



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	445.775	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		4-3-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
27489/1975	5-3-75	Japón
138836/1975	18-11-75	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 2-HI-DROXI-4-FLUORBUTIROFENONA.

71 SOLICITANTE (S)
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 15. Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON

72 INVENTOR (ES)
Kikuo Sasajima Keichi Ono Hisao Yamamoto.

73 TITULAR (ES)

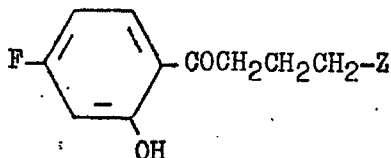
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

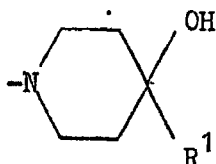
Los compuestos de butirofenona presentan excelente actividad psicotr6pica y est1n representados por la f6rmula:

5



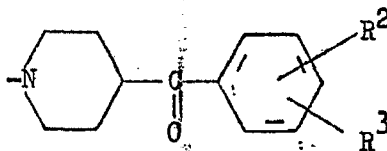
donde Z es un grupo de una de las f6rmulas:

10



(donde R¹ es un grupo bencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenilo o un grupo 3,4-diclorofenilo);

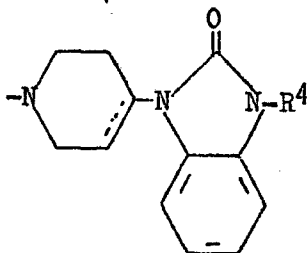
15



20

(donde R² y R³ son cada uno de ellos un 1tomo de hidr6geno, un 1tomo de hal6geno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior);

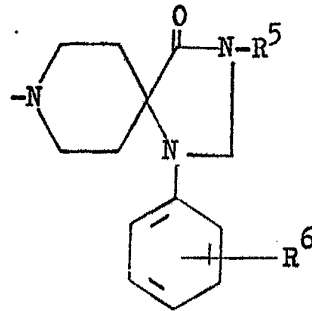
25



30

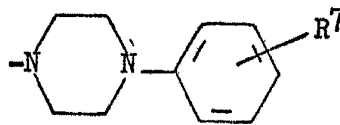
1 (donde la línea de puntos indica la presencia opcional de un
enlace sencillo adicional y R^4 es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo inferior);

5



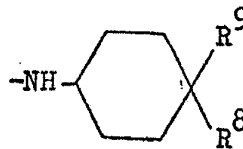
10

(donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo infe-
rior y R^6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno);



15

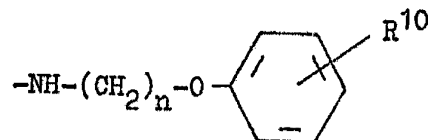
(donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi infe-
rior);



20

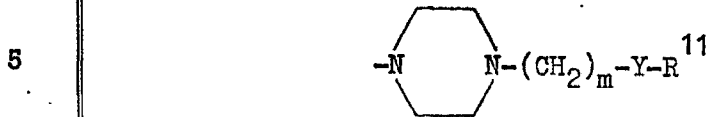
(donde R^8 y R^9 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo opcionalmente
sustituído con un sustituyente seleccionado entre el grupo
formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior);

25



30

1 (donde R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior, un grupo alcoxi inferior o un grupo trifluormetilo y
n es un número entero de 1 a 4);



(donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o
dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por
10 halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetilo,
Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbo-
nilo o un grupo de una de las fórmulas: $\overset{|}{-N-R^{12}}$ y $\overset{|}{-C-R^{12}}$
OH

15 donde R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por haló-
geno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetilo) y
m es un número entero de 1 a 4);



y



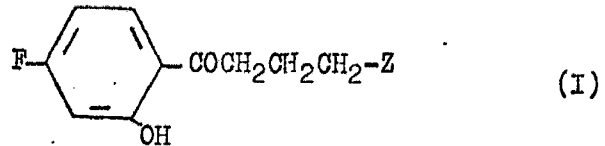
COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de bu-
tirofenona con actividad depresora del sistema nervioso cen-
tral, a una composición farmacéutica que las contiene y a
30 un procedimiento para su producción.

1

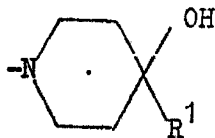
Los nuevos compuestos de butirofenona pueden ser representados por la fórmula:

5



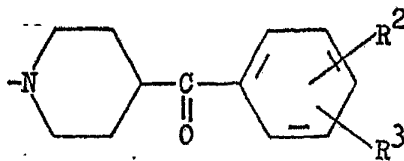
donde Z es un grupo de una de las fórmulas:

10



(donde R¹ es un grupo bencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenilo o un grupo 3,4-diclorofenilo);

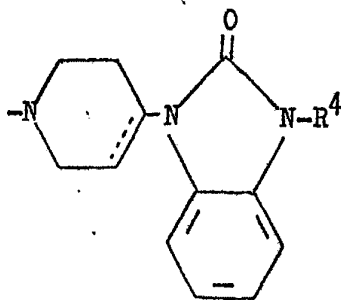
15



20

(donde R² y R³ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior);

25

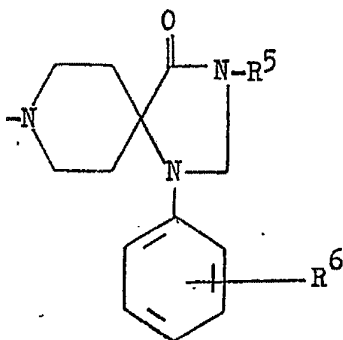


30

(donde la línea de puntos indica la presencia opcional de un enlace sencillo adicional y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un

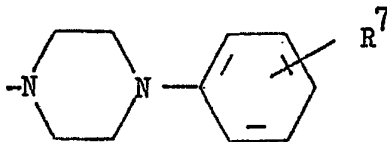
1 grupo alquilo inferior);

5



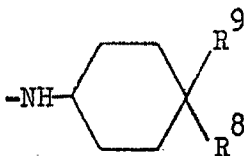
10

(donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R^6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno);



15

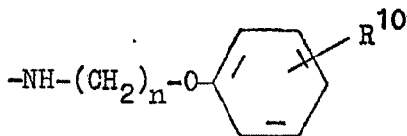
(donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior);



20

(donde R^8 y R^9 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior);

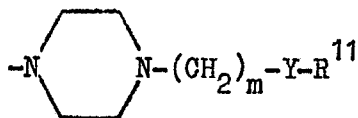
25



30

(donde R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo trifluormetilo y n es un número entero de 1 a 4);

1



5

(donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetil-

10

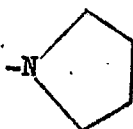
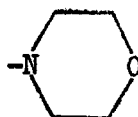
lo, Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo carbonilo o un grupo de una de las fórmulas: $\begin{matrix} | \\ -N-R^{12} \end{matrix}$ y $\begin{matrix} | \\ -C-R^{12} \\ | \\ OH \end{matrix}$

15

(donde R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetil-

20

y



25

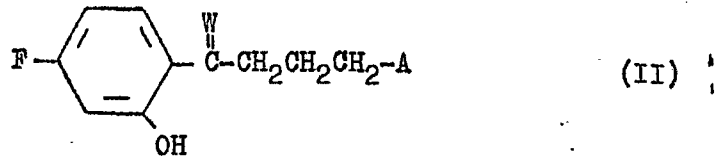
En los significados definidos anteriormente, "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" contienen de uno a unos cuatro átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Son ejemplos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

30

El término "halógeno" incluye fluor, cloro, bromo y yodo.

1 Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar nuevos compuestos de butirofenona (I) con actividad depresora sobre el sistema nervioso central. Otro objeto de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene los compuestos de butirofenona (I). Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la producción de los compuestos de butirofenona (I). Estos y otros objetos resultarán evidentes a los expertos en el campo al que pertenece esta invención gracias a las descripciones anteriores y posteriores.

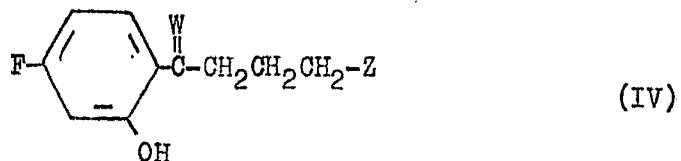
5 De acuerdo con esta invención, los compuestos de butirofenona (I) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



donde A es un átomo de halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo) y -C=W es un grupo carbonilo o un grupo carbonilo protegido (v.g. W es un átomo de oxígeno, un grupo etilendioxi o un grupo etilenditio) con un compuesto de fórmula:



donde Z es el definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula:



30 donde Z y W son los definidos anteriormente, opcionalmente seguido de hidrólisis de este último.

1 El compuesto (II) puede ser preparado por reacción de
m-fluorfenol con un compuesto de fórmula:



5 donde A es el definido anteriormente y B es un átomo de ha-
lógeno o un grupo hidroxilo, opcionalmente seguido de pro-
tección del grupo carbonilo.

10 La reacción de condensación del compuesto (II) con el
compuesto (III) en forma de base libre o de sal se lleva a
cabo habitualmente en un disolvente inerte tal como un hi-
drocarburo aromático (v.g. benceno, tolueno, xileno), una
amida (v.g. dimetilformamida, dimetilacetamida), un éter
(v.g. dioxano, tetrahidrofurano), un alcohol (v.g. etanol,
n-propanol, butanol, alcohol amílico), una alcanona (v.g.
15 acetona, butanona, metil-isobutil-cetona) o dimetilsulfóxido
a una temperatura comprendida entre la ambiente y el punto
de ebullición del disolvente. Preferiblemente, puede utili-
zarse una sustancia básica tal como un carbonato alcalino
(v.g. carbonato sódico, carbonato potásico), un hidrógeno-
carbonato alcalino (v.g. hidrógeno-carbonato sódico, hidró-
20 geno-carbonato potásico), un hidróxido alcalino (v.g. hidró-
xido sódico, hidróxido potásico) o una amina orgánica (v.g.
piridina, trietilamina) como agente aceptor del ácido. Tam-
bién puede utilizarse una pequeña cantidad de un agente ace-
lerante de la reacción tal como yoduro potásico.

25 La hidrólisis puede llevarse a cabo por un procedi-
miento convencional de hidrólisis ácida. Por ejemplo, pue-
de realizarse tratando el compuesto (IV) con una sustancia
ácida tal como un ácido mineral (v.g. ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fosfórico), un ácido orgánico (v.g.
30 ácido oxálico, ácido tartárico) o una resina ácida cambia-

1 dora de ión en agua o un alcohol (v.g. metanol, etanol, propanol), habitualmente en condiciones suaves, v.g. a la temperatura ambiente. Además, puede ser acelerada por elevación de la temperatura.

5 La reacción de m-fluorfenol con el compuesto (V) se lleva a cabo habitualmente en presencia de un ácido de Lewis (v.g. cloruro de aluminio anhidro, cloruro estánnico, trifluoruro de boro) a una temperatura comprendida entre 50 y 250°C, sin disolvente. Además, es posible efectuarla en un
10 disolvente inerte tal como disulfuro de carbono, diclorometano, nitrometano o nitrobenzeno. En la mayoría de los casos, la reacción puede ser acelerada a temperaturas elevadas, preferiblemente de 100 a 200°C.

15 La protección del grupo carbonilo puede realizarse por un procedimiento convencional.

A continuación damos ejemplos específicos de los compuestos de butirofenona (I):

20 γ -(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro{4,5}decan-8-il)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
 γ -{4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)piperidin-1-il}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
 γ -{4-(2-oxo-1-bencimidazolínil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
25 γ -(4-fenilpiperazino)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
 γ -{4-(2-metoxifenil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
 γ -(4-bencil-4-hidroxi piperidino)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
30 γ -{4-(4-clorobencil)-4-hidroxi piperidino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,

- 1 γ -morfolino-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -pirrolidino-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -(4-benzoilpiperidino)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -{4-(4-fluorbenzoil)-piperidino}-2-hidroxi-4-fluorbutiro-
- 5 fenona,
γ -{4-(3-fenoxipropil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluorbutiro-
- fenona,
γ -{4-(2-fenoxietil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -{4-(2-difenilaminoetil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluorbutiro-
- 10 fenona,
γ -{4-(3-feniltiopropil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluorbutiro-
- fenona,
γ -{4-(3,3-difenil-3-hidroxiopropil)piperazino}-2-hidroxi-4-
- fluorbutirofenona,
- 15 γ -{4-(4-fenil-4-hidroxiutil)piperazino}-2-hidroxi-4-fluor-
- butirofenona,
γ -(2-fenoxietilamino)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -{2-(2-metoxifenoxi)etilamino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofe-
- nona,
- 20 γ -{2-(2-etoxifenoxi)etilamino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -ciclohexilamino-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -(4-fenilciclohexilamino)-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
γ -{4-(4-fluorfenil)ciclohexilamino}-2-hidroxi-4-fluorbutiro-
- fenona,
- 25 γ -{4-(3-trifluormetilfenil)-4-hidroxi-piperidino}-2-hidroxi-
- 4-fluorbutirofenona,
γ -{4-(3-trifluormetil-4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidino}-2-
- hidroxi-4-fluorbutirofenona,
- 30 γ -{4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-piperidino}-2-hidroxi-4-
- fluorbutirofenona,

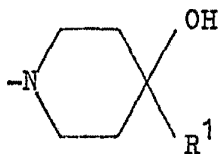
1 γ -{4-(3,4-diclorobencil)-4-hidroxi piperidino} -2-hidroxi-4-
fluorbutirofenona, etc.

5 Estos compuestos de butirofenona (I) en forma de base
libre pueden ser convertidos en sus sales farmacéuticamente
aceptables, tales como sales de adición de ácido o sales de
amonio cuaternario, por tratamiento con ácidos minerales
(v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
ácido fosfórico), ácidos orgánicos (v.g. ácido acético, áci-
do cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido succínico,
10 ácido tartárico, ácido cinámico, ácido ascórbico), haluros
de alquilo, haluros de aralquilo, sulfonatos aromáticos o
similares.

15 Los compuestos de butirofenona (I) en forma de base
libre o de sal presentan diversas propiedades farmacológicas
útiles, por ejemplo actividad depresora del sistema nervioso
central y actividad anti-adrenérgica. Así, son útiles como
drogas anti-psicóticas y anti-hipertensoras. Por ejemplo,
presentan una actividad anti-apomorfínica en ratas superior
a la de la clorpromazina y la γ -{4-(4-clorfenil)-4-hidroxi-
20 piperidino} -2-hidroxi-4-fluorbutirofenona descrita en la
patente belga 753.472.

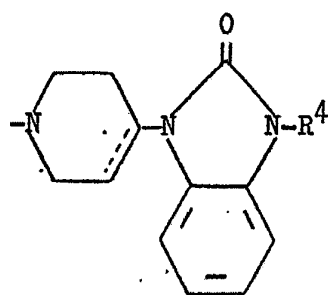
Entre los compuestos de butirofenona (I), aquellos don-
de Z es un grupo de una de las fórmulas:

25



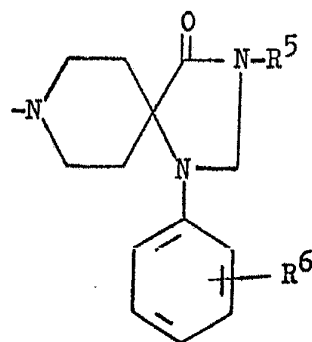
30

1



5

y



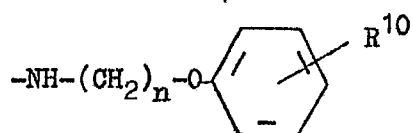
10

15

donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente, presentan unas propiedades anti-psicóticas especialmente excelentes cuando se evalúan en ratas por el ensayo de actividad anti-apomorfina.

Los compuestos de butirofenona (I) donde Z responde a la fórmula:

20



25

donde R^{10} y n son los definidos anteriormente, presentan propiedades terapéuticas bloqueadoras α -adrenérgicas especialmente interesantes como agentes anti-hipertensores.

Todos los compuestos de butirofenona (I) pueden llevarse a una forma adecuada para administración de acuerdo con un método conocido.

30

Para la preparación de composiciones farmacéuticas, pueden mezclarse con vehículos o diluyentes como agua, acei-

1 te de sésamo, fosfato cálcico, almidón, talco, caseína, es-
tearato magnésico, metilcelulosa, poliglicoles, tragacanto
y similares, algunas veces junto con estabilizantes y/o
agentes emulsionantes.

5 La mezcla resultante puede ser transformada en la for-
ma habitual en tabletas, cápsulas, píldoras, ampollas y si-
milares. La dosis oral habitual es de 1-200 mg diarios.

10 Las realizaciones prácticas y preferidas de esta inven-
ción son mostradas ilustrativamente en los siguientes ejem-
plos, que no se dan para limitar el alcance de la invención
a los mismos.

EJEMPLO 1

15 Se calienta a reflujo durante 5,5 horas una mezcla de
53 g de m-fluorfenol, 132 g de cloruro de γ -clorobutirilo
y 270 g de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla resul-
tante se vierte sobre agua de hielo y se extrae con acetato
de etilo. El extracto se lava sucesivamente con solución
acuosa diluída de hidrógeno-carbonato sódico y solución acuo-
sa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico
20 anhidro y se evapora a presión reducida. El aceite residual
se destila para dar γ -cloro-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona,
p.e. 128-131°C/1,1 mm Hg.

EJEMPLO 2

25 Se calienta a reflujo durante 27 horas una mezcla de
10 g de γ -cloro-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona, 6,6 g de
4-(2-ceto-1-bencimidazolínil)piperidina, 2,6 g de hidrógeno-
carbonato sódico, 0,05 g de yoduro potásico y 300 ml de
tolueno. La mezcla resultante se vierte en agua de hielo y
se extrae con cloroformo. El extracto se lava con solución
30 acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato

1 sódico anhidro y se evapora a presión reducida. El aceite
viscoso residual se cromatografía sobre gel de sílice (100-
200 mallas) con acetato de etilo como agente eluyente para
5 dar γ -{4-(2-ceto-1-bencimidazolínil)piperidin-1-il}-2-
hidroxi-4-fluorbutirofenona, p.f. 175-181°C.

EJEMPLO 3

Se calienta a reflujo durante 80 horas una mezcla de
18,75 g de γ -cloro-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona, 5,25 g
de hidrógeno-carbonato sódico, 15 g de 1-fenil-1,3,8-triaza-
10 espiro{4,5}decan-4-ona, 0,02 g de yoduro potásico y 2 li-
tros de tolueno. La mezcla resultante se vierte en agua de
hielo y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava
con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida.
15 El sólido residual se lava con éter dietílico para dar
 γ -(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro{4,5}decan-8-il)-2-hidroxi-
4-fluorbutirofenona, p.f. 215-220°C.

EJEMPLO 4

20 En la forma descrita en los Ejemplos 2 y 3, se obtie-
nen los siguientes compuestos:

hidrocloruro de γ -{4-(3-trifluormetilfenil)-4-hidroxipipe-
ridino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona, p.f. 218-221°C,

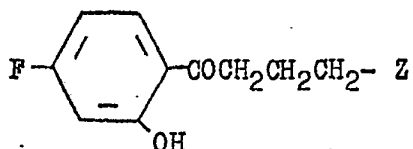
25 hidrocloruro de γ -{4-(3-trifluormetil-4-clorofenil)-4-hi-
droxipiperidino}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona, p.f.
210-211°C,

hidrocloruro de γ -{4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidi-
no}-2-hidroxi-4-fluorbutirofenona, p.f. 202-210°C.

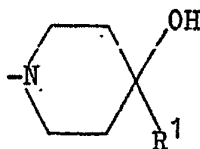
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

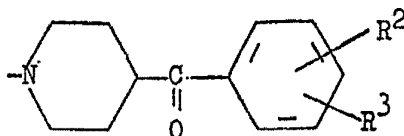
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 2-hidroxi-4-fluorbutirofenona de fórmula:



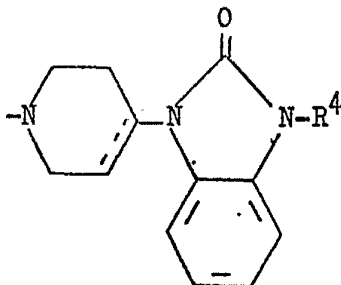
donde Z es un grupo de una de las fórmulas:



(donde R¹ es un grupo bencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenilo o un grupo 3,4-diclorofenilo);

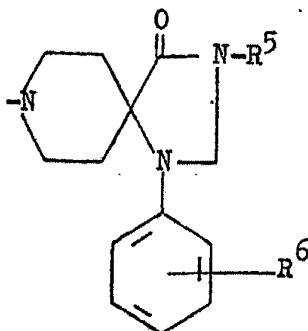


(donde R² y R³ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior);



(donde la línea de puntos indica la presencia opcional de un enlace sencillo adicional y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior);

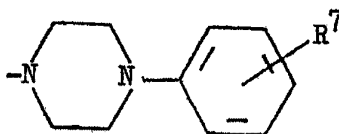
1



5

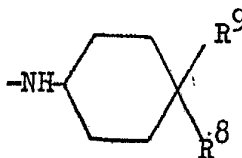
10

(donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R^6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno);



15

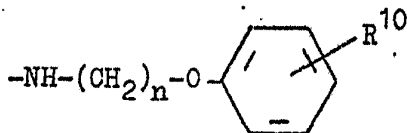
(donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior);



20

(donde R^8 y R^9 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior);

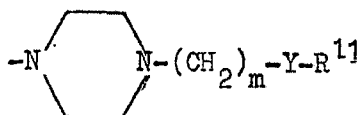
25



30

1 (donde R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior, un grupo alcoxi inferior o un grupo trifluormetilo y
n es un número entero de 1 a 4);

5



10

(donde R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o
dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por
halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormeti-
lo, Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo
carbonilo o un grupo de una de las fórmulas $-N-R^{12}$ y $-C-R^{12}$
OH

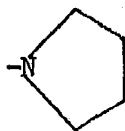
15

(donde R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o
dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por
halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y trifluormetilo
y m es un número entero de 1 a 4);

20



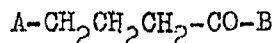
y



25

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles cuyo procedimiento consiste en:

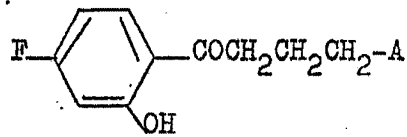
a) hacer reaccionar un compuesto de formula:



30

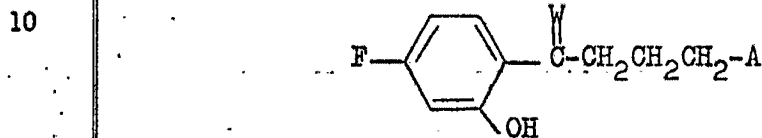
donde A es un átomo de halógeno y B es un átomo de halógeno

1 o un grupo hidroxilo con m-fluorfenol para dar un compues-
to de fórmula:

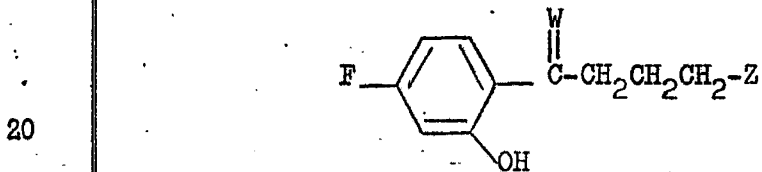


donde A está definido anteriormente, seguido opcionalmente de la protección del grupo carbonilo;

b) hacer reaccionar el compuesto de la etapa anterior de fórmula:

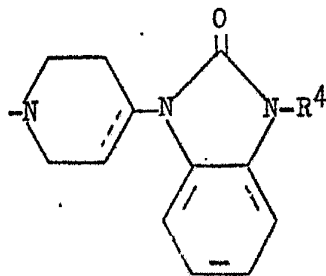


15 donde A es un átomo de halógeno y $\overset{|}{\text{C}}=\text{W}$ es un grupo carboni-
lo o un grupo carbonilo protegido con H-Z donde Z ha sido
definido anteriormente, con un compuesto de fórmula: H-Z
donde Z es el definido anteriormente, para dar un compuesto
de fórmula:



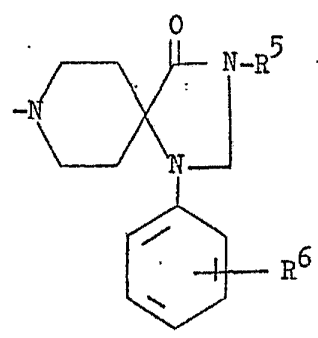
donde W y Z ya han sido definidas, opcionalmente seguido de hidrólisis.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z es un grupo de una de las fórmulas:



1

y

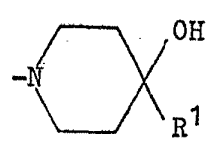


5

donde R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos en la reivindicación 1.

10

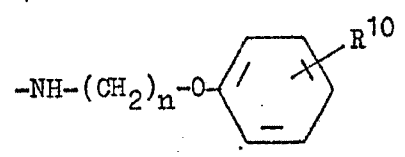
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z responde a la fórmula:



15

donde R¹ es el definido en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z responde a la fórmula:

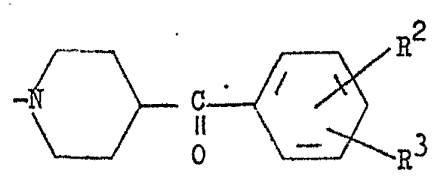


20

donde R¹⁰ y n son cada uno de ellos los definidos en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z responde a la fórmula:

25

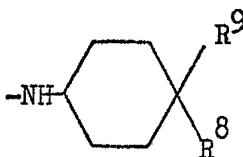


donde R² y R³ son los definidos en la reivindicación 1.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z responde a la fórmula:

30

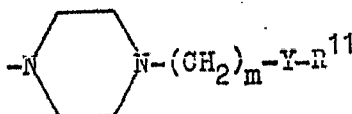
1



donde R⁸ y R⁹ son los definidos en la reivindicación 1.

5

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Z responde a la fórmula:



10

donde Y, R¹¹ y m son cada uno de ellos los definidos en la reivindicación 1.

15

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de $\sqrt{-}$ {4-(3-trifluorometilfenil)-4-hidroxipiperidino} - 2-hidroxi-4-fluorbutirofenona y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

20

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de $\sqrt{-}$ {4-(2-ceto-1-bencimidazolínil) piperidin-1-il} - 2-hidroxi-4-fluorbutirofenona y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 2-HIDROXI-4-FLUORBUTIROFENONA.

30

Handwritten signature or initials.

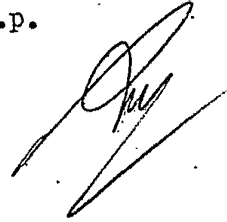
1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas
mecanografiadas.

Madrid, 4 marzo 1.976

5

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

