material de Partida.	Producto
9	Clorhidrato de 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfapfenilbencilo)piperidino/butirofenona, P. de F. 193.5-195 ^o C.	4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-fenil-1-piperidinabutanol.
10	Clorhidrato de 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/4'-metilbutirofenona, P. de F. 236-237 ^o C.	4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-(p-metilfenil)-1-piperidinabutanol.
11	Clorhidrato de 4'-fluor-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/butirofenona P. de F. 171-174 ^o C.	alfa-(p-fluorofenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-piperidinabutanol

15 Similarmente, por el procedimiento del Ejemplo 2, solamente
 substituyendo por la 4'-fluor-4-(4-difenilmetileno)piperidino)
 butirofenona, una cantidad apropiada de uno de los materiales
 25 enunciados en la Tabla II, los productos respectivos enuncia-
 dos en la Tabla II son obtenidos.

30

410731

- 21 -

TABLA II

<u>Ejem. No.</u>	<u>Material de Partida</u>	<u>Producto</u>
12	4'-Fluor-3- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/ propiofenona, P. de F. 250°C.	alfa-(p-fluorofenil 4-(alfa-hidroxi-alfa- -fenilbencilo-1-pipe- ridinapropanol.
13	4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fe- nilbencilo)piperidino/ $\sqrt{4}$ -4'- (piperidinobutirfenona P. de F. 137.5- 139°C.	4-(alfa-hidroxi-alfa fenilbencilo)-alfa- (p-piperidinofenilo)- 1-piperidinabutanol.

EJEMPLO 14

Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura es como sigue:

(a)	alfa-(p- <u>tert</u> -butilfenilo)-4-(alfa- hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperi- dinabutanol.	20 mg.
(b)	Talco	5 mg.
(c)	Lactosa.	100 mg.

La formulación se prepara haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclarlos bien. El polvo después es envasado en cápsulas de gelatina dura a un peso neto de 115 mg por cápsula.

EJEMPLO 15

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

(a)	alfa-(p- <u>tert</u> -butilfenilo)-4-(alfa- hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-pipe- ridinabutanol.	5 mg.
(b)	Almidón	43 mg.
(c)	Lactosa.	60 mg.

410731

- 22 -

1 (d) estearato de magnesio 2 mg.

La granulaci3n obtenida en mezclado con la lactosa con
el compuesto (a) y parte del almid3n y granulado con -
5 pasta de almid3n se sec3, se tamiz3 y se mezcl3 con --
el estearato de magnesio. La mezcla se comprimi3 en -
tabletas que pesaban 110 mg cada una.

EJEMPLO 16

10 Una composici3n ilustrativa para una soluci3n
de aerosol es la siguiente:

	<u>Peso por ciento</u>
15 (a) 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenil- bencilo)-alfa-(p-fluorofenil)- l-piperidinabutanol	5.0
(b) etanol	35.0
(c) diclorodifluorometano	60.0

Los materiales (a), (b) y (c) son envasados en reci-
20 pientes de acero inoxidable de 15 ml equipados con -
una v3lvula dosificadora dise1ada para medir 0.2 gra-
mos por dosis, un equivalente de 10 mg del compuesto
novedoso (a).

25 EJEMPLO 17

Una composici3n ilustrativa para una suspensi3n para
aerosol es como sigue:

	<u>Peso Por ciento</u>
30 (a) 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilben- cilo)-alfa-(2-tienilo)-l-pipe- ridinabutanol (tama1o de la par- tícula < 10 μ)	20.0

1

Peso por ciento

(b) Triolato de sorbitán	0.5
(c) Diclorodifluorometano.	39.75
(d) Diclorodifluoroetano.	39.75

5

Los materiales (a) -(d) son envasados en recipientes de acero inoxidable de 15 ml equipados con una válvula dosificadora diseñada para medir 50 mg por dosis, - un equivalente de 10 mg del compuesto novedoso (a) -

10

EJEMPLO 18

Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable es la siguiente ampollita de 1 ml para una inyección intramuscular.

15

Peso por ciento

(a) Alfa-(p-tert-butilfenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabutanol- (tamaño de la partícula < 10 μ)	100
(b) polivinilpirrolidona (p. M. 25000)	0.5
(c) Lecitina	0.25
(d) Agua para hacer la inyección.	100.0

20

Los materiales (a) - (d) son mezclados, homogenizados y envasados en ampollitas de 1 ml cada una sellada y metidas en autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampollita contiene 10 mg. por ml del compuesto novedoso (a).

25

EJEMPLO 19

alfa-(p-dimetilaminofenil)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenil

30

410731

- 24 -

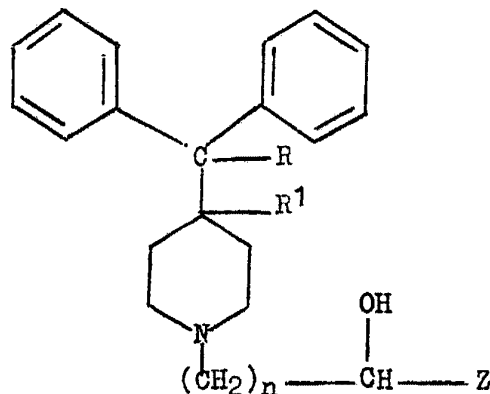
1 bencilo)-1-piperidinabutanol.

5 A 3 g. (0.0065 mol) de 4'-dimetilamino-4- α -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino γ butiروفenona en aproximadamente 250 ml de metanol se adicionó en porciones moderadas substituyendo por la 4'-tert-butil-4- α -alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino γ butiروفenona, una cantidad apropiada de 4'-fluor-2- α -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino γ acetofenona y empleado borohidruro de potasio en lugar de borohidruro de sodio, se obtuvo el compuesto del título, P. de F. 168 - 170°C.

15 N O T A .

La presente patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

20 1.- Procedimiento para la preparación de derivados alfa-aril-4-piperidino alcohol sustituidos, especialmente de un compuesto seleccionado de una base de la fórmula:

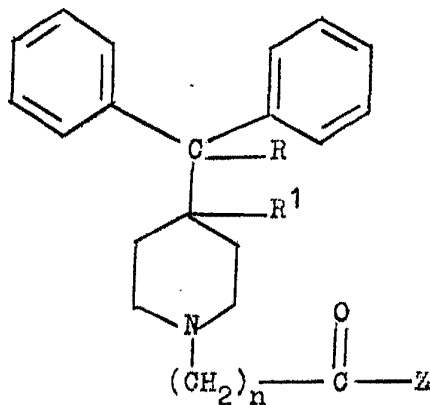


en donde R es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno o hidroxilo; R¹ es hidrógeno, o R y R¹ tomados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que

Handwritten signature

1
 5
 10
 15
 20
 25
 30

llevan R y R¹- n es un entero positivo de desde 1 a 3, y Z es seleccionado del grupo que consiste de tienilo, fenilo o fenilo sustituido en donde los substituyentes en el fenilo sustituido pueden estar unidos en posiciones orto, meta o para del anillo de fenilo sustituido y son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, una cadena de alquilo inferior recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino inferior o un anillo heterocíclico, monocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste de pirrolidino, piperidino, morfolino o N-alquilpiperazino inferior, a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar en un disolvente adecuado un aril piperidinoalquil cetona 4-substituida de la fórmula:



en donde R, y R¹, n y z tienen los significados definidos anteriormente con un agente reductor de cetona durante 0.5 a 8 horas a una temperatura de desde 0^oC. a la temperatura de reflujo del disolvente.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidrógeno.

Re

410731

- 26 -

- 1 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a 3.
- 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(difenilmetilo)
- 5 -alfa-fenil-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(difenilmetilo)
- 10 -alfa-(p-fluorofenil)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R es hidroxilo.
- 7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado porque n es igual a 3.
- 15 8.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-fluorofenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-tert-butilfenil)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 10.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-(2-tienilo)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente acepta-

pej

1 ble del mismo.

11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-bromofenil)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-(p-metoxifenilo)-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-alfa-(p-dimetilaminofenilo)-1-piperidinabutanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

14.- Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado porque n es igual a 1.

15.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-fluorofenil)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenil-bencilo)-1-piperidinaetanol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

16.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R y R¹ tomadas juntas forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R y R¹.

17.- Procedimiento, según la reivindicación 16, caracterizado porque n es igual a 3.

pe

410731

- 28 -

1
18.- Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-bromofeni-
lo)-4-(difenilmetileno)-1-piperidinabutanol o una sal _
de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del _ _
5 mismo.

10
19.- Procedimiento, según la reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto es alfa-(p-fluorofeni-
lo)-4-(difenilmetileno)-2-piperidinabutanol o una sal _ _
de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20.- "Procedimiento para la preparación de deri-
vados de alfa-aril-4-piperidino alcanol substituídos".

25
Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, la cual consta de veintiocho hojas
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de Enero de 1973.

20
CARLOS ROEB
F. F.

25
Fdel: Francisco del Pezo

30

Re,