



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO (21) 446.034	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 12-3-1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 558,511 648,685	(32) FECHA 14-3-1975 13-1-1976	(33) PAIS Estados Unidos " "
--	--------------------------------------	------------------------------------

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

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPE-  
RIDINA.

(71) SOLICITANTE (ES)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Turnhoutsebaan 30, Beerse, BELGICA.

(72) INVENTOR (ES)

PAUL ADRIAAAN JAN JANSSEN, GEORGES HENRI PAUL VAN DAELE CHEMIST. Am  
bos de nacionalidad de Bélgica.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU





1  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

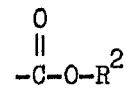
Z es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquiloxi inferior y trifluormetilo;

L es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 3 a unos 10 átomos de carbono, cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aril-1-metiletilo, 2-aril-2-hidroxi-etilo, 2-aril-2-hidroxi-1-metiletilo, 1-(arilcarbonil)etilo, 3-arilpropilo, 2-(arilamino)etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo, 2-{aril(alquil(inferior)carbonil)amino}etilo, 4-fenilciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo y alquenilo inferior; siendo el "arilo" un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alquil(inferior)oxifenilo, (trifluormetil)fenilo, nitrofenilo, aminofenilo, naftalenilo, piridinilo, 2-furanilo, 2-tienilo y 1-metil-1H-pirrol-2-ilo;

X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo;

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquiloxi inferior y cicloalquilo y

R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por (a) un radical carboxilato representado por la fórmula



donde R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquenilo inferior y fenilmetilo;

(b) un radical alcancilo representado por la fórmula



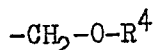
1



donde  $\text{R}^3$  es alquilo inferior y

(c) un radical oximetilo representado por la fórmula

5



donde  $\text{R}^4$  está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, fenilmetilo y alquil(inferior)carbonilo;

con la condición de que

10

i) cuando  $\text{R}^2$  es fenilmetilo o cuando  $\text{R}^4$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilmetilo y alquil(inferior)carbonilo, entonces L está seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo, 2-aril-1-metiletilo, 1-(arilcarboniletíl)-3-arilpropilo, 4-fenilciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo y alqueno inferior y

15

20

ii) cuando  $\text{R}^4$  es hidrógeno, entonces L es distinto de 2-(aril(alquil(inferior)carbonil)amino)etilo.

25

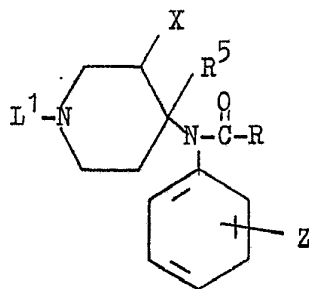
En el sentido utilizado en las definiciones anteriores, el término "alquilo" incluye los radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen de 3 a unos 10 átomos de carbono como, por ejemplo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo y similares; el término "alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, pentilo, hexilo y similares; el término "alqueno inferior" se refiere

30



1 a. un radical alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono como, por  
ejemplo, 2-propen-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 1-metil-2-propen-1-  
ilo, 2-penten-1-ilo y similares; la expresión "cicloalquilo"  
5 se refiere a un radical alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de  
carbono, v.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ci-  
clohexilo y el término "halo" o "halógeno" es genérico de  
los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir,  
flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser represen-  
tados por la estructura



(I-a)

15 donde

R, X y Z son los definidos anteriormente;

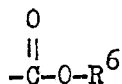
20 L<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo formado por alquilo,  
cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aril-1-metiletilo,  
2-aril-2-hidroxi-etilo, 2-aril-2-hidroxi-1-metiletilo,  
1-(arilcarbonil)etilo, 3-arilpropilo, 2-(arilamino)-  
etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo,  
2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo,  
25 4-fenilciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo y  
alquenilo inferior, donde dicho arilo es distinto de  
aminofenilo y

30 R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado  
por:



1

(a) un radical de fórmula:



5

donde R<sup>6</sup> es alquilo inferior o alqueno inferior;

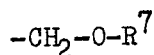
(b) un radical de fórmula



donde R<sup>3</sup> es el definido anteriormente y

10

(c) un radical de fórmula

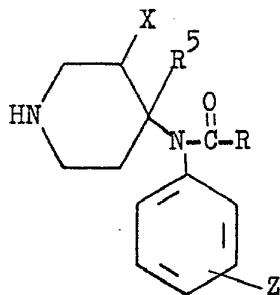


donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

15

pueden ser preparados en general por introducción del sustituyente L<sup>1</sup> sobre el nitrógeno cíclico de un compuesto intermedio de fórmula

20



(II)

25

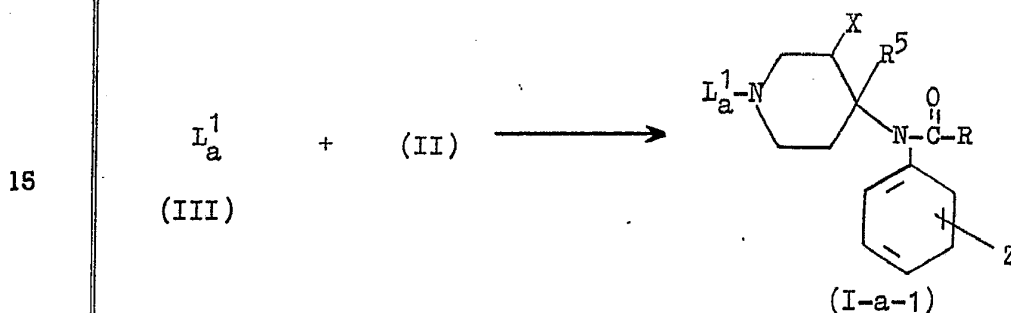
donde R, X, Z y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente, por aplicación de métodos convencionales conocidos en la técnica. De acuerdo con la naturaleza del sustituyente L<sup>1</sup>, pueden utilizarse los siguientes métodos.

30

Cuando L<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aril-1-metiletilo, 1-(arilcarbonil)etilo, 3-arilpropilo, 2-(arilamino)etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo,



1 4-fenilciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo o alquenoilo  
inferior, en cuyo caso dicho  $L^1$  es representado por " $L_a^1$ ",  
la introducción de dicho  $L_a^1$  en el compuesto intermedio (II)  
5 puede realizarse convenientemente por reacción de (II) con  
un éster reactivo apropiado  $L_a^1Y$ , (III), donde Y es un resto  
éster reactivo como, por ejemplo, halógeno, v.g. cloro, bro-  
mo o yodo u otro resto éster reactivo como, por ejemplo,  
metanosulfonilo (mesilo), 4-metilbencenosulfonilo (tosilo)  
y similares. Cuando  $L_a^1$  representa 2,3-dihidro-1H-inden-2-  
10 ilo, se prefiere el uso de metanosulfonato o de 4-metilben-  
cenosulfonato.



20 La reacción de condensación de (II) con (III) se lleva a  
cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte co-  
mo, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, v.g. benceno,  
metilbenceno, dimetilbenceno y similares; un alcohol infe-  
rior, v.g. metanol, etanol, 1-butanol y similares; una ce-  
tona, v.g. 4-metil-2-pentanona y similares; un éter, v.g.  
25 1,4-dioxano, 1,1'-oxi-bis-etano y similares; N,N-dimetil-  
formamida (DMF); nitrobenceno y similares.

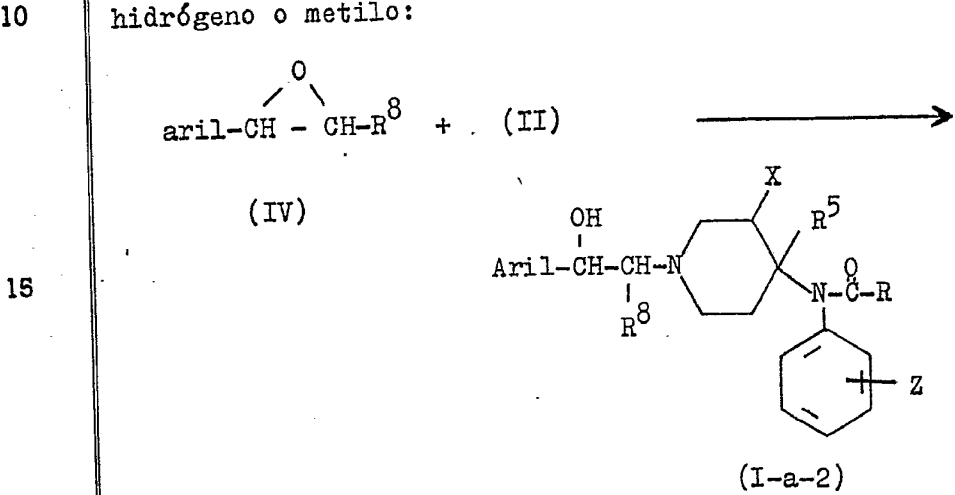
30 La adición de una base apropiada como, por ejemplo, un  
carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino o una  
base orgánica como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina o N-(1-  
metiletil)-2-propanamina, puede ser utilizada para neutra-  
lizar el ácido que se libera en el transcurso de la reac-



*St. ...*

1 ción. En algunas circunstancias, es apropiada la adición de una sal yoduro, preferiblemente un yoduro de metal alcalino. Pueden emplearse temperaturas algo elevadas para aumentar la velocidad de la reacción.

5 Cuando L<sup>1</sup> es un radical 2-aryl-2-hidroxi-1-metiletilo o 2-aryl-2-hidroxi-1-metiletilo, la introducción de dicho sustituyente en el compuesto intermedio (II), para obtener los compuestos (I-a-2), puede ser efectuada convenientemente por reacción de (II) con un oxirano apropiado de fórmula (IV) donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo:



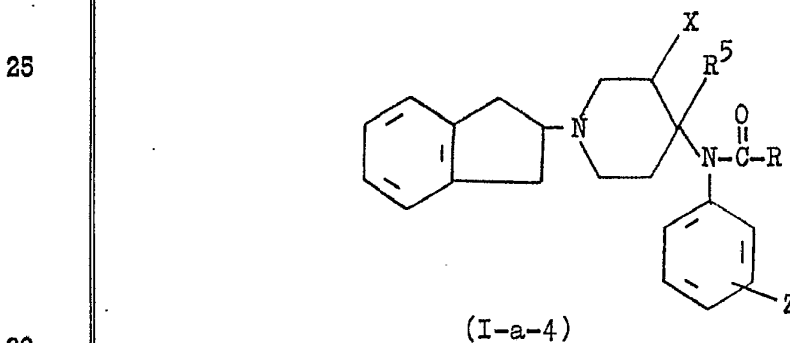
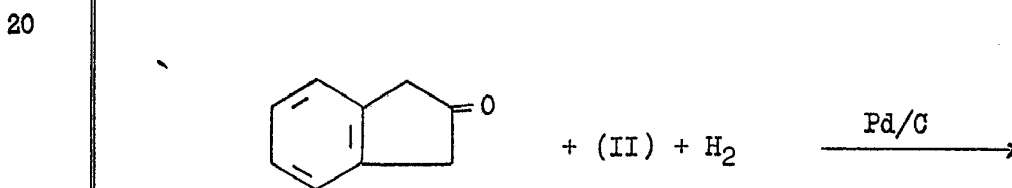
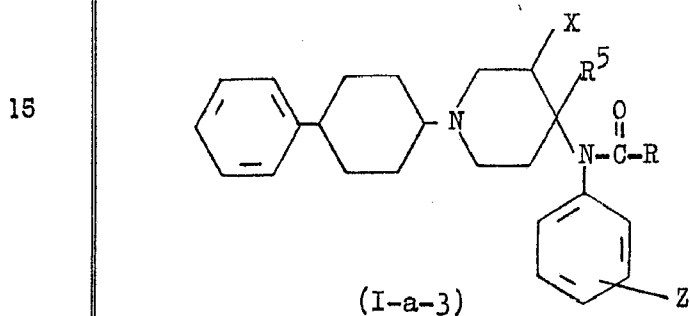
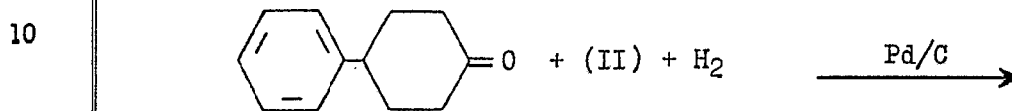
20 La reacción de (II) con (IV) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico apropiado o en ausencia de cualquier disolvente.

25 Los disolventes adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, triclorometano, diclorometano y similares; alcoholes inferiores como metanol, etanol, 2-propanol y alcoholes similares y mezclas de dichos disolventes.

30 Cuando L<sup>1</sup> es un radical 4-fenilciclohexil- o 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, la introducción de dicho L<sup>1</sup> en (II) para



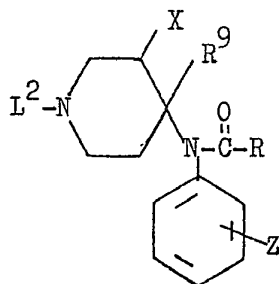
1 obtener respectivamente los compuestos (I-a-3) y (I-a-4),  
puede conseguirse convenientemente haciendo reaccionar res-  
pectivamente 4-fenilciclohexanona o 2,3-dihidro-1H-inden-2-  
5 ona con (II) con hidrogenación catalítica simultánea emplean-  
do un catalizador apropiado como, por ejemplo, paladio en car-  
bón y un disolvente apropiado como, por ejemplo, un alcohol  
inferior, v.g. metanol o etanol.



30



1 . Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representados por la estructura:



(I-b)

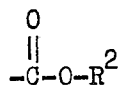
donde

10 R, Z y X son los definidos anteriormente;

$L^2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aryl-1-metiletilo, 1-(arilcarbonil)etilo, 3-arylpropilo, 2-aryl-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aryl-2-(alquil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo, 4-fenilciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo y alquenilo inferior, donde dicho arilo es distinto de aminofenilo y

15  $R^9$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:  
(a) un radical de fórmula

20



donde  $R^2$  es el definido anteriormente;

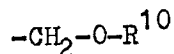
(b) un radical de fórmula

25



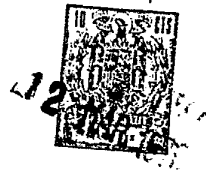
donde  $R^3$  es el definido anteriormente y

(c) un radical de fórmula



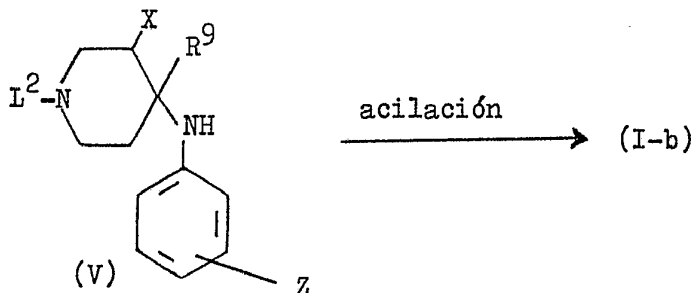
30

donde  $R^{10}$  es un radical alquilo inferior o fenilmetilo,

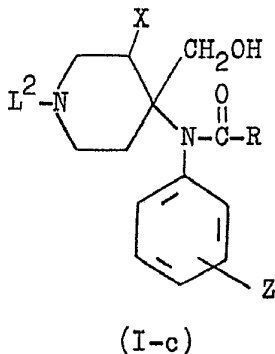


1 pueden ser preparados por acilación de una 4-piperidinamina  
apropiada de fórmula (V). Esta reacción de acilación se lle-  
va a cabo convenientemente por procedimientos conocidos de  
N-acilación, por ejemplo por reacción de (V) con un haluro de  
5 acilo apropiado, R-CO-halógeno, que representa respectivamen-  
te un haluro de alquil(inferior)carbonilo, un haluro de ciclo-  
alquilcarbonilo o un carbonohalurato de alquilo inferior, si-  
guiendo métodos generalmente conocidos en la técnica.

10 Cuando R representa alquilo inferior o cicloalquilo,  
la acilación también puede llevarse a cabo con un anhídrido  
derivado del ácido RCOOH o con anhídridos mixtos del ácido  
R'COOH por ejemplo con ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-  
bencenosulfónico o ácido trifluormetanosulfónico o con reac-  
15 tivos acilantes del tipo de triflamidas de acuerdo con proce-  
dimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Te-  
trahedron Letters, 46 4607 (1973).

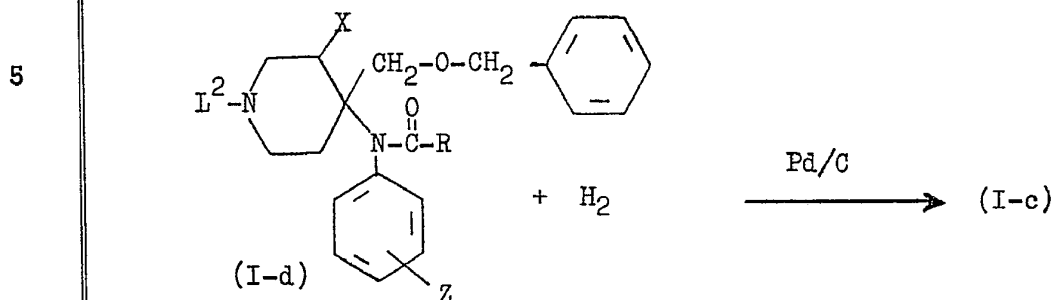


25 Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representa-  
dos por la estructura:



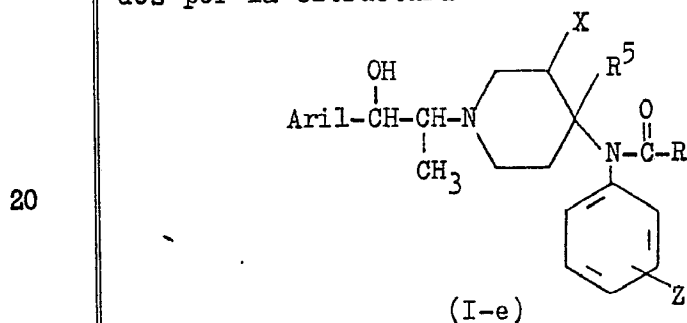


1 donde R, X, Z y L<sup>2</sup> son los definidos anteriormente, también  
pueden ser preparados por separación catalítica del grupo fe-  
nilmetilo de un éter fenilmetílico de fórmula (I-d)



10 La eliminación del grupo fenilmetile puede realizarse  
convenientemente por hidrogenación catalítica, empleando un  
catalizador apropiado como, por ejemplo, paladio en carbón,  
en un disolvente apropiado como, por ejemplo, un alcohol in-  
ferior.

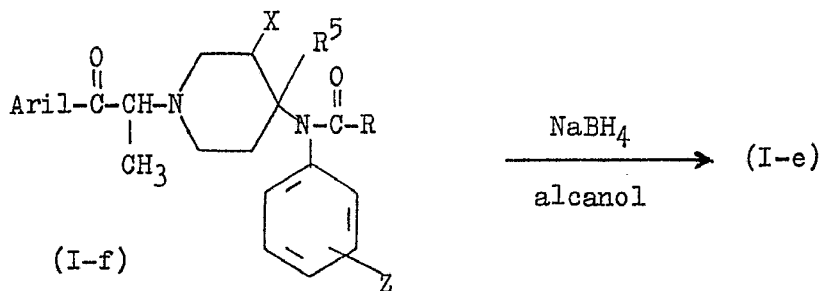
15 Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representa-  
dos por la estructura:



25 donde R, X, Z y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente, pueden  
ser preparados también por reducción de una cetona apropiada  
de fórmula (I-f), donde X, R, Z y R<sup>5</sup> son los definidos ante-  
riormente, con un agente reductor apropiado como, por ejem-  
plo, borohidruro sódico en un disolvente orgánico apropiado  
como, por ejemplo, un alcohol inferior.



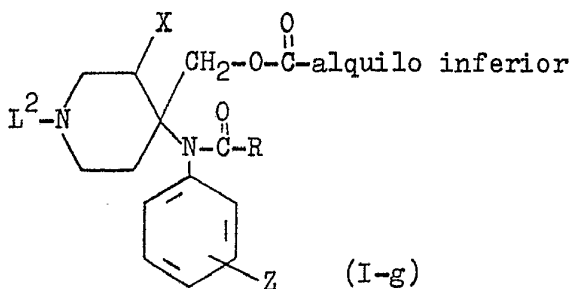
1



5

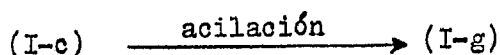
Los compuestos de fórmula (I) que pueden ser representados por la estructura:

10



15

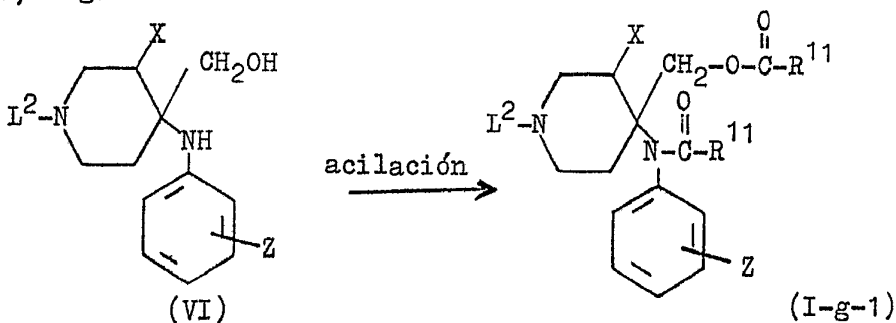
donde R, X, Z y L<sup>2</sup> son los definidos anteriormente, son preparados convenientemente por acilación de un compuesto de fórmula (I-c) siguiendo procedimientos clásicos de acilación, v.g. con un haluro de acilo e un anhídrido apropiados.



20

Los compuestos de fórmula (I-g-1), donde X, Z y L<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y los grupos R<sup>11</sup> son dos radicales alquilo inferior idénticos, pueden ser preparados también por O- y N-acilación simultáneas de un intermediario apropiado de fórmula (VI), por métodos generalmente conocidos, v.g. con un haluro de acilo o un anhídrido apropiados.

25



30



1            Los compuestos de fórmula (I) donde el sustituyente L  
contiene un grupo aminofenilo dentro de su estructura son  
convenientemente preparados a partir de los correspondientes  
análogos nitrados por reducción de dicho grupo nitro a un  
5            grupo amino siguiendo procedimientos comunes de reducción  
nitro a amina. Ventajosamente puede utilizarse un agente re-  
ductor apropiado como, por ejemplo, hierro metálico y cloru-  
ro amónico, cinc metálico y ácido acético o la reducción pue-  
de llevarse a cabo por hidrogenación catalítica, empleando  
10           un catalizador adecuado como, por ejemplo, níquel Raney, pa-  
ladio en carbón y similares.

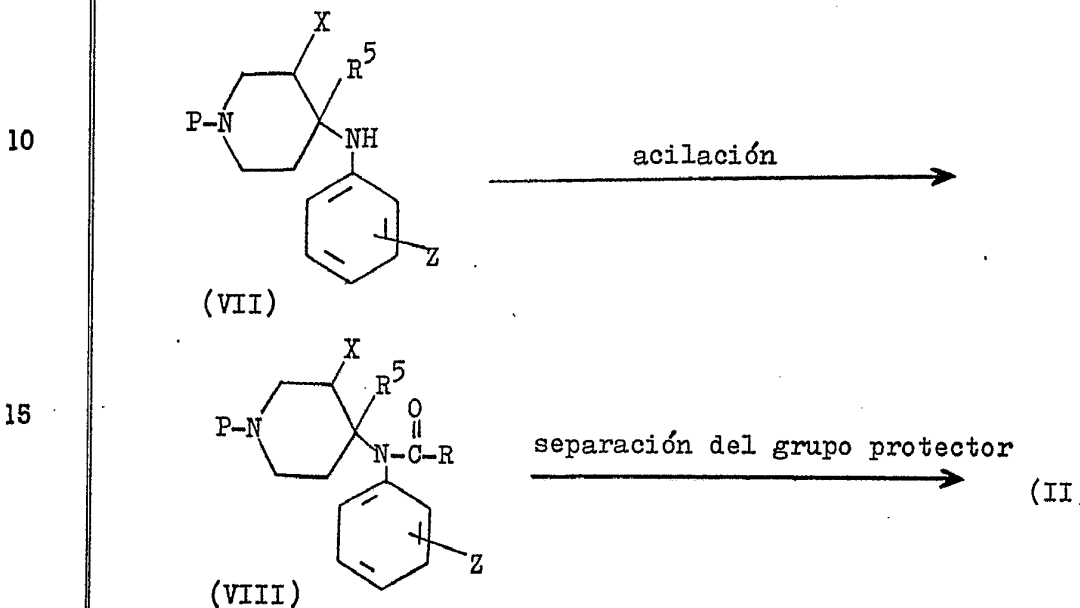
            Los compuestos de fórmula (I) donde L representa  
2-aril-2-(alquil(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aril-2-(al-  
quil(inferior)carboniloxi)-1-metiletilo o 2-(aril(alquil(in-  
15            ferior)carbonil)amino)etilo pueden ser preparados convenien-  
temente por O-acilación o N-acilación respectivamente de los  
correspondientes compuestos de fórmula (I) donde L es 2-aril-  
2-hidroxi-etilo, 2-aril-2-hidroxi-1-metiletilo o 2-(arilami-  
no)etilo. Esta reacción de acilación puede llevarse a cabo  
20           en la forma habitual, empleando, por ejemplo, un haluro o  
anhídrido apropiado derivados del ácido alquil(inferior)car-  
boxílico adecuado.

            Los compuestos intermedios de fórmula (II) pueden ser  
preparados en general por acilación de un derivado de pipe-  
ridina apropiado de fórmula (VII), donde R<sup>5</sup>, X y Z son los  
25           definidos anteriormente y P es un grupo protector apropiado  
como, por ejemplo, fenilmetilo o fenilmetoxicarbonilo, con  
un agente acilante apropiado para introducir el radical aci-  
lo RCO y después separar el grupo protector del compuesto  
30



1 (VIII) así obtenido por procedimientos conocidos, v.g. por  
hidrogenación catalítica empleando un catalizador de paladio  
en carbón.

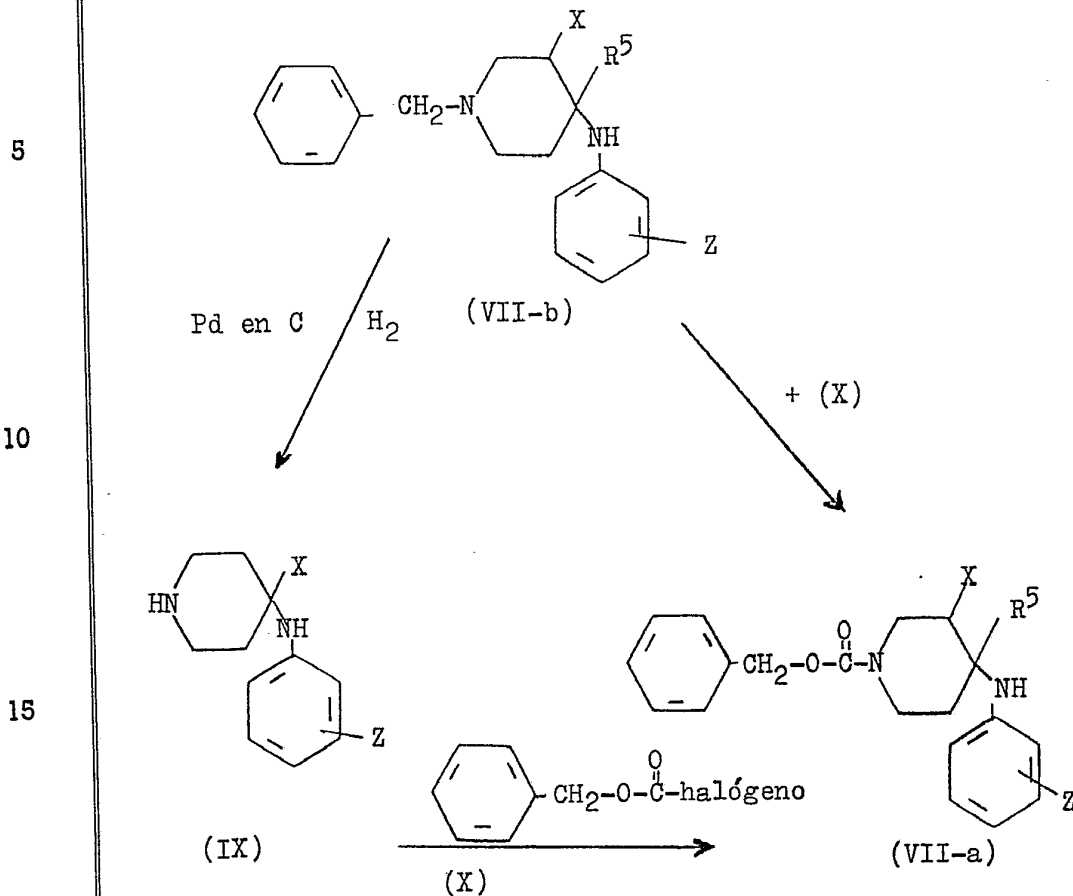
5 La etapa de acilación puede llevarse a cabo siguien-  
do los procedimientos antes descritos para la preparación  
de los compuestos (I-b) a partir de (V).



20 Cuando el grupo acilo a introducir es alquil(infe-  
rior)oxicarbonilo, es conveniente partir de un compuesto in-  
termedio de fórmula (VII) donde P representa fenilmetoxicar-  
bonilo, (VII-a). Si se desea, dicho compuesto (VII-a) pue-  
de derivar del correspondiente análogo fenilmetílico (VII-b)  
25 por sustitución del grupo fenilmetilo por un grupo fenilme-  
toxicarbonilo. Esto puede hacerse eliminando primero el gru-  
po fenilmetilo en la forma habitual y después introduciendo  
el grupo fenilmetoxicarbonilo por reacción del compuesto  
30 (IX) así obtenido con un (fenilmetil)carbonohalurato apropia-  
do (X) a temperaturas elevadas, en un disolvente orgánico



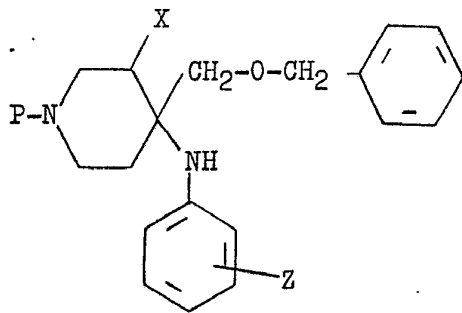
1 inerte a la reacción apropiado como, por ejemplo, tricloro-  
metano o por reacción directa de (VII-b) con (X).



Para preparar los compuestos intermedios de fórmula (II) donde  $R^5$  es hidroximetilo, (II-a), es conveniente partir de un éter fenilmetílico de fórmula (XI) donde el grupo RCO se introduce en la forma habitual para obtener (XII), después de lo cual son eliminados simultáneamente el grupo protector P y el grupo fenilmetilo sobre el radical oximetilo por hidrogenación catalítica empleando un catalizador de paladio en carbón.



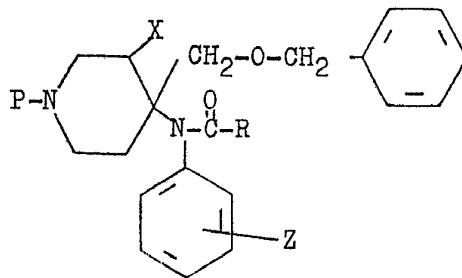
1



acilación

5

(XI)

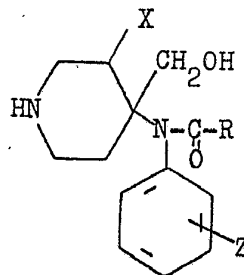


H<sub>2</sub>

Pd-en-C

10

(XII)

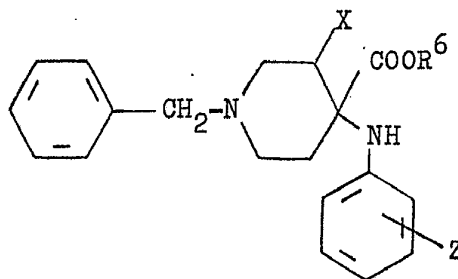


15

(II-a)

20

Los intermediarios 4-piperidincarboxilato de fórmula (VII-b), que pueden ser representados por la estructura



25

(VII-b-1)

donde X, Z y R<sup>6</sup> son los definidos anteriormente, pueden ser preparados mediante las siguientes secuencias de reacciones:

30

Se hidroliza una 1-fenilmetil-4-(-fenilamino)piperi-



1 dia-4-carboxamida de fórmula (XIII) para obtener el correspon-  
diente ácido carboxílico (XIV) por aplicación de procedimien-  
tos conocidos de hidrólisis de amidas a ácidos, por ejemplo  
5 por tratamiento de (XIII) con un ácido fuerte, v.g. ácido  
clorhídrico o sulfúrico o por hidrólisis alcalina empleando  
una base apropiada, v.g. hidróxido sódico o potásico. El áci-  
do carboxílico (XIV) así obtenido es convertido a su vez en  
una sal metálica del mismo, preferiblemente la sal sódica,  
(XV), por reacción con un álcali, v.g. con hidróxido sódico.

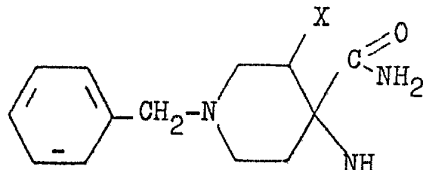
10 El ácido carboxílico (XIV) no tiene que ser necesaria-  
mente aislado o purificado sino que puede ser utilizado como  
mezcla cruda en la preparación de (XV) o puede obtenerse di-  
rectamente la sal cuando se realiza una hidrólisis alcalina.

15 La sal (XV) se convierte después en un éster de fór-  
mula (VII-b-1) por reacción con un haluro de alquilo infe-  
rior o de alquenilo inferior apropiados de fórmula (XVI) en  
un disolvente adecuado como, por ejemplo triamida hexametil-  
fosfórica. Alternativamente, los ésteres (VII-b-1) pueden  
20 ser preparados por conversión del ácido (XIV) en un haluro  
de acilo (XVII) en la forma habitual, por tratamiento con  
un agente halogenante apropiado, v.g. con cloruro de sulfi-  
nilo y reacción de dicho haluro de acilo con un alcanol o  
o alquenol inferiores apropiados de fórmula (XVIII) o sim-  
plemente por reacción del ácido con un alcohol apropiado en  
25 presencia de un ácido.

Las siguientes reacciones son más claramente ilustra-  
das en el esquema dado a continuación:

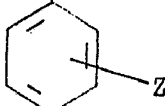


1



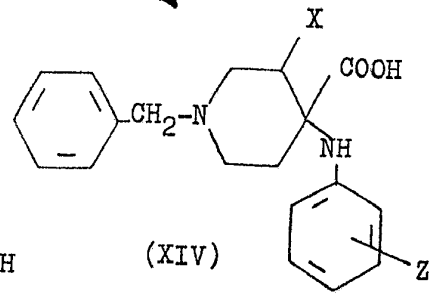
5

(XIII)

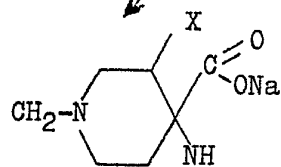


10

(XIV)



15

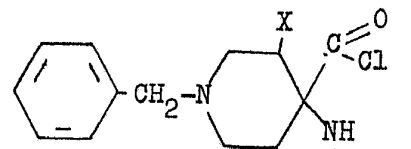


(XV)

R<sup>6</sup>OH  
(XVIII)  
H<sup>+</sup>

20

R<sup>6</sup>-halógeno  
(XVI)  
HMPT



(XVII)

25

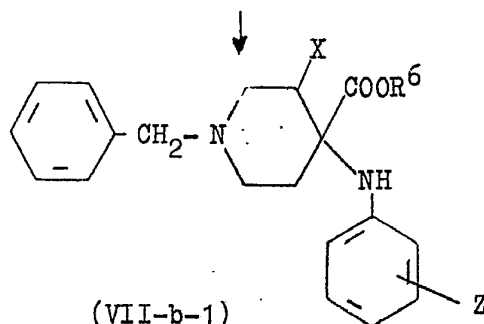
30

R<sup>6</sup>OH  
(XVIII)



1

5



Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) donde X es hidrógeno y los métodos para su preparación están descritos en las patentes estadounidenses 3.238.216 y 3.161.644.

10

Los compuestos intermedios de fórmula (XIII), incluidos aquellos donde X es un grupo metilo, pueden ser preparados generalmente como sigue.

15

Se hace reaccionar un 4-oxo-1-piperidincarboxilato de fórmula (XIX), donde  $R^{12}$  es alquilo inferior o fenilmetilo, con una bencenammina apropiada (XX) y un cianuro metálico alcalino, por ejemplo cianuro potásico, en un sistema ácido carboxílico orgánico acuoso, como ácido acético o en un alcohol inferior acuoso, en presencia de un equivalente de un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico, con lo que se efectúa la introducción de la función nitrilo y de la función amina en la posición 4 del anillo de piperidina y se obtiene un compuesto intermedio de fórmula (XXI).

20

25

El nitrilo (XXI) se convierte después en la amida (XXII) por hidrólisis ácida. Puede utilizarse ventajosamente un ácido inorgánico fuerte acuoso para este fin, tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico y, preferiblemente, ácido sulfúrico.

30

El grupo carboxilato de (XXII) se separa posteriormente por hidrólisis alcalina o, cuando  $R^{12}$  es un radical fenilmetilo, por hidrogenación catalítica empleando, por ejem-

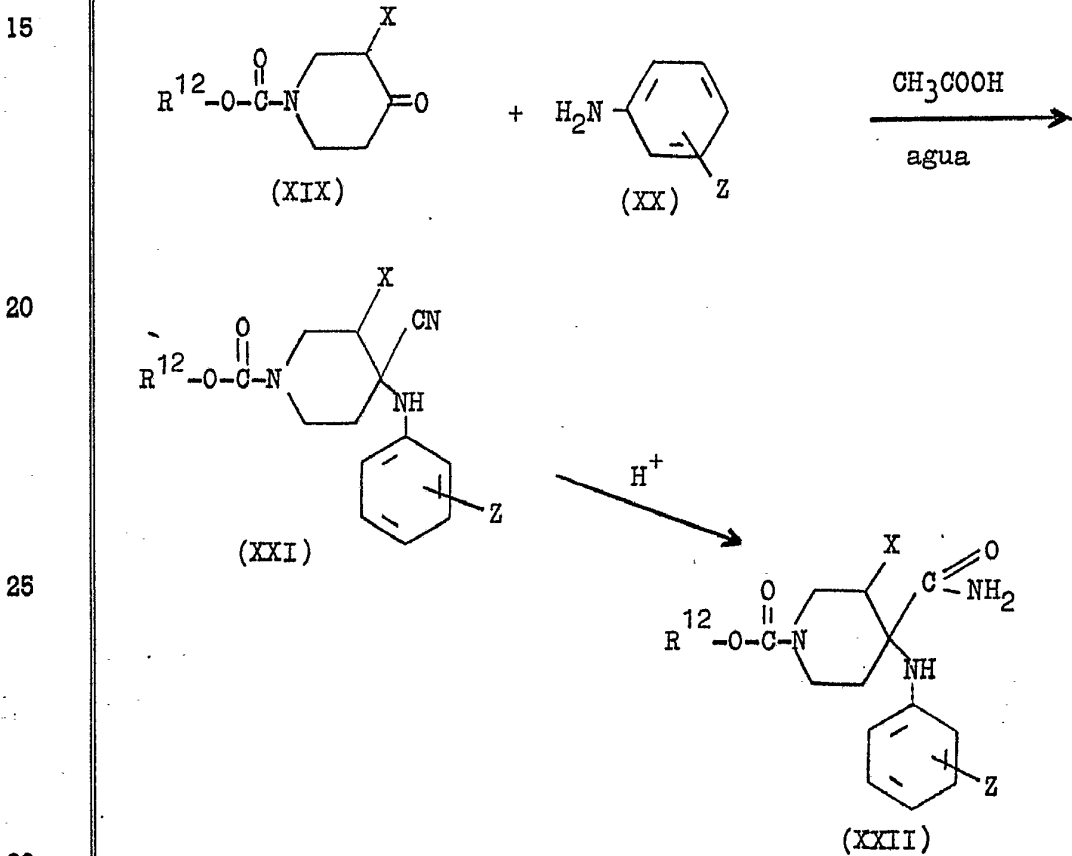


1 plo; un catalizador de paladio en carbón.

5 El compuesto intermedio (XXIII) así obtenido puede ser convertido después en (XIII) por reacción de (XXIII) con un éster reactivo apropiado (XXIV) derivado de bencenometanol, preferiblemente un (halometil)benceno.

10 La reacción de condensación se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida (DMA) o N,N-dimetilformamida (DMF) en presencia de una base apropiada, v.g. N,N-dietil-etanamina, para combinar el ácido que se libera en el transcurso de la reacción.

Las siguientes reacciones pueden ser ilustradas mediante el esquema de reacción dado a continuación:



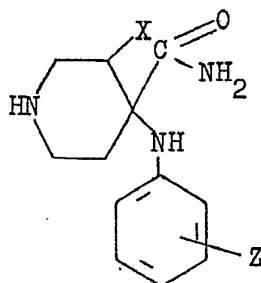


100-276

1

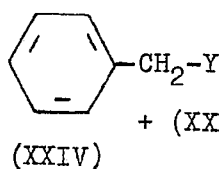
5

descarboxilación



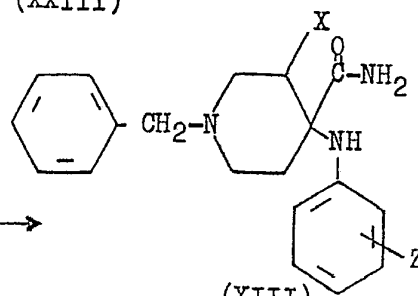
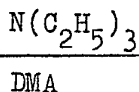
(XXIII)

10



(XXIV)

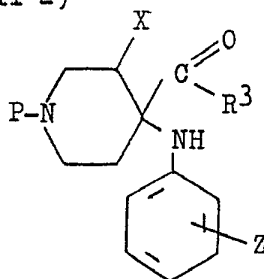
+ (XXIII)



(XIII)

15

Los intermediarios 4-(alquil(inferior)carbonil)piperidina de fórmula (VII-2)



(VII-2)

20

donde X, Z y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente, pueden ser preparados como sigue:

25

Un ácido 4-(fenilamino)-4-piperidincarboxílico de fórmula (XXV) o una sal de metal alcalino del mismo se convierte en un 1-piperidincarboxilato de fórmula (XXVII) donde R<sup>12</sup> es alquilo inferior o fenilmetilo por reacción de (XXV) con un carbonohalurato apropiado de fórmula (XXVI), preferiblemente en condiciones de Schotten-Bauman, empleando un álcali acuoso y un disolvente orgánico apropiado no miscible

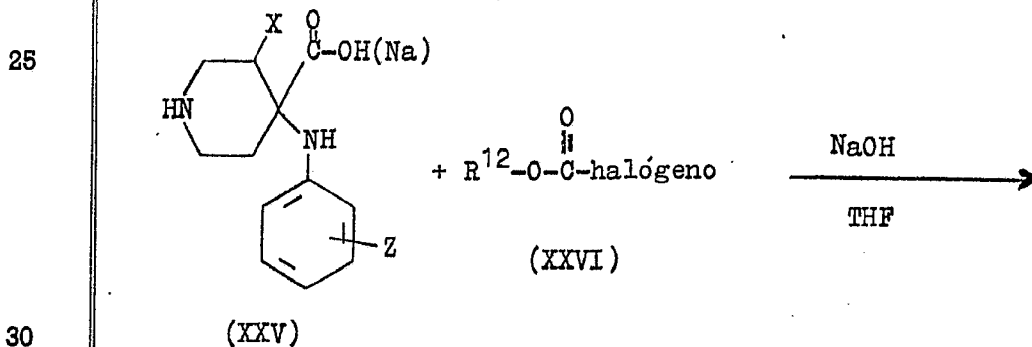
30



1 con agua como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano,  
benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y disolventes simila-  
res.

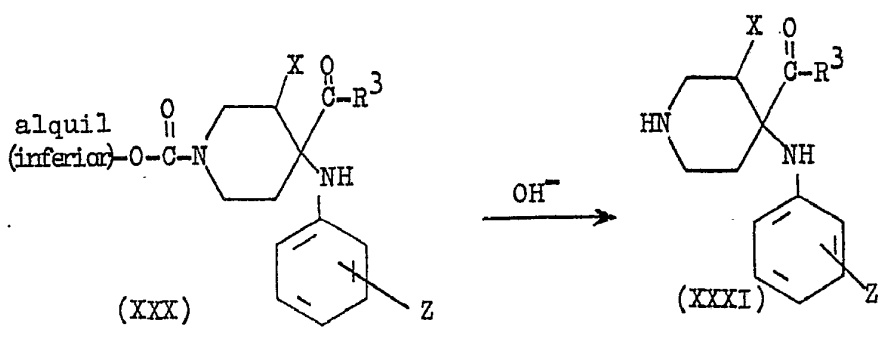
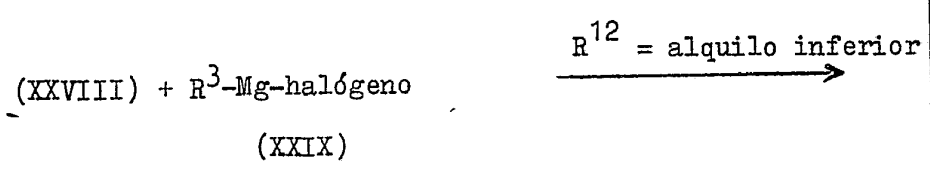
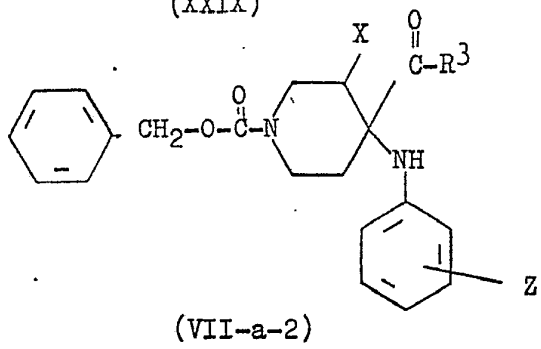
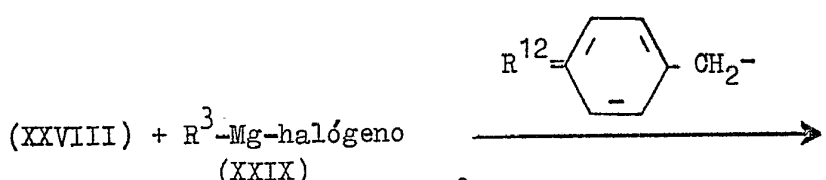
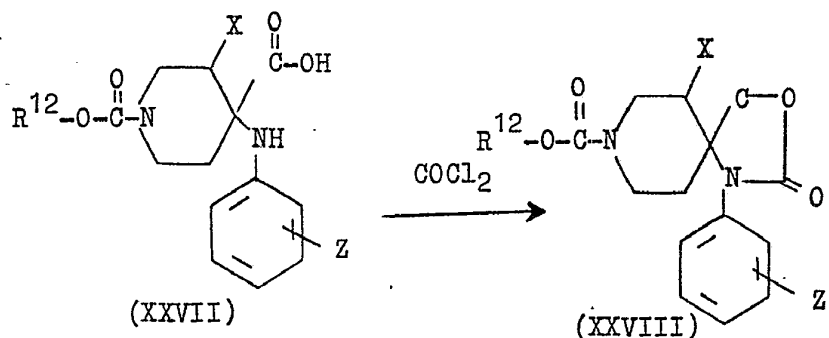
5 El compuesto intermedio de fórmula (XXVII) así obteni-  
do se cicla después con un agente de ciclación apropiado tal  
como un dicloruro carbónico para obtener un compuesto inter-  
medio de fórmula (XXVIII). El compuesto intermedio (XXVIII)  
se hace reaccionar posteriormente con un complejo de Grignard  
10 (XXIX), previamente preparado a partir de magnesio metálico  
y de un haloalcano inferior apropiado, R<sup>3</sup>-halógeno, en un  
disolvente apropiado como los empleados generalmente en las  
reacciones de Grignard, para obtener respectivamente un com-  
puesto de fórmula (VII-a-2) donde R<sup>12</sup> es fenilmetilo o un  
compuesto intermedio de fórmula (XXX) donde R<sup>12</sup> es alquilo  
15 inferior. Los intermediarios con un sustituyente fenilmeti-  
lo de fórmula (VII-b-2) pueden ser obtenidos a partir de es-  
tos últimos eliminando primero hidrolíticamente el grupo al-  
quil(inferior)carbonilo de (XXX) para obtener (XXXI) y des-  
pués introduciendo el grupo fenilmetilo en la forma habitual  
20 por reacción de (XXXI) con un éster reactivo apropiado deri-  
vado del bencenometanol.

Las reacciones anteriores pueden ser representadas  
esquemáticamente como sigue:



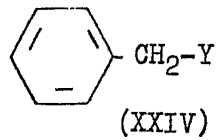


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

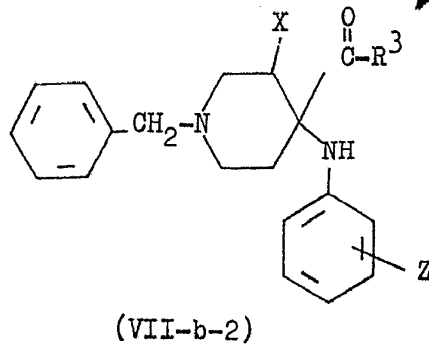




1



5



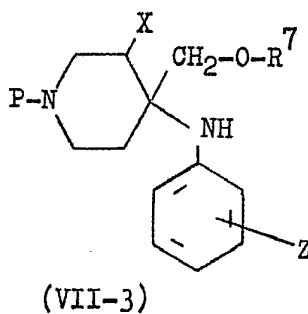
10

Los compuestos intermedios de fórmula (XXV) utilizados como material de partida aquí pueden ser preparados convenientemente por eliminación catalítica del grupo fenilmetilo de un compuesto intermedio de fórmula (XIV) por procedimientos conocidos, como se ha descrito antes.

15

Los compuestos intermedios de fórmula:

20



25

donde P, X, Z y R<sup>7</sup> son los definidos anteriormente, pueden ser preparados como sigue:

30

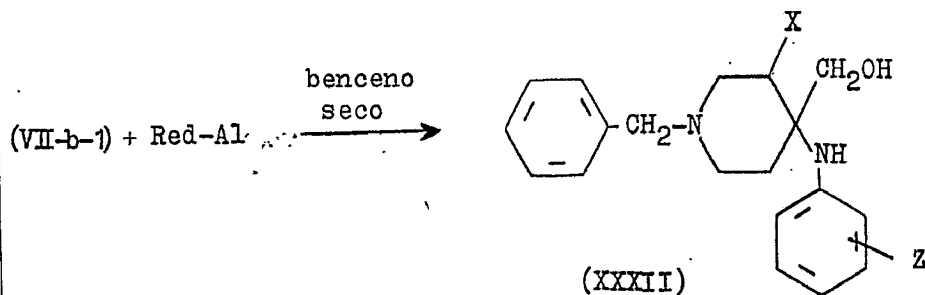
Se reduce un éster de ácido 4-piperidincarboxílico de fórmula (VII-b-1), donde R<sup>6</sup> es preferiblemente un radical alquilo inferior, con un agente reductor apropiado como, por ejemplo, dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico



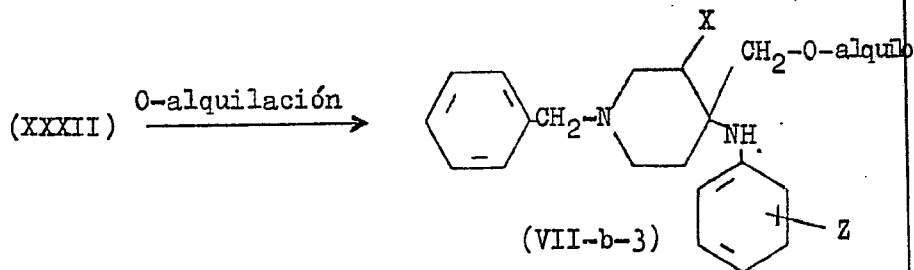
1 (Red-Al) en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, benceno, o con borohidruro de litio o borohidruro sódico en presencia de una sal de litio, para obtener un 4-piperidin-  
metanol de fórmula (XXXII).

5 Los compuestos intermedios de fórmula (VII-3) donde  $R^7$  es un radical alquilo inferior, (VII-b-3), se obtienen convenientemente por O-alquilación de (XXXII) con un agente alquilante apropiado.

10



15



20

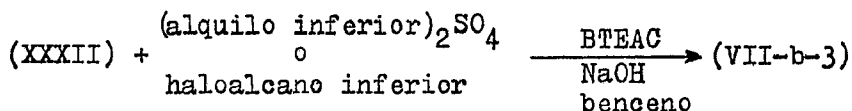
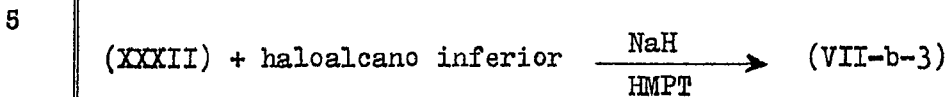
25

La etapa de O-alquilación puede llevarse a cabo por reacción de (XXXII) con un haloalcano inferior apropiado en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, triamida hexametilfosfórica (HMPT), en presencia de una base metálica fuerte como hidruro sódico. Alternativamente, la O-alquilación puede llevarse a cabo por reacción de (XXXII) con un agente alquilante tal como un haloalcano inferior o un sulfato de di-(alquilo inferior) en una mezcla de un álcali acuoso fuerte y un disolvente orgánico como, por ejemplo,

30



1 benceno, metilbenceno, dimetilbenceno, tetrahidrofurano y  
similares, en presencia de una sal de amonio cuaternario  
apropiada como cloruro de N,N,N-trietilbencenometanaminio  
(BTEAC).

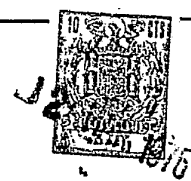


10 Los compuestos intermedios de fórmula (XI), utiliza-  
dos como materiales de partida en la preparación de (II-a)  
se obtienen como sigue:

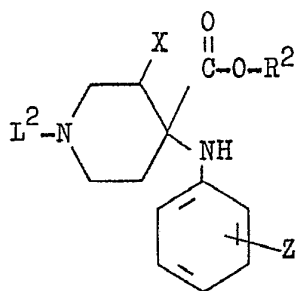
15 Se convierte un compuesto intermedio de fórmula (XXXII)  
en un éter fenilmetílico de fórmula (XI-b), v.g. por reac-  
ción de (XXXII) con un (halometil)benceno apropiado siguien-  
do procedimientos conocidos como los descritos anteriormente.  
Los productos intermedios de fórmula (XI) donde P es un gru-  
po fenilmetoxicarbonilo, (XI-a), pueden obtenerse a partir  
de (XI-b) por tratamiento de este último con un (fenilmetil)-  
20 carbonohalurato de fórmula (X) siguiendo el mismo procedi-  
miento antes descrito para la preparación de los compuestos  
intermedios (VII-a) a partir de (VII-b).

25 Los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden ser  
preparados convenientemente por los procedimientos descritos  
a continuación.

Los compuestos intermedios de fórmula (V) que pueden  
ser representados por la fórmula:



1



5

(V-a)

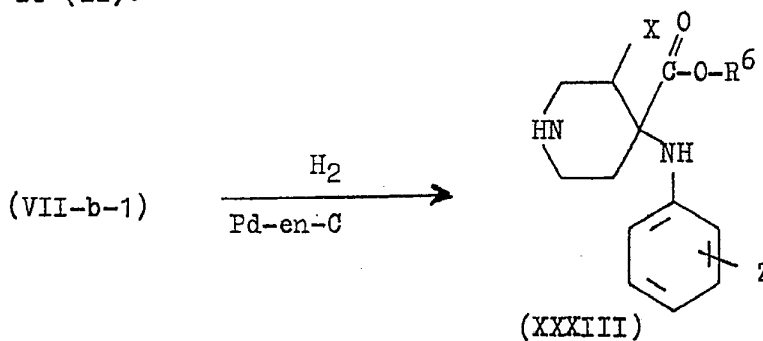
donde X, Z, L<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente, pueden ser preparados como sigue:

10

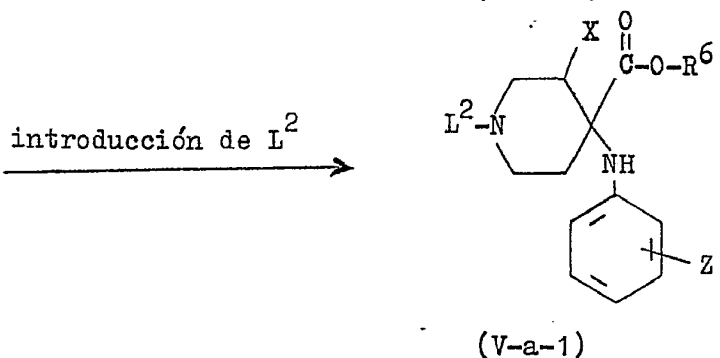
Cuando R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo inferior o alqueno inferior, en cuyo caso dichos compuestos intermedios son representados por la fórmula (V-a-1), pueden ser obtenidos convenientemente por eliminación del grupo protector fenilmetilo de un compuesto intermedio de fórmula (VII-b-1) seguido de la introducción del L<sup>2</sup> deseado en el compuesto intermedio (XXXIII) así obtenido, por los procedimientos antes descritos para la preparación de los compuestos (I-a) a partir de (II).

15

20



25



30



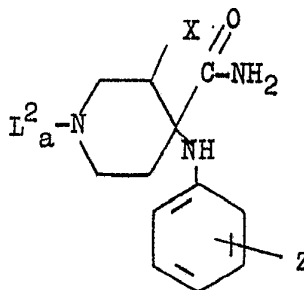
1076

1            Los compuestos intermedios de fórmula (V-a) donde X,  
 Z y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y L<sup>2</sup> es un miembro  
 seleccionado entre el grupo formado por alquilo, cicloalquil-  
 metilo, 2-ariletilo, 2-aril-1-metiletilo, 4-fenilciclohexilo,  
 5            2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo y alquenilo inferior, donde di-  
 cho arilo es diferente de aminofenilo, representados por  
 L<sup>2</sup>, se preparan como sigue:

10            En una 4-(fenilamino)-4-piperidincarboxamida de fór-  
 mula (XXIII) se introduce el sustituyente L<sup>2</sup> por procedi-  
 mientos conocidos como los descritos anteriormente. El com-  
 puesto intermedio así obtenido de fórmula (XXXIV) se convier-  
 te después en una sal metálica alcalina (XXXV) del correspon-  
 diente ácido carboxílico por hidrólisis alcalina empleando,  
 15            por ejemplo, hidróxido potásico o hidróxido sódico, prefe-  
 riblemente en 1,2-etanodiol. A partir del compuesto interme-  
 dio (XXXV) o del correspondiente ácido carboxílico libre se  
 obtienen los ésteres deseados de fórmula (V-a-2) por procedi-  
 mientos comunes de esterificación, v.g. como los descritos  
 antes para la preparación de los compuestos intermedios  
 20            (VII-a-1).

(XXIII)

↓ introducción de L<sup>2</sup><sub>a</sub>



(XXXIV)

↓ OH<sup>-</sup>  
1,2-etanodiol

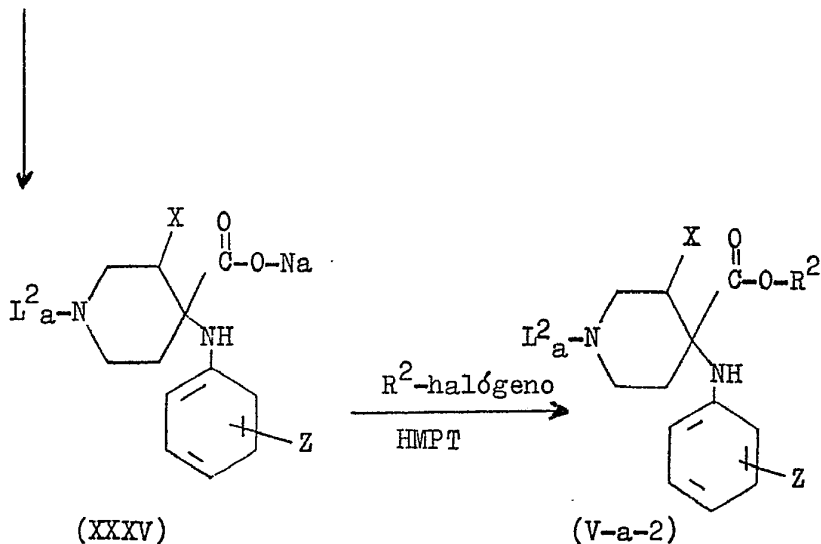
30



1

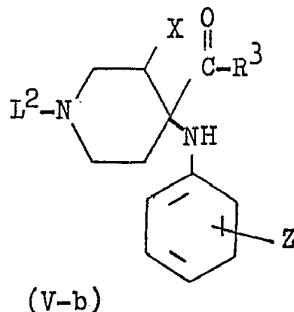
5

10



Los compuestos intermedios de fórmula (V) donde R<sup>9</sup> es un radical alquil(inferior)carbonilo y que pueden ser representados por la estructura:

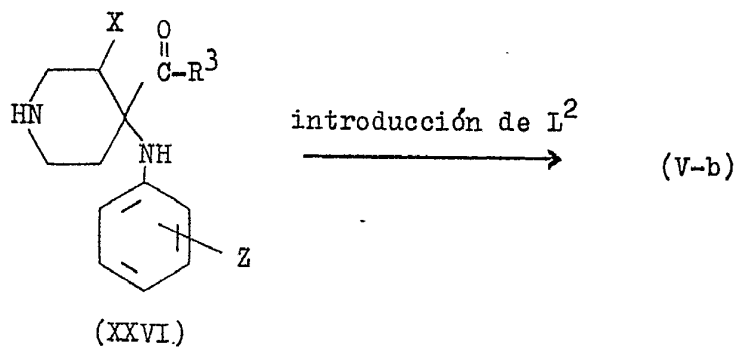
15



20

donde L<sup>2</sup>, X, Z y R<sup>3</sup> tienen el significado dado anteriormente, pueden ser preparados por introducción de L<sup>2</sup> en la forma habitual en un compuesto intermedio de fórmula (XXVI), preparado como se describe anteriormente.

25

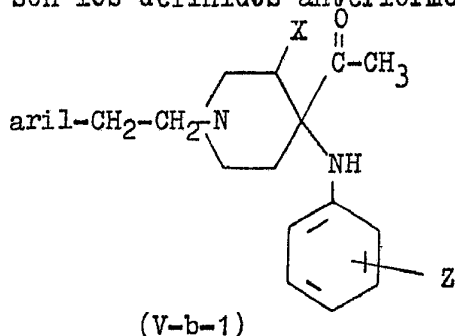


30



1 Los compuestos intermedios de fórmula (V-b-1) donde arilo, X y Z son los definidos anteriormente,

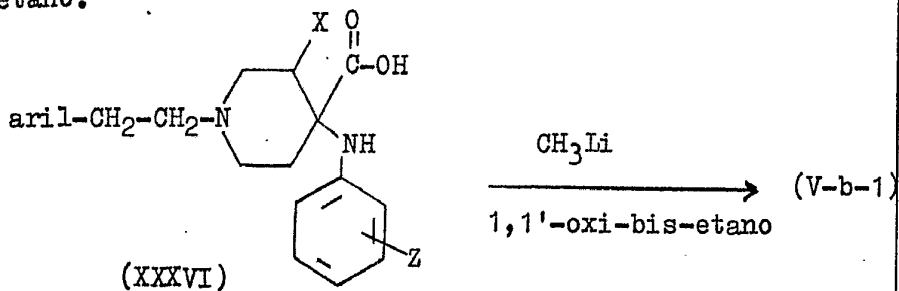
5



10

pueden ser preparados alternativamente por reacción de un ácido 4-piperidincarboxílico de fórmula (XXXVI) con metil-litio en un disolvente apropiado como, por ejemplo, 1,1'-oxi-bis-etano.

15



20

Los ácidos carboxílicos (XXXVI) pueden prepararse convirtiendo un 4-piperidincarboxilato metálico apropiado de fórmula (XXXV), donde  $L_a^2$  representa un radical 2-ariletilo, en el ácido carboxílico libre por aplicación de procedimientos comunes conocidos en la técnica.

25

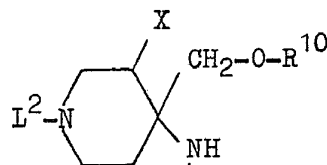
Los ácidos libres pueden obtenerse alternativamente por hidrólisis de un éster apropiado de los mismos o por eliminación catalítica del grupo fenilmetilo de un éster fenilmetílico apropiado.

30

Los compuestos intermedios de fórmula (V-c)



1



5

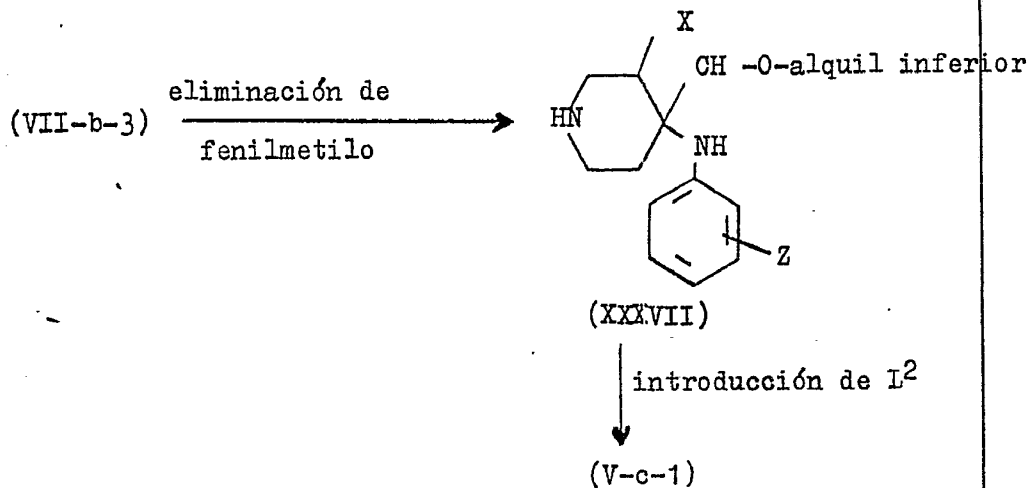
(V-c)

donde  $L^2$ , X, Z y  $R^{10}$  son los definidos anteriormente, pueden ser preparados como sigue.

10

Los compuestos intermedios de fórmula (V-c) donde  $R^{10}$  es un radical alquilo inferior, (V-c-1), se preparan convenientemente por eliminación del grupo fenilmetilo de un compuesto intermedio de fórmula (VII-b-3) en la forma habitual y después introduciendo el grupo  $L^2$  deseado por procedimientos antes indicados.

15



20

25

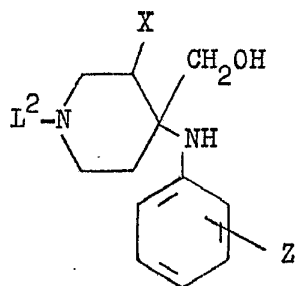
Los compuestos intermedios de fórmula (V-c), incluidos aquellos donde  $R^{10}$  es fenilmetilo, pueden obtenerse a su vez por O-alquilación de un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un haloalcano inferior apropiado de (halometil)-benceno.

30



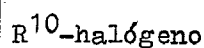
1376

1



5

(VI)

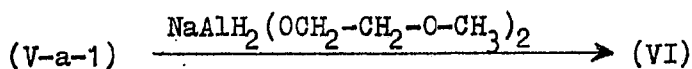


(V-c)

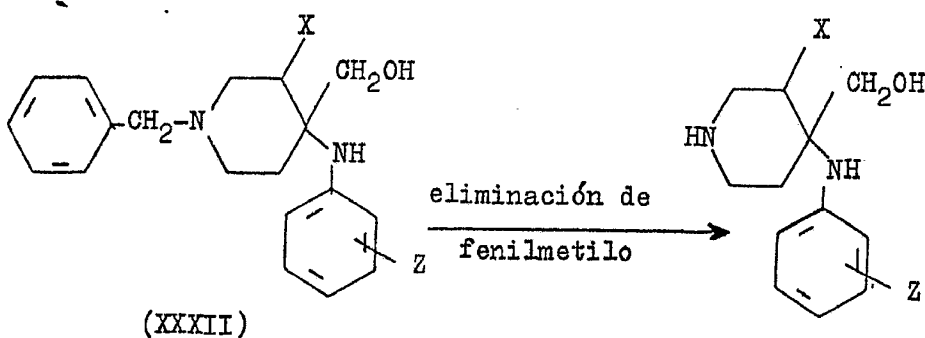
10

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) pueden ser preparados por reducción de un éster alquílico inferior apropiado de fórmula (V-a-1) con un agente reductor apropiado, como dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico, borohidruro de litio y similares o alternativamente por eliminación del grupo fenilmetilo de un compuesto de fórmula (XXXII) y después introduciendo L<sup>2</sup> en la forma habitual.

15

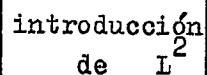


20



25

(XXXVIII)



(VI)

30

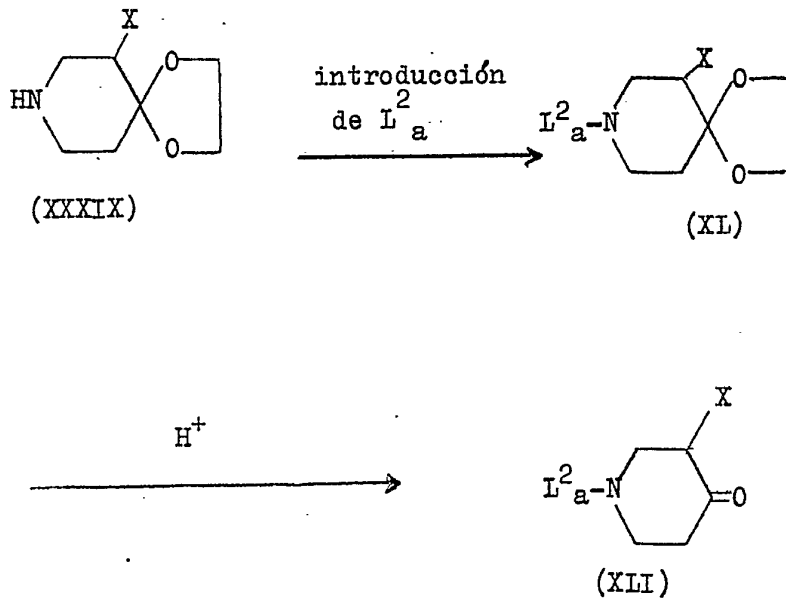


1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Los compuestos intermedios de fórmula (XXXIV) también pueden ser preparados por el siguiente procedimiento.

En un piperidincetal de fórmula (XXXIX) se introduce el grupo  $I_a^2$  en la forma habitual, como se ha descrito antes y posteriormente el cetal resultante de fórmula (XL) se convierte en una 4-piperidinona de fórmula (XLI) por tratamiento con un ácido fuerte apropiado, v.g. ácido clorhídrico. El compuesto intermedio (XLI) se hace reaccionar después con un cianuro de metal alcalino y una bencenammina (XX) para obtener el nitrilo intermedio de fórmula (XLII) que a su vez se hidroliza a la amida deseada (XXXIV). Estas últimas reacciones pueden llevarse a cabo siguiendo los procedimientos antes descritos para la preparación de los compuestos intermedios (XXII) a partir de (XIX).

Las reacciones anteriores son ilustradas en la siguiente representación esquemática:

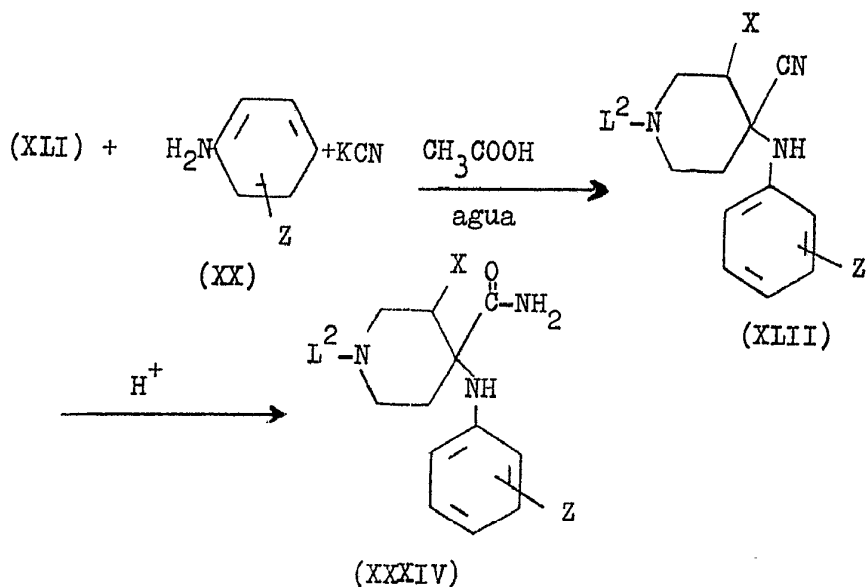




1

5

10



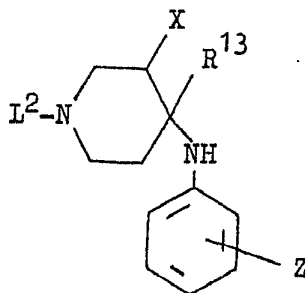
15

Se cree que los compuestos de fórmula (II) son nuevos y como útiles intermediarios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) constituyen una característica adicional de esta invención.

20

También se cree que los compuestos de fórmulas (V) y (VI) son nuevos y como útiles intermediarios aquí, también forman parte de esta invención. Genéricamente, los compuestos intermedios (V) y (VI) pueden ser representados por la fórmula:

25



donde

30

X, Z y L<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y R<sup>13</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado

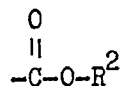


76

1

per:

a) un radical de fórmula:



5

donde  $\text{R}^2$  es el definido anteriormente;

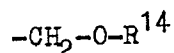
b) un radical de fórmula:



donde  $\text{R}^3$  es el definido anteriormente y

10

c) un radical de fórmula



donde  $\text{R}^{14}$  está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilmetilo.

15

Los ésteres reactivos de fórmula (III) así como los epóxidos de fórmula (IV) son generalmente conocidos y pueden ser preparados por procedimientos conocidos descritos en la bibliografía.

20

Los compuestos de esta invención pueden ser convertidos en sales de adición de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas por tratamiento con un ácido apropiado como, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como un ácido halohídrico, v.g. clorhídrico, bromhídrico y similares y ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético,  $\alpha$ -hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-butanodioico, 2,3-dihidroxi-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico,  $\alpha$ -hidroxibencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosul-

25

30



1 fánico,  $\alpha$ -hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos  
similares. Inversamente, la forma salina puede ser convertida  
por tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

5 Algunos de los compuestos de fórmula (I) contienen  
uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura y,  
por consiguiente, pueden existir en forma de diferentes isó-  
meros ópticos estereoquímicos o mezclas de estos isómeros,  
v.g. racematos.

10 Cuando X en la fórmula (I) representa un grupo metilo,  
hay dos átomos de carbono asimétricos en el anillo de pipe-  
ridina mientras que también puede haber átomos de carbono  
asimétricos adicionales en el sustituyente L, por ejemplo  
cuando L es 2-aril-1-metiletilo, 2-aril-2-hidroxietilo o  
2-aril-2-hidroxi-1-metiletilo.

15 Las formas estereoquímica y ópticamente isoméricas y  
las mezclas de estas formas pueden obtenerse independiente-  
mente por aplicación de métodos de resolución conocidos por  
los expertos en la técnica como, por ejemplo, cristaliza-  
ción selectiva, formación de sales con ácidos ópticamente ac-  
20 tivos y distribución en contracorriente.

Por ejemplo, cuando X es un grupo metilo, la posición  
relativa de dicho grupo metilo y de los sustituyentes en la  
posición 4 del anillo de piperidina con respecto al plano del  
anillo de piperidina puede ser cis o trans, de acuerdo con  
25 las reglas de nomenclatura descritas en "Naming and Indexing  
of Chemical Substances for C.A. during the Ninth Collective  
Period (1972-1976)", pág. 861.

30 Los compuestos de fórmula (I) en configuración cis o  
trans, esencialmente exentos de la otra, pueden ser obteni-



1 dos, por ejemplo, iniciando su preparación a partir de los  
isómeros cis o trans puros de los precursores apropiados.  
Por ejemplo, cuando un compuesto intermedio de fórmula (XXII)  
5 donde X es metilo se somete a cristalización selectiva, se  
obtienen fácilmente los isómeros cis y trans por separado y  
las formas puras así obtenidas son convenientemente utiliza-  
das en la síntesis posterior de los compuestos de fórmula  
(I) en la configuración correspondiente.

10 Alternativamente, pueden obtenerse formas esencialmen-  
te puras de los isómeros cis y trans de los compuestos de  
fórmula (I), esencialmente exentas del otro isómero, sepa-  
rando una mezcla de estas formas por distribución en contra-  
corriente.

15 Las formas cis y trans pueden ser resueltas a su vez  
en sus enantiómeros ópticos, cada uno de ellos esencialmente  
exento de su contrapartida óptica, por aplicación de metodo-  
logías conocidas, v.g. por formación de sales con ácidos ópti-  
camente activos como, por ejemplo, con isómeros ópticos de  
20 ácido 2-[[[4-metilfenil)sulfonil]amino]pentanodioico. Todas  
las formas isoméricas antes mencionadas de los compuestos de  
fórmula (I) están comprendidas dentro de los límites de esta  
invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición  
de ácido farmacéuticamente aceptables son analgésicos muy  
potentes como se demuestra, por ejemplo, en animales expe-  
rimentales.

30 En la siguiente tabla se dan los valores DE<sub>50</sub>, obte-  
nidos de acuerdo con el ensayo de retirada de la cola de la  
rata descrito en *Arzneimittel-Forschung*, 13, 502 (1963) y



1        21, 862 (1971) por administración intravenosa (i.v.). Este  
      ensayo se utiliza comúnmente para poner de manifiesto la  
      actividad analgésica y los bajos valores  $DE_{50}$  obtenidos  
      ilustran la potencia de los compuestos de esta invención.

5                Los compuestos de fórmula (I) indicados en la siguien-  
      te tabla no se dan para limitar la invención a los mismos  
      sino solamente para ilustrar las potentes propiedades anal-  
      gésica de todos los compuestos comprendidos dentro de la  
      fórmula (I).

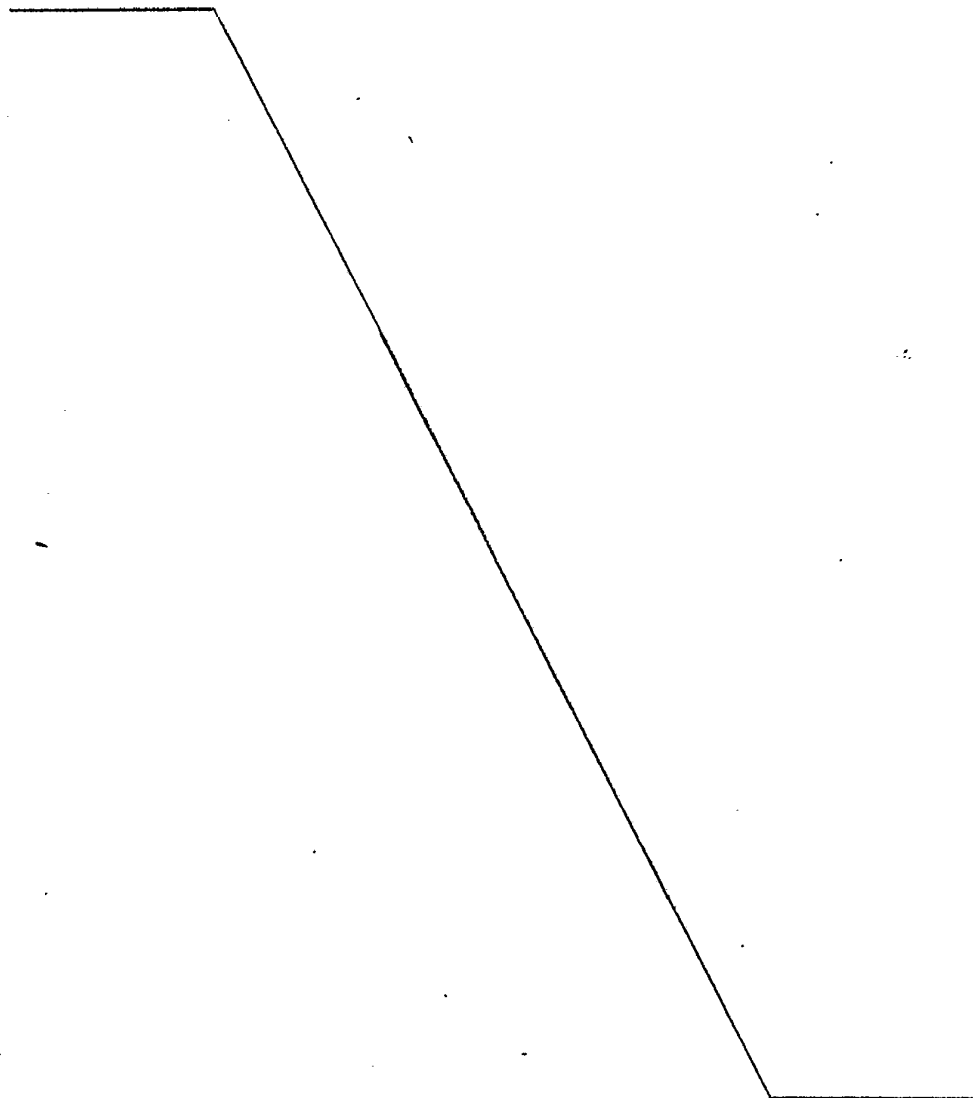
10

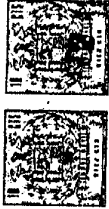
15

20

25

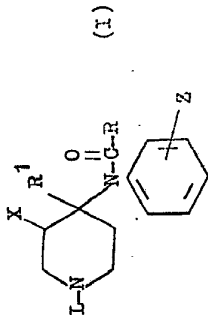
30



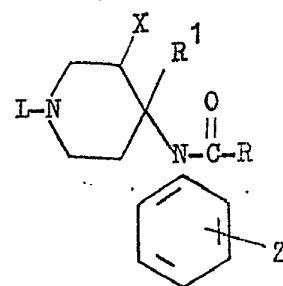


APR 1976

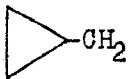
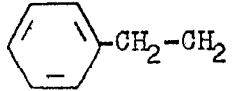
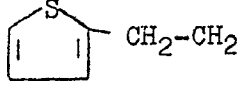
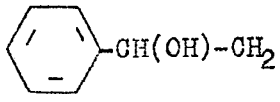
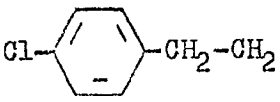
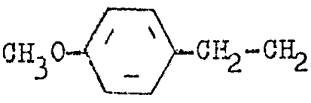
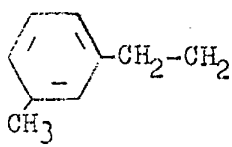
- 40 -



	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Sal o base	Valores DE50 en mg/kg i.v.
1	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,06
	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
10		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,10
	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,004
	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,004
	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
15	nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,08
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,006
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0006
20		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
25		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,003

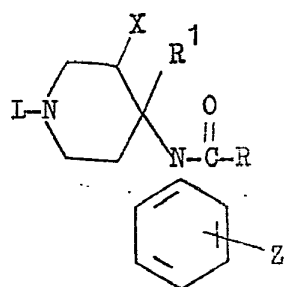


1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
30

L	R <sup>1</sup>	R	X	Z
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H



APR. 1970



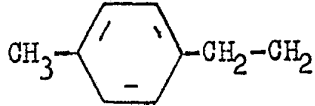
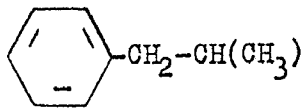
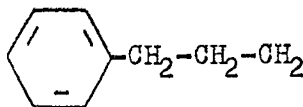
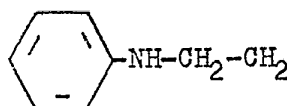
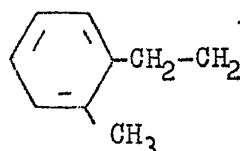
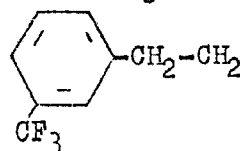
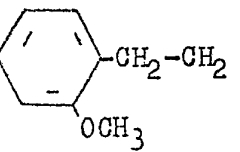
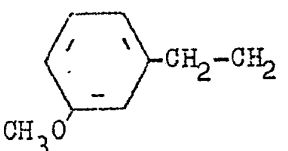

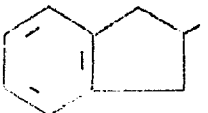
(I)

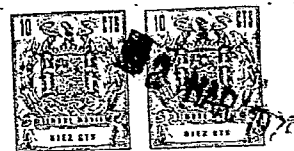
<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE50 en mg/kg i.v.</u>
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,06
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,10
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,004
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,004
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,08
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,006
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0006
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,003



Valores DE50 en  
mg/kg i.v.

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Sal o base	Valores DE50 en mg/kg i.v.
1		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,008
5		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0007
10		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> · 1/2H <sub>2</sub> O	0,015
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
15		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
20		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
25		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z
1		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
5		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
10		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
15		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
20		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
25		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
30					



<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE50 en mg/kg i.v.</u>
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,008
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0007
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> · 1/2H <sub>2</sub> O	0,015
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,008
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,03
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005

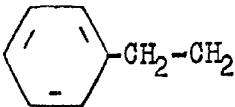
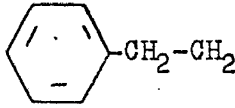
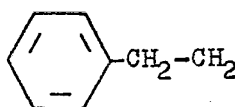

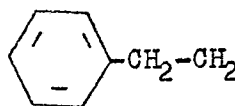
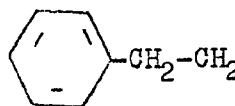
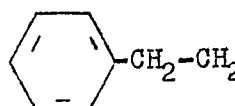
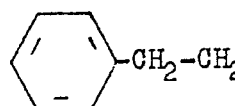
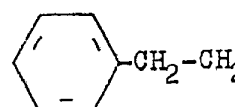
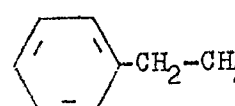

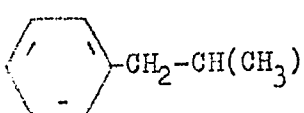


MAR 1984



Valores DE<sub>50</sub> en mg/kg i.v.

Sal o base

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Valores DE <sub>50</sub> en mg/kg i.v.
1		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero cis)	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,0006
5		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero trans)	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,02
10		COOCH <sub>3</sub>		H	H	HCl 0,0006
		COOCH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O 0,001
15		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> · 1/2 H <sub>2</sub> O 0,008
		COONC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,08
20		COO-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,02
		COOCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,015
25		COOCH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl 0,05
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> 0,005

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z
1		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero cis)	H
5		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero trans)	H
		COOCH <sub>3</sub>		H	H
10		COOCH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
15		COOnC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COO-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
20		COOCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>2</sub> - 	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
25		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H



<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE<sub>50</sub> en mg/kg i.v.</u>
OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero cis)	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0006
OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> (isómero trans)	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
OCH <sub>3</sub>		H	H	HCl	0,0006
OCH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	HCl · ½H <sub>2</sub> O	0,001
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub> · ½H <sub>2</sub> O	0,008
OCnC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,08
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
H <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,015
CH <sub>2</sub> - 	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,05
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005



Valores DE50 en  
mg/kg i.v.

Sal o base

Z

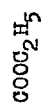
X

R

R<sup>1</sup>

L

1



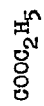
H

H

HCL

0,005

5



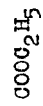
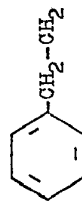
H

H

HCL

0,015

10



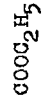
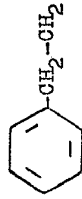
H

H

(COOH)<sub>2</sub>

0,02

15



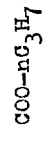
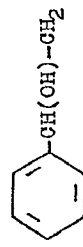
H

H

HCL

0,007

20



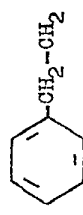
H

H

HCL

0,08

25



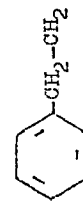
H

H

(COOH)<sub>2</sub>

0,0005

50

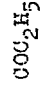
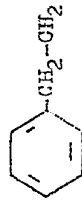


H

H

(COOH)<sub>2</sub>

0,0008

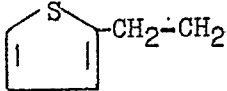
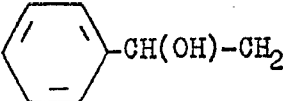
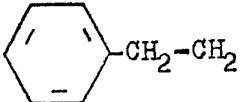
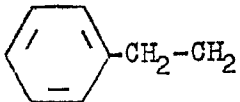
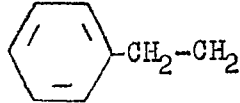

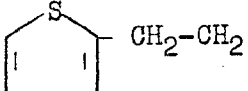
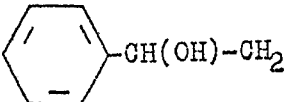
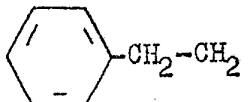
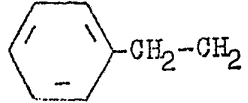
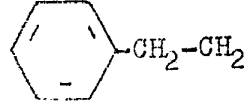

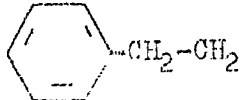


H



H

(COOH)<sub>2</sub>

0,00125

	<u>L</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>
1		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
5		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
10		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	H
15		COO-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COO-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
20		COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COCH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
25		COCH <sub>3</sub>		H	H
30		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	

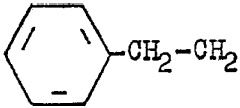

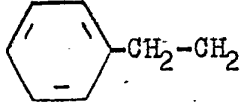
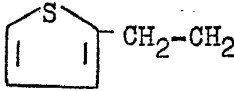
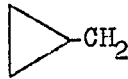
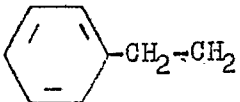
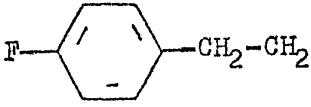
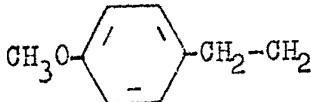
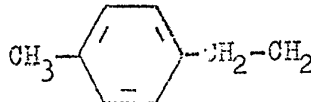


<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DR50 en mg/kg i.v.</u>
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,005
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,015
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	HCl	0,005
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	H	HCl	0,007
COO-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,08
COO-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,08
COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0005
COCH <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
COCH <sub>3</sub>		H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0008
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,00125



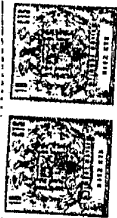
Valores DE<sub>50</sub> en mg/kg. l.v.

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Sal. o base	Valores DE <sub>50</sub> en mg/kg. l.v.
1		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,00125
5		CO-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0008
10	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,10
	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,50
	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O	0,08
15		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,10
	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
	nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,25
20		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,0008
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
25		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02

	L	R <sup>1</sup>	R	X
1		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H
5		CO-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
10	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
15	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
20		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
25		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
30				

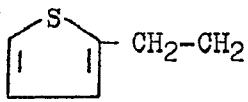
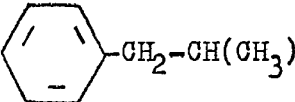
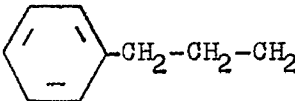
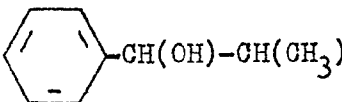
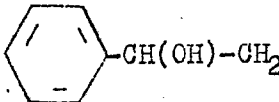
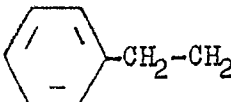
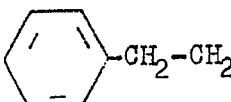

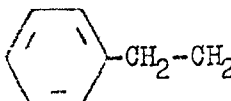
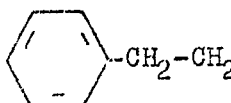
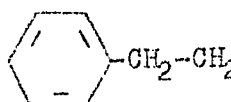


<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE<sub>50</sub> en mg/kg i.v.</u>
CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,00125
CO-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0008
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,10
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,50
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl.½H <sub>2</sub> O	0,08
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,10
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,25
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,0008
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02




Valores DE<sub>50</sub> en  
mg/kg I.V.

	I	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Sal o base	Valores DE <sub>50</sub> en mg/kg I.V.
1		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,0008
5		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
10		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,06
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,00125
15		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,002
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0025
20		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>		H	H	HCl	0,002
		CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,005
25		CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,03
		CH <sub>2</sub> -O-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,25

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z
1		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
5		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
10		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
15		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>		H	H
20		CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
25		CH <sub>2</sub> -O-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
30					



<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE<sub>50</sub> en mg/kg l.v.</u>
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,0008
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,06
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,00125
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,002
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0025
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>		H	H	HCl	0,002
CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,005
CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,03
CH <sub>2</sub> -O-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,25

MAR 1976




Valores DE<sub>50</sub> en  
mR/Kr I.V.

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z	Sal o base	Valores DE <sub>50</sub> en mR/Kr I.V.
1		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,20
5		CH <sub>2</sub> -O-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-F	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
10		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-OCH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
15		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2HCl	0,04
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0025
20		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,01
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
25		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,04
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,005

	L	R <sup>1</sup>	R	X	Z
1		CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
5		CH <sub>2</sub> -O-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-J
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-(
10		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-(
		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-(
15		COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-(
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
20		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
25		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F
30					



MAR. 1976

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE50 en mg/kg i.v.</u>
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> - 	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HCl	0,20
CH <sub>2</sub> -O-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-F	(COOH) <sub>2</sub>	0,001
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,04
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3-OCH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,002
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,005
COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2HCl	0,04
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,0025
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,01
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(COOH) <sub>2</sub>	0,02
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,04
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,005



MAR 1976

Valores DE50 en  
MS/KF I.V.

Sal o base

Z

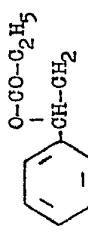
X

R

R<sup>1</sup>

L

1



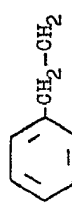
0,01

1 1/2 (COOH)<sub>2</sub>



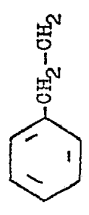
0,02

base



0,02

base



0,00125

base

4-CH<sub>3</sub>

H

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

-COCH<sub>3</sub>

-COCH<sub>3</sub>

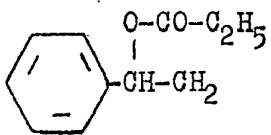
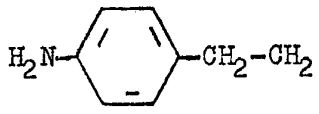
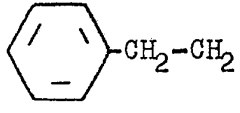
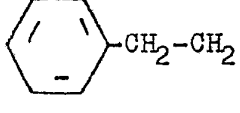
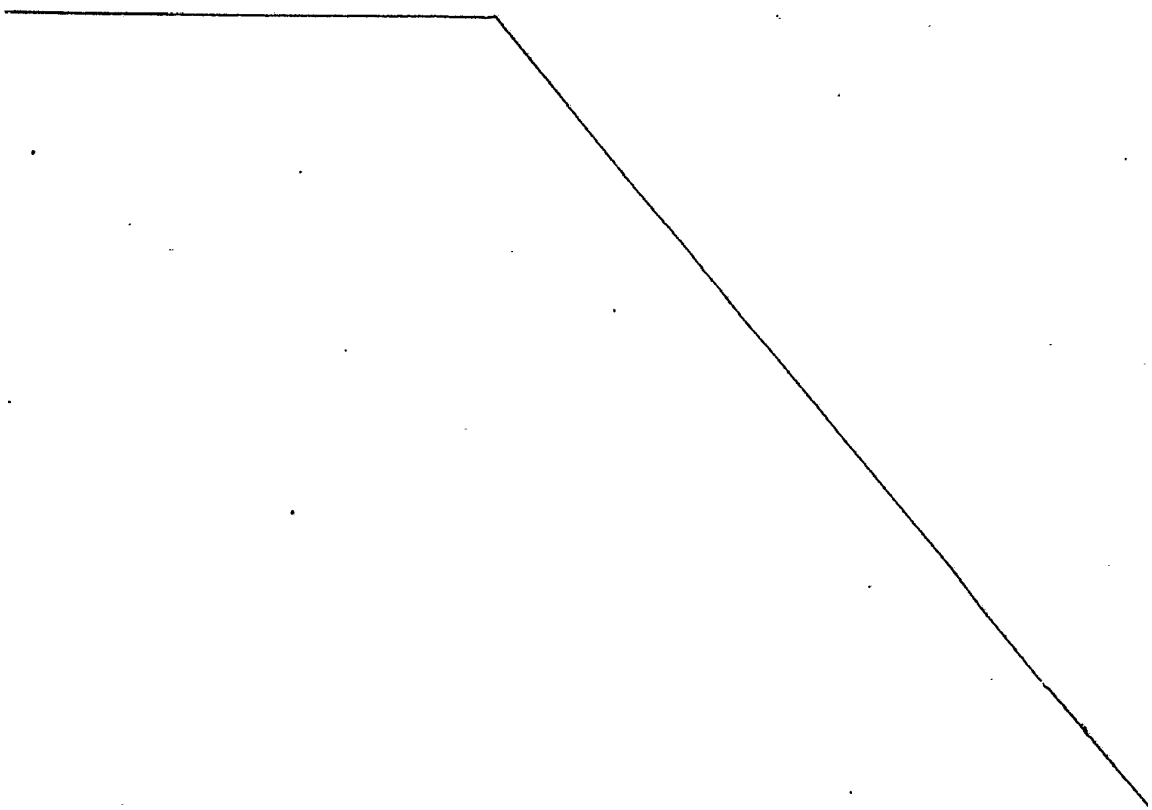
10

15

20

25

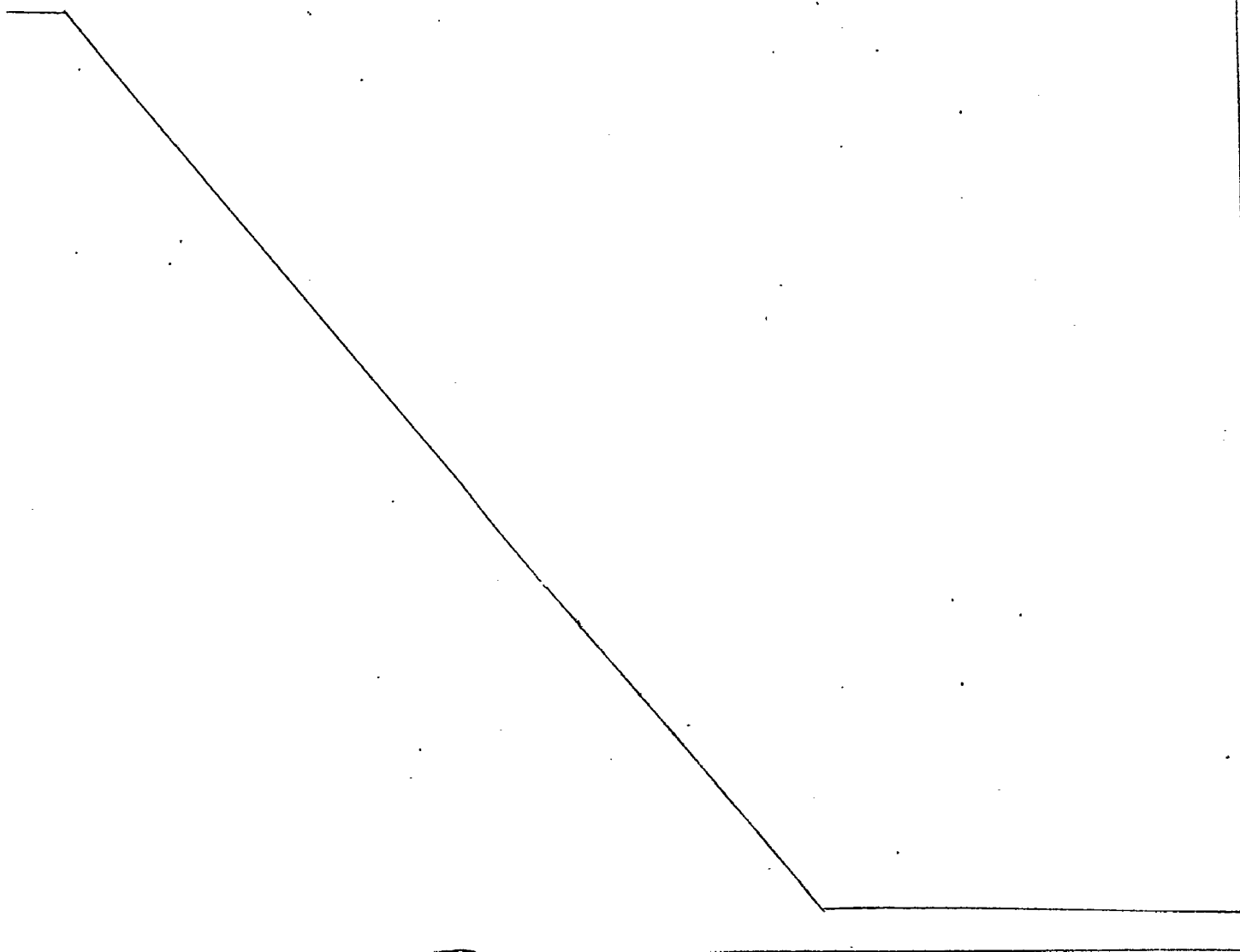
30

	<u>L</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>
1		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
5		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
		-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>
10		-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-F
15					
20					
25					
30					



MAR 1976

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>	<u>Sal o base</u>	<u>Valores DE50 en</u> <u>mg/kg i.v.</u>
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1½(COOH) <sub>2</sub>	0,01
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	base	0,02
-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	base	0,02
-COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4-F	base	0,00125





1 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no para limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

5 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 50 partes de 4-N-anilino-1-bencil-4-carbamoilpiperidina y 600 partes de una solución concentrada de ácido clorhídrico. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta un volumen de 400 partes con lo que se forma un precipitado. Se separa por filtración, se lava con 10 agua y acetona y se seca, dando dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-bencil-4-carboxipiperidina, p.f. 261-263°C (desc.).

15 Una suspensión agitada de 1500 partes de dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-bencil-4-carboxi-piperidina en 3000 partes de agua se alcaliniza con un exceso de una solución concentrada de hidróxido sódico. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el producto precipitado se separa por filtración y se suspende en 1500 partes de agua de hielo. Se filtra el producto crudo y se cristaliza tres veces en agua, 20 dando 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato sódico, p.f. > 300°C (desc.).

25 Se calienta a 70°C una mezcla de 66,4 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato sódico en 375 partes de triamida hexametilfosfórica. Después de enfriar a 10°C, se añaden 31,2 partes de yodometano (reacción ligeramente exotérmica). La mezcla se agita durante 21 horas a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 360 partes de metilbenceno. La mezcla se lava con agua y se separan las capas. La fase acuosa se lava con metilbenceno. 30 Las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente una



1 vez con 300 partes de una solución de hidróxido sódico al  
10 % y dos veces con 300 partes de agua, se seca, se filtra  
y evapora, dando 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
carboxilato de metilo como residuo.

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas una  
mezcla de 47,2 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-  
piperidincarboxilato de metilo y 130,1 partes de anhídrido  
propanoico. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en  
1000 partes de agua y se alcaliniza con hidróxido amónico.  
10 El producto se extrae con 450 partes de triclorometano. El  
extracto se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y  
evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna  
sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y  
5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones pu-  
15 ras y se evapora el eluyente, dando como residuo 4-{N-(1-oxo-  
propil)-N-fenilamino}-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato  
de metilo.

20 Se hidrogena a la presión normal y a la temperatura am-  
biente una mezcla de 46,2 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fe-  
nilamino}-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de metilo y  
300 partes de ácido acético, con 10 partes de catalizador de  
paladio en carbón. Después de que se ha absorbido la canti-  
dad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por fil-  
25 tración. Se evapora el filtrado y al residuo se añaden 300  
partes de agua. La mezcla se alcaliniza con hidróxido amóni-  
co y el producto se extrae con triclorometano. El extracto  
se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El  
residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de  
30 sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de meta-  
nol, saturada de amoniaco, como eluyente. Se recogen las



1076

1 fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se  
disuelve en 140 partes de 2,2'-oxi-bis-propano y la solución  
se agita con carbón activo. Este último se separa por fil-  
tración y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en  
5 la sal hidrocioruro en 2-propanol y 4-metil-2-pentanona. Se  
filtra la sal y se cristaliza dos veces en 4-metil-2-pentano-  
na, dando hidrocioruro de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-  
4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 168,7°C.

EJEMPLO 2

10 Una solución de 378,5 partes de 1-(fenilmetil)-4-pipe-  
ridinona y 362,5 partes de 3-(trifluormetil)bencenammina en  
15 1500 partes de ácido acético se agita durante 1 hora a la  
temperatura ambiente: reacción exotérmica (la temperatura as-  
ciende a 40°C). Después de enfriar, se añaden 262,7 partes  
de cianuro potásico y la mezcla se agita durante 4 días a  
la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en  
una mezcla de hielo machacado e hidróxido amónico y el pro-  
ducto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con  
una solución diluída de hidróxido amónico, se seca, se fil-  
tra y evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de  
20 2,2'-oxi-bis-propano y éter de petróleo (2:1 en volumen),  
dando 1-(fenilmetil)-4-[[3-(trifluormetil)fenil]amino]-4-  
piperidincarbonitrilo, p.f. 96°C.

25 A 1656 partes de ácido sulfúrico concentrado se añaden  
poco a poco 249,5 partes de 1-(fenilmetil)-4- [[3-(trifluor-  
metil)fenil]amino]-4-piperidincarbonitrilo. Una vez comple-  
tada la adición, se continúa agitando durante la noche a la  
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre  
hielo machacado y, mientras se enfría, se alcaliniza la mez-  
30 cla con hidróxido amónico. Agitando fuertemente precipita el



1 producto. Se decanta la fase acuosa que sobrenada y el pro-  
ducto sólido residual se disuelve en triclorometano. La so-  
lución se sacude con hidróxido amónico. La fase orgánica se  
5 lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo  
sólido se agita en 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el pro-  
ducto, se lava con hexano y se seca a vacío dando 1-(fenil-  
metil)-4-{[3-(trifluormetil)fenil]amino}-4-piperidincarboxa-  
mida, p.f. 179,3°C.

10 A 792 partes de una solución concentrada de ácido  
clorhídrico se añaden 100 partes de 1-(fenilmetil)-4-{[3-  
(trifluormetil)fenil]amino}-4-piperidincarboxamida. La mez-  
cla se calienta a la temperatura de reflujo con agitación.  
Se añaden 230 partes de agua seguidas de la adición de un  
15 antiespumante. Se continúa agitando a reflujo durante 3 ho-  
ras 50 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambien-  
te, la mezcla de reacción se vierte en una vasija y se aña-  
den 200 partes de agua. La mezcla se alcaliniza fuertemente  
con hidróxido sódico mientras se agita fuertemente: se for-  
ma un precipitado. Se decanta la fase acuosa que sobrenada  
20 y el precipitado residual se disuelve en agua. La solución  
resultante se enfría y acidula con ácido acético (pH alre-  
dedor de 7) con lo que precipita el producto. Se separa por  
filtración y se hierve en N,N-dimetilformamida. Después de  
enfriar, el producto se filtra de nuevo, se lava sucesiva-  
25 mente con etanol y 2,2'-oxi-bis-propano y se seca. La frac-  
ción menos pura se cristaliza en N,N-dimetilformamida. El  
producto puro se separa por filtración, se lava sucesivamen-  
te con etanol y N,N-dimetilformamida y se seca a 140°C, dan-  
do ácido 1-(fenilmetil)-4-{3-(trifluormetil)fenilamino}-4-  
30 piperidincarcboxílico, p.f. 264,3°C.



MA

1

EJEMPLO 3

Se agita y se calienta a reflujo durante 28 horas una mezcla de 150 partes de 4-[N-(4-fluorfenil)amino]-1-piperidincarboxamida, 77,5 partes de hidróxido potásico y 660 partes de 1,2-etanodiol. La mezcla de reacción se vierte en agua y el total se acidula con ácido acético hasta pH aproximadamente 6. El producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza en N,N-dimetilformamida. Se filtra de nuevo y se recristaliza en N,N-dimetilformamida dando, después de seco, ácido 4-[(4-fluorfenil)amino]-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 258,7°C.

5

10

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y utilizando una cantidad equivalente de una 4-piperidincarboxamida apropiada en lugar de la 4-[N-(4-fluorfenil)amino]-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxamida allí utilizada, se preparan los siguientes ácidos 4-piperidincarboxílicos:

15

ácido 4-[N-(3-metoxifenil)amino]-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 211,1°C,

20

ácido 4-[(4-metilfenil)amino]-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 270°C y

ácido 4-[(4-metoxifenil)amino]-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 250°C.

EJEMPLO 5

25

A una mezcla agitada de 11,5 partes de dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-bencil-4-carboxipiperidina, 0,24 partes de N,N-dimetilformamida y 14 partes de clorobenceno se añaden 2,24 partes de cloruro de tionilo. Una vez completada la adición, la mezcla se agita primero durante 2 horas a la temperatura ambiente y después se calienta a 90-95°C durante

30



MAR 1976

1 45 minutos. Después de enfriar, se añaden 40 partes de 4-N-  
anilino-1-bencil-4-cloro-carbonil-piperidina. La mezcla se  
5 agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Se evapora  
el exceso de etanol. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico  
5 diluido. Esta solución se extrae primero con tolueno  
y después se alcaliniza con hidróxido sódico seguido de ex-  
tracción con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre sul-  
fate magnésico, se filtra y evapora. El residuo oleoso se  
disuelve en 120 partes de éter di-isopropílico y se intro-  
10 duce en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidro-  
cloruro precipitado se separa por filtración, se hierve en  
40 partes de 2-propanol y se filtra de nuevo de la solución  
caliente. Después de secar, se obtiene dihidrocloruro de  
15 4-N-anilino-1-bencil-4-(etoxicarbonil)piperidina crudo. Es-  
tos cristales se recristalizan en una mezcla de 24 partes de  
etanol y 24 partes de 2-propanol. Después de filtrar y secar,  
se obtiene dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-bencil-4-(etoxi-  
carbonil)piperidina, p.f. 207,5-211°C.

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas una  
mezcla de 101,5 partes de 4-anilino-1-bencilisonipecotato  
de etilo y 292,8 partes de anhídrido propanoico. La mezcla  
de reacción se vierte sobre hielo machacado y el total se  
alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con  
25 triclorometano. El extracto se lava sucesivamente con una  
solución diluida de hidróxido amónico y agua, se seca, se  
filtra y evapora. El residuo se convierte en la sal etano-  
dioato en 400 partes de 2-propanol. Se filtra la sal y se  
cristaliza tres veces en 2-propanol, dando etanodioato de  
30 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(fenilmetil)-4-piperi-  
dincarboxilato de etilo, p.f. 196°C.



1            Se hidrogena a la temperatura ambiente y a 20 psi  
2            (1,4 kg/cm<sup>2</sup>), con 15 partes de catalizador de paladio al  
3            10 % en carbón, una mezcla de 76 partes de 4-(N-(1-oxopropil)-  
4            N-fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de etilo  
5            y 250 partes de ácido acético. Después de que se ha absorbido  
6            la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador.  
7            El filtrado se evapora y el residuo se disuelve en agua. La  
8            solución se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se  
9            extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, se  
10            seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por  
11            cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mez-  
12            cla de triclorometano y 10 % de metanol como eluyente. Se re-  
13            cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El resi-  
14            duo se convierte en la sal etanodioato en 2-propanona. Se fil-  
15            tra la sal y se lava con 2-propanona dando, después de secar,  
16            etanoditioato de 4-(N-(1-oxopropil)-N-fenilamino)-4-piperi-  
17            dincarboxilato de etilo, p.f. 206,8°C.

EJEMPLO 6

18            Se disuelven 100 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenil-  
19            metil)-4-piperidincarboxilato sódico en 565 partes de tria-  
20            mida hexametilfosfórica anhidra a 70-80°C. Se enfría la solu-  
21            ción a 10°C y se añaden gota a gota 40,6 partes de 1-bromo-  
22            propano. Una vez completada la adición, se continúa agitando  
23            durante 25 horas a la temperatura ambiente. Después se aña-  
24            den metilbenceno y agua. Se separa la fase orgánica, se lava  
25            sucesivamente con agua, solución de hidróxido sódico al 10 %  
26            y de nuevo con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo  
27            se disuelve en hexano y la solución se deja en reposo duran-  
28            te la noche a la temperatura ambiente. Se filtra y se evapo-  
29            ra el filtrado. El residuo se convierte en la sal etanodioato



MAR 1975

1 en 2-propanona. Se filtra la sal y se seca, dando etanodioa-  
to de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato  
de propilo, p.f. 192,2°C.

5 Se añaden gota a gota 260 partes de anhídrido propanoi-  
co a 93 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
carboxilato de propilo mientras se enfría en un baño de  
agua. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se  
calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la  
mezcla de reacción se vierte en agua, se alcaliniza con hi-  
10 dróxido amónico y el producto se extrae con triclorometano.  
El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora.  
El residuo se disuelve en éter de petróleo. Se filtra la so-  
lución y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se con-  
vierte en la sal etanodioato en 2-propanona. Se filtra la  
15 sal y se cristaliza en una mezcla de 2-propanona y etanol  
(10:1 en volumen), dando etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de pro-  
pilo, p.f. 169,7°C.

20 Se hidrogena a la presión normal y a la temperatura  
ambiente, con 10 partes de catalizador de paladio al 10 %  
en carbón, una mezcla de 93 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-  
fenilamino}-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de propi-  
lo y 160 partes de butanol. Después de que se ha absorbido la  
cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y  
25 se evapora el filtrado. El residuo oleoso se purifica por  
cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una  
mezcla de triclorometano y 5 % de metanol, saturada de amo-  
niaco gaseoso, como eluyente. Se recogen las fracciones pu-  
ras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la  
30 sal hidrocioruro en 1,1'-oxi-bis-etano, dando hidrocioruro



1 de 4-(N-(1-oxopropil)-N-fenilamino)-4-piperidincarboxilato  
de propilo, p.f. 173,3°C.

EJEMPLO 7

5 Se hidrogena a la presión normal y a una temperatura  
de 40°C, en presencia de 4 partes de catalizador de pala-  
dio en carbón, una mezcla de 21 partes de 4-N-(N-acetil-  
anilino)-1-bencil-4-(etoxicarbonil)piperidina, 100 partes  
de etanol, 6 partes de solución concentrada de ácido clorhí-  
drico y 10 partes de agua destilada. Cuando se ha absorbido  
10 la cantidad calculada de hidrógeno, se interrumpe la hidro-  
genación. Se filtra el carbón y se evapora el filtrado. El  
semisólido se disuelve en agua. La solución acuosa se alcali-  
niza con hidróxido amónico y se extrae con tolueno. La ca-  
pa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y eva-  
15 para. El residuo oleoso se disuelve en 40 partes de éter  
di-isopropílico. Después de enfriar a 0°C se obtienen 10,5  
partes de 4-N-(N-acetil-anilino)-4-(etoxicarbonil)piperidina,  
p.f. 72,4-73,8°C.

EJEMPLO 8

20 A una solución agitada de 98 partes de ácido 4-(N-(3-  
metoxifenil)amino)-1-fenilmetil)-4-piperidincarboxílico en  
660 partes de triamida hexametilfosfórica seca, se añaden  
poco a poco 9,7 partes de dispersión de hidruro sódico al  
78 % (reacción exotérmica: la temperatura asciende a 40°C).  
25 La solución se agita durante 2 horas y después de enfriar a  
la temperatura ambiente se añaden gota a gota 45 partes de  
yodometano. Una vez completada la adición, se continúa agi-  
tando durante la noche a la temperatura ambiente. Se añaden  
360 partes de metilbenceno y la mezcla se lava con agua.  
30 Se separa la fase orgánica, se lava sucesivamente con una



1 solución de hidróxido sódico al 10 % y agua, se seca, se fil-  
tra y evapora. El residuo oleoso se convierte en la sal etano-  
dicato en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza el  
etanol dando etanodicoato de 4-{N-(3-metoxifenil)amino}-1-(fe-  
5 nilmetil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 182,5°C.

EJEMPLO 9

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y utilizando  
cantidades equivalentes respectivamente de un ácido 4-piperi-  
dicarboxílico apropiado y de yodometano o yodoetano, se pre-  
paran las siguientes sales de adición de ácido de 4-piperi-  
dicarboxilato:

dihidrócloruro de 4-{(4-metilfenil)amino}-1-(fenilmetil)-4-  
piperidincarboxilato de etilo, p.f. 213,4°C,  
etanodicoato de 4-{(4-fluorfenil)amino}-1-(fenilmetil)-4-pipe-  
15 ridincarboxilato de metilo, p.f. 168,6°C,  
etanodicoato de 4-{(4-metoxifenil)amino}-1-(fenilmetil)-4-pi-  
peridincarboxilato de metilo, p.f. 177-185°C y  
hidrocloruro de 1-(fenilmetil)-4-{3-(trifluormetil)fenilami-  
no}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 120,4°C.

EJEMPLO 10

20 Se disuelven 75,7 partes de ácido 4-{(4-fluorfenil)-  
amino}-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico en 489 partes de  
triamida hexametilfosfórica seca mientras se calienta a  
25 100°C. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se aña-  
den poco a poco 7,07 partes de dispersión de hidruro sódico  
al 78 % (reacción exotérmica: la temperatura asciende a 40°C).  
Después de agitar durante 2 horas, se añaden gota a gota  
25,2 partes de bromoetano. Una vez completada la adición, se  
continúa agitando durante la noche a la temperatura ambiente.

30



12 MAR 1978

1 Se agrega metilbenceno y la mezcla se vierte en agua. Se se-  
paran las capas y la fase acuosa se extrae con metilbenceno.  
Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de  
5 hidróxido sódico al 10 % y con agua, se secan, se filtran y  
evaporan. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en  
columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-  
metano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las frac-  
ciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se  
10 convierte en la sal hidrocioruro en 1,1'-oxi-bis-etano y  
2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en etanol, dan-  
do, después de seca, 61,4 partes de dihidrocioruro de 4-(4-  
fluorfenil)amino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de  
etilo, p.f. 219,8°C.

EJEMPLO 11

15 Una mezcla de 32,5 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenil-  
metil)-4-piperidincarboxilato de metilo y 200 partes de me-  
tanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura am-  
biente con 5 partes de catalizador de paladio al 10 % en car-  
bón. Después de haberse absorbido la cantidad calculada de  
20 hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado.  
El residuo oleoso solidifica al rascar las paredes en 2,2'-  
oxi-bis-propano. El producto se filtra y se seca a vacío,  
dando 20 partes (85 %) de 4-(fenilamino)-4-piperidincarboxi-  
lato de metilo, p.f. 139,1°C.

EJEMPLO 12

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos y efectuando la reacción de hidrogenación en el disolven-  
te indicado, se preparan los siguientes 4-piperidincarboxila-  
30



1 tos y sales de adición de ácido de los mismos:

Empleando metanol como disolvente, se preparan:

4- [3-(trifluormetil)fenilamino]-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 98,1°C

5 dihidrocloruro de 4-[(4-metoxifenil)amino]-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 183,7°C y

4-[(4-fluorfenil)amino]-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 83,7°C.

Empleando etanol como disolvente, se preparan:

10 4-[N-(3-metoxifenil)amino]-4-piperidincarboxilato de metilo como residuo oleoso

sesquitanodicoato de 4-[(4-metilfenil)amino]-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 168,1°C y

15 dihidrocloruro de 4-[(4-fluorfenil)amino]-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 187,8°C.

Empleando ácido acético como disolvente, se prepara:

4-anilinoisonipecotato de etilo, p.f. 121,8°C.

EJEMPLO 13

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 60 horas una mezcla de 18,5 partes de 2-bromopropano, 25 partes de 4-(fenilamino)-4-piperidincarboxilato de etilo, 25 partes de carbonato sódico, 1 parte de yoduro potásico y 400 partes de 4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en la sal hidroclo-

25 ro en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 20,9 partes (55 %) de hidrato de dihidrocloruro de

30 1-(1-metiletil)-4-fenilamino-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 148,6°C.



EJEMPLO 14

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de ba-  
5 se libre o en forma de sal de adición de ácido después de  
tratamiento con el ácido apropiado:

hemihidrato de dihidrocloruro de 1-(1-metiletíl)-4-(fenil-  
amino)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 168,7°C y  
4-[(3-metoxifenil)amino]-1-(2-propenil)-4-piperidincarboxila-  
10 to de metilo, como residuo oleoso.

EJEMPLO 15

15 Se agita durante 2 horas y 30 minutos a 75-80°C una  
mezcla de 28,7 partes de (2-bromoetil)benceno, 34,7 partes  
de 4-anilinoisonipecotato de etilo, 25 partes de N,N-dietil-  
etanamina y 162 partes de N,N-dimetilacetamida. La mezcla de  
reacción se vierte sobre 1000 partes de agua y el producto  
se extrae tres veces con 210 partes de 1,1'-oxi-bis-etano.  
Los extractos combinados se lavan dos veces con 200 partes  
de agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se pu-  
20 rifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice em-  
pleando una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
eluyente. El residuo oleoso se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-  
propano dando 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidin-  
25 carboxilato de etilo, p.f. 65°C.

EJEMPLO 16

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de ba-  
se libre o en forma de sal de adición de ácido después del



MAR. 1976

1 tratamiento con el ácido apropiado:  
etanodioato de 4-{N-(3-metoxifenil)amino}-1-(2-feniletil)-4-  
piperidincarboxilato de metilo, p.f. 184,7°C,  
etanodioato de 4-{(4-fluorfenil)amino}-1-(2-feniletil)-4-  
5 piperidincarboxilato de metilo, p.f. 204,3°C,  
dihidrocloruro de 4-{(4-metilfenil)amino}-1-(2-feniletil)-  
4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 187,6°C,  
dihidrocloruro de 4-{(4-metoxifenil)amino}-1-(2-feniletil)-  
4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 186,9°C,  
10 hidrocloreuro de 1-(2-feniletil)-4-{(trifluormetil)fenil-  
amino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 210,1°C y  
dihidrocloruro de 4-{(4-fluorfenil)amino}-1-(2-feniletil)-  
4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 185,6°C.

EJEMPLO 17

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas una  
mezcla de 19 partes de dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-ben-  
cil-4-carboxipiperidina, 14,4 partes de ácido sulfúrico y  
64 partes de etanol. Se decanta el disolvente y el residuo se  
disuelve en agua. La solución acuosa se alcaliniza con hi-  
20 dróxido amónico y se extrae con una mezcla de tolueno y éter  
di-isopropílico. Las capas orgánicas combinadas se secan so-  
bre sulfato magnésico, se filtran y evaporan. El residuo oleo-  
so se disuelve en 200 partes de éter di-isopropílico y se  
introduce en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El hi-  
25 drocloruro precipitado se separa por filtración, se lava  
con 2-propanol, se filtra de nuevo y se seca, dando 11,5 par-  
tes de dihidrocloruro de 4-N-anilino-1-bencil-4-(etoxicarbo-  
nil)piperidina, p.f. 212-214,4°C.

30 A una solución agitada y a reflujo de 101,4 partes de  
4-anilino-1-bencil-4-piperidincarboxilato de etilo en 640 par-



APR 1976

1 tes de benceno seco se añade gota a gota una solución de  
2 172 partes de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico al  
3 70 % en benceno en 160 partes de benceno seco. Una vez com-  
4 pletada la adición, se continúa agitando durante 2 horas 30  
5 minutos a 80°C. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte  
6 sobre agua de hielo, se alcaliniza con solución de hidróxido  
7 sódico y el producto se extrae con benceno. El extracto se  
8 lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El re-  
9 siduo se convierte en la sal hidrocioruro en 2-propanol y  
10 éter. Se filtra la sal, se hierve en 2-propanol y, después  
11 de enfriar, se filtra el producto. Se hierve una vez más en  
12 acetonitrilo y de nuevo se filtra la sal después de enfriar.  
13 La base libre se libera en la forma convencional. Después de  
14 extraer con éter, este último se lava con agua, se seca y se  
15 evapora, dando como residuo oleoso 4-anilino-1-bencil-4-pipe-  
16 ridinmetanol.

#### EJEMPLO 18

17 A una mezcla agitada de 11 partes de 4-anilino-1-ben-  
18 cil-4-piperidinmetanol y 60 partes de triamida hexametilfos-  
19 fórica se añade poco a poco 1 parte de dispersión de hi-  
20 druro sódico al 78 %, a la temperatura ambiente. Después de  
21 agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se añaden  
22 gota a gota 4,8 partes de yodometano. Una vez completada la  
23 adición, se continúa agitando a la temperatura ambiente duran-  
24 te la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y el  
25 producto se extrae con benceno. El extracto se lava con agua,  
26 se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica  
27 por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una  
28 mezcla de triclorometano y 3 % de metanol saturada de amo-  
29 niaco gaseoso como eluyente. Se recogen las fracciones puras  
30



1 y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en  
la sal hidrocioruro en 1,1'-oxi-bis-etano y 2-propanol. Se  
filtra la sal y se seca dando dihidrocioruro de 4-(metoximetil)-  
N-fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, p.f. 240,5°C.

5 EJEMPLO 19

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18 y empleando  
una cantidad equivalente de un yodoalcano apropiado, se pre-  
paran los siguientes compuestos:

10 dihidrocioruro de 4-(etoximetil)-N-fenil-1-(fenilmetil)-4-  
piperidinamina, p.f. 238,4°C y  
dihidrocioruro de N-fenil-1-(fenilmetil)-4-(propoximetil)-4-  
piperidinamina, p.f. 220,2°C.

EJEMPLO 20

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 6 horas una  
mezcla de 7 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(fenilmetil)-  
4-piperidinamina y 15 partes de anhídrido propanoico. Des-  
pués de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en agua de  
hielo y se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se  
20 extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se  
seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se convierte en  
la sal etanodioato en 1,1'-oxi-bis-etano y 2-propanol. La  
sal pegajosa se tritura con 2-propanona. El producto se filtra  
y se cristaliza en 96 partes de acetonitrilo dando etano-  
25 dioato de N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-  
N-fenilpropanamida, p.f. 191,2°C.

EJEMPLO 21

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 y empleando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan:



1 etanodioato de N-{4-(etoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-  
N-fenilpropanamida, p.f. 181,2°C y  
etanodioato de N-fenil-N-{1-(fenilmetil)-4-(propoximetil)-  
4-piperidinil}propanamida, p.f. 180,3°C.

5 EJEMPLO 22

Una mezcla de 52 partes de N-{4-(metoximetil)-1-(fe-  
nilmetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida y 200 partes de  
ácido acético se hidrogena a la presión normal y a la tempe-  
ratura ambiente con 3 partes de catalizador de paladio al  
10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad  
calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapo-  
ra el filtrado. El residuo se recoge en agua, se enfría y se  
alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con  
triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se fil-  
15 tra y evapora, dando N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fe-  
nilpropanamida en forma de residuo oleoso.

EJEMPLO 23

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 y emplean-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan:  
20 N-{4-(etoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida como  
residuo oleoso y  
etanodioato de N-fenil-N-{4-(propoximetil)-4-piperidinil}-  
propanamida, p.f. 180°C.

25 EJEMPLO 24

A una solución de 32 partes de 4-anilino-1-bencil-4-  
piperidinmetanol en 90 partes de benceno se añaden 0,2 partes  
de cloruro de N,N-trietilbencenometanamino y 150 partes de  
solución de hidróxido sódico al 60 %. Después de agitar fuer-  
30 temente, se añaden gota a gota 10,9 partes de sulfato de di-



1 metilo a una temperatura inferior a 30°C. Una vez completada  
la adición, se continúa agitando a la temperatura ambiente,  
primero durante 2 horas y media y después, una vez agregada  
una segunda porción de 2,6 partes de de sulfato de dimetilo,  
5 durante hora y media. La mezcla de reacción se enfría en agua  
de hielo y se añaden 200 partes de agua. Se separa la fase  
orgánica y la fase acuosa se extrae con benceno. Las fases  
orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran  
y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en co-  
10 lumnas sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorome-  
tano y 3 % de metanol, saturada de amoniaco, como eluyente.  
Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora dan-  
do como residuo 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(fenilmetil)-4-  
piperidinamina.

15 Una mezcla de 10 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-  
1-(fenilmetil)-4-piperidinamina y 200 partes de ácido acético  
se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente  
con 2 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Des-  
pués de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidró-  
20 geno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El  
residuo oleoso se disuelve en agua, se enfría y se alcalini-  
za con hidróxido amónico. El producto se extrae con tricloro-  
metano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y  
evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en  
25 columnas sobre gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-  
metano y 10 % de metanol, saturada de amoniaco gaseoso, como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se  
evapora dando como residuo oleoso 4-(metoximetil)-N-fenil-4-  
piperidinamina.

30 Se agita y se calienta a reflujo durante el fin de



MAR 27 1976

1 semana con un separador de agua, una mezcla de 2 partes de  
2-bromoetilbenceno, 2,2 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-4-  
piperidinamina, 0,1 partes de yoduro potásico, 1,6 partes de  
5 carbonato sódico y 48 partes de 4-metil-2-pentanona. La mez-  
cla de reacción se vierte en agua y la capa orgánica se se-  
para, se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El re-  
siduo oleoso se convierte en la sal hidrocloreto en 1,1'-oxi-  
bis-etano y 2-propanol. Se filtra la sal, se cristaliza en  
1,1'-oxi-bis-etano (carbón activo), se filtra de nuevo y se  
10 seca a vacío, dando dihidrocloreto de 4-(metoximetil)-N-fe-  
nil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinamina, p.f. 221,4°C.

EJEMPLO 25

Se agita y se calienta a reflujo durante 10,25 horas,  
una mezcla de 10 partes de 2-bromopropano, 9 partes de 4-  
15 (metoximetil)-N-fenil-4-piperidinamina, 4,9 partes de N,N-  
dietiletanamina y 72 partes de N,N-dimetilacetamida. Después  
de enfriar, el hidrobromuro de N,N-dietiletanamina formado  
se separa por filtración, y el filtrado se diluye con agua.  
El producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava  
20 bien con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se  
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice em-  
pleando una mezcla de triclorometano y metanol (90:10) como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se  
evapora dando 5,7 partes (42,6 %) de 4-(metoximetil)-1-(1-  
25 metiletíl)-N-fenil-4-piperidinamina, como residuo oleoso.

EJEMPLO 26

A una mezcla de 102 partes de 4-oxo-1-(2-feniletíl)-  
piperidina, 47 partes de anilina y 350 partes de ácido acé-  
tico se añade gota a gota una solución de 36 partes de cian-  
30 nuro potásico en 100 partes de agua, a una temperatura com-



1 prendida entre 35 y 45°C (reacción exotérmica). Una vez com-  
pletada la adición, se retira el baño refrigerante y la mez-  
cla se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se vierte en 650 partes de hidróxido amó-  
5 nico y se añaden 500 partes de hielo machacado. Se extrae la  
mezcla con cloroformo y el extracto orgánico se seca sobre  
carbonato potásico, se filtra y evapora. El residuo (sólido)  
se tritura con éter di-isopropílico. Después de mantener a  
la temperatura ambiente, se obtiene 4-anilino-4-ciano-1-(2-  
10 feniletil)piperidina, p.f. 120-121°C.

A 4500 partes de ácido sulfúrico se añaden poco a po-  
co 710 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidin-  
carbonitrilo mientras se mantiene la temperatura por debajo  
de 25°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando  
15 durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se vierte en una mezcla de 10.000 partes de hielo  
machacado y 3600 partes de hidróxido amónico. El producto se  
extrae con 7500 partes de triclorometano. El extracto se se-  
ca, se filtra y evapora. El residuo se agita en 140 partes de  
20 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el producto y se seca, dando  
4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxamida, p.f.  
182,5°C.

Se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas una  
mezcla de 105 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-pi-  
25 peridincarboxamida, 53,7 partes de hidróxido potásico y 275  
partes de 1,2-etanodiol. Después de enfriar, la mezcla de  
reacción se vierte en 1000 partes de agua y el total se fil-  
tra sobre Hyflo. El filtrado se acidula fuertemente con solu-  
ción de ácido clorhídrico hasta que el precipitado formado  
30 se disuelve. La solución se alcaliniza fuertemente con una



1976

1 solución concentrada de hidróxido sódico (reacción exotérmica) y se filtra en caliente. Se deja cristalizar la sal sódica del filtrado. Se separa por filtración y se recrystaliza en agua, dando la sal sódica del ácido 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico, p.f. > 300°C (desc.).

5 EJEMPLO 27

Se agita y se calienta a 100°C una solución de 62,3 partes de sal sódica de ácido 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico en 28,4 partes de yodometano. Después de enfriar a 10°C, se añaden gota a gota 340 partes de triamida hexametilfosfórica (reacción ligeramente exotérmica). Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 800 partes de agua y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso solidifica al triturar con 2,2'-oxi-bis-propano, Se filtra el producto y se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano, dando 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 94,9°C.

15 EJEMPLO 28

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27 y empleando en lugar de yodometano una cantidad equivalente de yodoetano, 2-bromopropano, 3-bromo-1-propeno y (clorometil)benceno, respectivamente, se obtienen los siguientes compuestos:

25 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 65,4°C,

4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de 1-metiletilo, p.f. 78,5°C,

30 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de 2-propenilo, p.f. 57,2°C y



1 4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de  
fenilmetilo, p.f. 76,7°C.

EJEMPLO 29

5 A 300 partes de ácido acético glacial se añaden gota  
a gota 86 partes de 3-metil-4-oxo-1-piperidincarboxilato de  
metilo y 51,12 partes de anilina mientras se mantiene la tem-  
peratura por debajo de 30°C. Después se añade gota a gota una  
solución de 39 partes de cianuro potásico en la cantidad mí-  
nima de agua. (la temperatura se mantiene por debajo de  
10 25°C). Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la  
temperatura ambiente durante el fin de semana. El producto  
precipitado se separa por filtración, se suspende en agua  
y se alcaliniza ligeramente. Se filtra de nuevo el producto  
y se seca, dando 4-anilino-4-ciano-3-pipecolin-1-carboxila-  
15 to de metilo, p.f. 96,4-129,2°C (desc.).

A 920 partes de una solución concentrada de ácido  
sulfúrico se añaden en porciones (rápidamente) 250 partes de  
4-anilino-4-ciano-3-pipecolin-1-carboxilato de metilo mien-  
tras se enfría con agua de hielo para mantener la temperatu-  
ra por debajo de 25°C. Una vez completada la adición, la mez-  
cla se agita primero durante 5 horas a 50°C y después durante  
la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se  
vierte sobre hielo machacado y se alcaliniza con hidróxido  
amónico (temperatura < 30°C). El producto se extrae con tri-  
25 clorometano. El extracto se lava sucesivamente con una solu-  
ción diluída de hidróxido amónico y con agua, se seca, se  
filtra y evapora. El residuo oleoso se cristaliza en 200 par-  
tes de 2-propanol, dando 85 partes de una mezcla de isómeros  
cis y trans. Se filtra y se deja a un lado. El filtrado se  
30 evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna



MAR 1975

1 de gel de sílice empleando sucesivamente como eluyente tri-  
clorometano, una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol,  
y una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol. Las fraccio-  
nes así obtenidas se recogen y desprecian. La fracción recoge-  
5 da después de la elución con una mezcla de triclorometano y  
10 10 % de metanol se evapora. El residuo se cristaliza en ace-  
tonitrilo, dando una primera fracción de cis-4-(aminocarbonil)-3-metil-4-(fenilamino)-1-piperidincarboxilato de metilo,  
p.f. 180°C. La mezcla de isómeros cis y trans, que se dejó a  
un lado (véase antes), se recrystaliza en 640 partes de 2-  
propanol. El precipitado, trans-4-anilino-4-carbamoil-3-pipe-  
colin-1-carboxilato de metilo, se filtra. Se evapora el fil-  
trado y los residuos se cristalizan en acetonitrilo, dando  
una segunda fracción de cis-4-(aminocarbonil)-3-metil-4-(fe-  
15 nilamino)-1-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 178,3°C.

Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una  
mezcla de 30,6 partes de cis-4-(aminocarbonil)-3-metil-4-  
(fenilamino)-1-piperidincarboxilato de metilo, 58,8 partes de  
hidróxido potásico y 270 partes de 2-propanol. Se evapora la  
20 mezcla de reacción y se añaden 400 partes de agua al residuo.  
La mezcla se evapora de nuevo para expulsar las últimas tra-  
zas de 2-propanol. El producto precipitado se filtra y se  
sacude con 3000 partes de triclorometano. El producto no di-  
suelto se separa por filtración y se seca, dando una primera  
25 fracción de cis-3-metil-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxami-  
da; p.f. 220°C. Las aguas madres se lavan con agua, se secan,  
se filtran y evaporan a vacío, dando una segunda fracción de  
cis-3-metil-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxamida, p.f.  
30 ~ 220°C.



1            Se agita durante 4 horas 30 minutos a 75°C una mezcla  
de 20,5 partes de (2-bromoetil)benceno, 23,3 partes de cis-  
3-metil-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxamida, 17,5 partes  
de N,N-dietiletanamina y 105 partes de dimetilacetamida. Se  
5            enfría la mezcla de reacción y se vierte sobre 750 partes de  
agua. El precipitado formado se separa por filtración y se  
disuelve en triclorometano. La solución se lava dos veces con  
agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se suspende en  
2,2'-oxi-bis-propano. El producto crudo se separa por filtra-  
10            ción y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de  
sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de meta-  
nel como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se eva-  
pora el eluyente dando cis-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxamida, p.f. 187,8°C.

15            Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas, en  
un baño de aceite a 220-230°C, una mezcla de 17,5 partes de  
cis-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarbo-  
xamida, 14,3 partes de hidróxido potásico y 74 partes de 1,2-  
etanodiol. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte sobre  
20            430 partes de agua. Se filtra la mezcla y el filtrado se aci-  
dula con una solución concentrada de ácido clorhídrico. La  
mezcla se alcaliniza fuertemente con solución concentrada de  
hidróxido sódico. El aceite formado se separa y se disuelve  
en agua. La solución se alcaliniza fuertemente con una solu-  
25            ción concentrada de hidróxido sódico con lo que precipita un  
aceite. La fase acuosa y el aceite se lavan con 1,1'-oxi-bis-  
etano. Se separa la fase acuosa y se satura de nuevo con una  
solución concentrada de hidróxido sódico. El producto preci-  
30            pitado se separa por filtración, se lava sobre el filtro con  
2-propanona y 1,1'-oxi-bis-etano y se seca a vacío a 80°C



1 dando hidrato de sal sódica de ácido cis-3-metil-4-(fenil-  
amino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico.

5 Se disuelven 12,8 partes de sal sódica de ácido cis-  
3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico  
en 87 partes de triamida hexametilfosfórica a 60-70°C. La so-  
lución se enfría en agua de hielo hasta una temperatura de  
16°C. Después se añaden gota a gota 2,43 partes de yodometano  
(reacción exotérmica: la temperatura asciende a 24°C). Una  
vez completada la adición, se continúa agitando durante 24 ho-  
10 ras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vier-  
te en 200 partes de agua y el producto se extrae dos veces  
con metilbenceno. Los extractos combinados se lavan algunas  
veces con agua, se secan, se filtran y evaporan, dando cis-  
3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato  
15 de metilo, p.f. 100,4°C.

EJEMPLO 30

20 Se añaden gota a gota 13,7 partes de 4-anilino-4-  
ciano-3-pipecolin-1-carboxilato de metilo a 54 partes de áci-  
do sulfúrico concentrado (reacción exotérmica: la temperatura  
asciende a unos 45°C). Una vez completada la adición, la mez-  
cla se agita primero durante 5 horas a unos 50°C y después  
durante la noche a la temperatura ambiente. Se añaden 300 par-  
tes de hielo machacado. La mezcla se alcaliniza con solución  
de hidróxido sódico y el producto se extrae con cloroformo.  
25 Se seca la capa orgánica, se filtra y evapora. El residuo se  
cristaliza en 2-propanol, dando trans-4-anilino-4-carbamoil-  
3-pipecolin-1-carboxilato de metilo, p.f. 134°C.

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una  
mezcla de 47,2 partes de trans-4-anilino-4-carbamoil-3-pipeco-  
lin-1-carboxilato de metilo, 89,6 partes de hidróxido potá-



1 sicó y 410 partes de 2-propanol. La mezcla de reacción se de-  
ja enfriar a la temperatura ambiente durante la noche. El  
precipitado formado se filtra y se desprecia. Se evapora el  
filtrado. El residuo se disuelve en 400 partes de agua y la  
5 solución resultante se evapora hasta que se forma un precipi-  
tado. Después de enfriar, se agita el precipitado y se disuel-  
ve en triclorometano. La solución se lava con agua, se seca,  
se filtra y evapora, dando trans-3-metil-4-(fenilamino)-4-  
piperidincarboxamida, p.f. 188°C.

10 Se agita durante 4 horas a 70°C una mezcla de 19,4 par-  
tes de (2-bromoetil)benceno, 22,5 partes de trans-3-metil-  
4-(fenilamino)-4-piperidincarboxamida, 14,4 partes de N,N-  
dietiletanamina y 135 partes de N,N-dimetilacetamida. La mez-  
cla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente,  
15 se vierte sobre 750 partes de agua y el producto se extrae  
con triclorometano. El extracto se lava tres veces con agua,  
se seca, se filtra y evapora a vacío. El residuo se purifica  
per cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una  
mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se  
20 recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente dando  
trans-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincar-  
boxamida, p.f. 156,6°C.

25 Se agita y se calienta en un baño de aceite a 220-  
230°C, durante 25 horas, una mezcla de 5,4 partes de trans-  
3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxami-  
da; 2,7 partes de hidróxido potásico y 13,75 partes de 1,2-  
etanodiol. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte so-  
bre 125 partes de agua. Se filtra la mezcla, se acidula el  
filtrado con una solución de ácido clorhídrico y se extrae  
30 con triclorometano. Se separa la fase acuosa y se alcaliniza



1 con una solución concentrada de hidróxido sódico. El precipi-  
tado formado se separa por filtración, se lava con 2-propa-  
nol y 1,1'-oxi-bis-propano y se cristaliza en una mezcla de  
20 partes de etanol y 3 partes de agua, dando hidrato de sal  
5 sódica de ácido trans-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-  
4-piperidincarboxílico, p.f. 253-254°C.

A una solución agitada y enfriada (10°C) de 5,6 partes  
de sal sódica de ácido trans-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-fe-  
niletil)-4-piperidincarboxílico en 38 partes de triamida he-  
10 xametilfosfórica se añade 1 parte de yodometano. Se continua  
agitando primero durante 15 minutos mientras se sigue enfriando  
en un baño de agua y después durante 20 horas a la tempe-  
ratura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 100 par-  
tes de agua y el producto se extrae dos veces con benceno.  
15 Los extractos combinados se lavan tres veces con agua, se  
secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cro-  
matografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla  
de benceno y 1 % de metanol como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y el eluyente se evapora dando trans-3-me-  
20 til-4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de  
metilo como residuo.

EJEMPLO 31

Una mezcla de 60 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-fenil-  
25 etil)-4-piperidincarboxilato de fenilmetilo y 320 partes de  
metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura  
ambiente con 10 partes de catalizador de paladio al 10 % en  
carbón. Por adición de una solución concentrada de hidróxi-  
de amónico se disuelve el precipitado que se forma durante  
la hidrogenación. Se filtra el catalizador y se concentra el  
30 filtrado. Se agrega metanol y la mezcla se concentra de nue-



MAR. 1976

1 vo. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se filtra el producto y se seca a vacío a 120°C, dando 43,7 partes de ácido 4-fenilamino-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico, p.f. 268°C.

5 Para iniciar la reacción, se añade gota a gota una pequeña cantidad de una solución de 78,1 partes de yodometano en 70 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco a una solución agitada de 6,9 partes de litio en 70 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco. Después de la adición de 70 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco, el resto de la solución se agrega gota a  
10 gota a la temperatura de reflujo. Se continúa agitando a reflujo durante 30 minutos. Después se añaden poco a poco 16,2 partes de ácido 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico (se produce una reacción violenta con la que se mantiene la temperatura de reflujo). Una vez completada la adición, se continúa agitando a reflujo durante hora y media. La mezcla de reacción se descompone por adición  
15 gota a gota de 300 partes de agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recoge la primera fracción y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 14 partes de 2,2'-oxi-bis-propano, dando 1-{4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}etanona, p.f. 100,6°C.

EJEMPLO 32

30 A una suspensión agitada y enfriada (-5°C) de 16,2 partes de ácido 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico en 525 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco se añaden gota a gota 228,5 partes de solución al 20 % de 1-litio-



MAR. 1976

1 butano en hexano a 0°C. Una vez completada la adición, se  
continúa agitando durante 3 horas a 0°C. La mezcla de reac-  
ción se descompone por adición de 300 partes de agua. Se se-  
para la fase orgánica, se lava con agua, se seca, se filtra  
5 y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía  
en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de tri-  
clorometano y 2,5 % de metanol como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso  
se disuelve en 2,2'-oxi-bis-propano y la solución se agita  
10 con carbón activo. Este último se separa por filtración y  
se evapora el filtrado. El residuo se cristaliza en éter de  
petróleo, dando 1-{4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperi-  
dinil}-1-pentanona, p.f. 71,3°C.

#### EJEMPLO 33

15 Una suspensión de 76,6 partes de dihidrocloruro de  
ácido 1-bencil-4-anilinoisonipecótico en agua se alcaliniza  
con solución de hidróxido sódico. Se filtra la mezcla y el  
filtrado se deja cristalizar. El producto se separa por fil-  
tración y se tritura en agua de hielo. Se filtra de nuevo  
20 y se lava sucesivamente con metanol y éter di-isopropílico  
y se seca. Después la fracción se hidrogena en 400 partes  
de agua y 10 partes de catalizador de paladio al 5 % en car-  
bón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada  
de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el fil-  
trado. El residuo se evapora dos veces más con benceno. Se  
25 seca el residuo dando la sal sódica de ácido 4-anilinoisoni-  
pecótico.

30 A una mezcla agitada y enfriada (baño de hielo y sal)  
de 12,1 partes de sal sódica de ácido 4-anilinoisonipecóti-  
co, 200 partes de solución de hidróxido sódico 1 N y 20 par-



1 tes de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 6,45 partes de  
cloroforniato de etilo en 25 partes de tetrahidrofurano a  
lo largo de 15 minutos y a una temperatura comprendida entre  
2 y 5°C. Una vez completada la adición, se continua agitando  
5 durante 3 horas en el baño frío. La mezcla se extrae con  
éter, se separa la fase acuosa y se desgasifica sobre un  
rotavapor sin calentar. Se acidula la mezcla con ácido acé-  
tico glacial con lo que se separa un aceite. Este último se  
agita en agua limpia y se extrae con cloroformo. El extracto  
10 se lava tres veces con agua, se seca, se filtra y evapora.  
El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo  
y éter de petróleo, dando ácido 4-anilino-1-(etoxicarbonil)-  
isonipecótico, p.f. 149-156°C.

15 Se introduce fosgeno gaseoso en una mezcla agitada de  
29,2 partes de ácido 4-anilino-1-(etoxicarbonil)isonipecó-  
tico en 240 partes de dioxano (reacción exotérmica: la tem-  
peratura asciende a 45°C). Se continúa agitando durante 30  
minutos a 45°C. La mezcla se calienta a reflujo y se introdu-  
ce suavemente fosgeno gaseoso durante dos horas y media. Des-  
20 pués se introduce nitrógeno gaseoso durante 30 minutos. Se  
evapora la mezcla de reacción en un baño de agua a ebullición  
durante 30 minutos. El residuo sólido se tritura en éter,  
dando 2,4-dioxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro{4,5}decano-8-  
carboxilato de etilo, p.f. 210,7°C.

25 Se prepara un complejo de Grignard, bromuro de etil-  
magnesio, en la forma convencional a partir de 10,57 partes  
de 1-bromoetano y 2,14 partes de magnesio en 27 partes de  
tetrahidrofurano seco. Este complejo se agrega gota a gota  
a una suspensión caliente de 25,7 partes de 2,4-dioxo-1-  
30 fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro{4,5}decano-8-carboxilato de



1 etilo en 213 partes de tetrahidrofurano seco: reacción  
exotérmica . Una vez completada la adición, se continua agi-  
tando durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de  
5 enfriar, la mezcla de reacción se descompone por adición  
gota a gota de una solución de cloruro amónico. Se separan  
las capas y la fase acuosa se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano.  
Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan,  
se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatogra-  
10 fía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tri-  
clorometano y 3 % de metanol como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y el eluyente se evapora, dando como resi-  
duo 4-(1-oxopropil)-4-(fenilamino)-1-piperidincarboxilato  
de etilo.

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una  
mezcla de 10,2 partes de 4-(1-oxopropil)-4-(fenilamino)-1-  
piperidincarboxilato de etilo, 19,8 partes de hidróxido potás-  
sico y 90 partes de 2-propanol. Se evapora la mezcla de  
reacción y se añaden al residuo 200 partes de agua. La mez-  
20 cla se concentra hasta un volumen de unas 100 partes. El  
producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava  
con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifi-  
ca por cromatografía en columna sobre gel de sílice emplean-  
do como eluyente una mezcla de triclorometano y 10 % de me-  
25 tanol, previamente saturada de amoniaco. Se recogen las  
fracciones puras y se evapora el eluyente dando como resi-  
duo 1-{4-(fenilamino)-4-piperidinil} -1-propanona.

EJEMPLO 34

30 A una mezcla agitada y enfriada de 13 partes de 2-tio-  
fenetanol y 15,3 partes de trietilamina en 120 partes de  
cloruro de metileno se añaden gota a gota 12,7 partes de



1 cloruro de mesilo a una temperatura de unos 0°C. Una vez com-  
pletada la adición, se continua agitando durante 30 minutos.  
La mezcla de reacción se lava con agua de hielo. Se separa la  
5 capa orgánica, se seca, se filtra y evapora. El residuo se  
recoge en un volumen igual de éter di-isopropílico y la mez-  
cla se evapora de nuevo, dando éster metanosulfónico de  
2-tiofenetanol como residuo.

Se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas una  
mezcla de 4,1 partes de éster metanosulfónico de 2-tiofen-  
10 etanol, 3,5 partes de 1-{4-(fenilamino)-4-piperidinil}-1-pro-  
panona, 5,3 partes de carbonato sódico y 120 partes de 4-  
metil-2-pentanona. Después de enfriar a la temperatura ambien-  
te, la mezcla de reacción se vierte en agua y se separan las  
capas. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El re-  
15 siduo oleoso se purifica per cromatografía en columna sobre  
gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 %  
de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y  
se evapora el eluyente. El residuo sólido se cristaliza en  
2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración  
20 y se seca, dando 1-{4-(fenilamino)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-  
piperidinil}-1-propanona, p.f. 127,1°C.

EJEMPLO 35

A una solución agitada y a suave reflujo de 43 partes  
de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de  
25 etilo en 288 partes de benceno seco se añade gota a gota una  
solución de 33,9 partes de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)alumina-  
to sódico al 70 % en 72 partes de benceno seco, sin calentar.  
Una vez completada la adición, se continua agitando durante  
3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar a  
30 la temperatura ambiente durante la noche y se vierte sobre



1 1000 partes de agua de hielo. La emulsión resultante se des-  
compone por adición de una solución concentrada de hidróxido  
sódico. Se separa la capa orgánica y se filtra sobre Hyflo.  
La torta del filtro se lava bien con benceno. El filtrado se  
5 seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 385  
partes de 2,2'-oxi-bis-propano. El producto sólido crudo se  
separa por filtración y se recrystaliza en 2-propanol, dando  
4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinmetanol, p.f.  
96,7°C.

10 A una solución agitada de 15,5 partes de 4-(fenilamino)-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidinmetanol en 67,5 partes de benceno  
se añaden sucesivamente 112,5 partes de solución de hidróxido  
sódico al 60 % y 0,1 partes de cloruro de N,N,N-trietilben-  
cenometanamino. Después se añaden gota a gota 6,3 partes de  
15 sulfato de dimetilo a una temperatura inferior a 32°C mientras  
se agita fuertemente. La mezcla se agita durante 1 hora a la  
temperatura ambiente. Se añaden otras 6,4 partes de sulfato  
de dimetilo en dos porciones distintas y después de cada adi-  
ción se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 3  
20 y 2 horas respectivamente. La mezcla de reacción se vierte en  
agua y el producto se extrae con benceno. El extracto se la-  
va con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se pu-  
rifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice em-  
pleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como  
25 eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
eluyente. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en  
1,1'-oxi-bis-etano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cris-  
taliza en metanol, dando dihidrocioruro de 4-(metoximetil)-N-  
30 fenil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinamina, p.f. 229,8°C.



1

EJEMPLO 36

5

10

15

20

A una solución agitada de 24,83 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinmetanol en 128 partes de triamida hexametilfosfórica se añaden poco a poco 2,2 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 %, a una temperatura inferior a 30°C. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos. Después se añaden gota a gota 9,11 partes de (clorometil)benceno a una temperatura inferior a 30°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 400 partes de agua y el producto se extrae con benceno. El extracto se lava cuatro veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en 20 partes de 2-propanol. Se filtra de nuevo y se seca, dando etanodioato de N-fenil-1-(2-feniletíl)-4-(fenilmetoximetil)-4-piperidinamina, p.f. 159,6°C.

EJEMPLO 37

25

30

Se agita durante 4 y media horas a 80°C una solución de 2,7 partes de (2-bromoetil)benceno, 3,1 partes de 1-{4-(fenilamino)-4-piperidinil}-1-propanona y 2,6 partes de N,N-dietiletanamina en 18 partes de N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se vierte sobre 100 partes de agua y el producto se extrae con benceno. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se re-



1 cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El re-  
siduo oleoso se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano, dando  
1-{4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-1-propanona,  
p.f. 105,6°C.

5 EJEMPLO 38

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una  
mezcla de 100 partes de 1-(etoxicarbonil)-4-carbamoil-4-(4-  
metilanolino)-piperidina, 184,8 partes de hidróxido potásico  
y 800 partes de 2-propanol. Después de enfriar, se filtra la  
10 mezcla de reacción y el filtrado se evapora hasta casi se-  
quedad. Después de añadir 400 partes de agua, se continúa eva-  
porando hasta que precipita el producto. Después de enfriar,  
se filtra y se suspende el triclorometano. El producto que  
no se ha disuelto se separa por filtración (el filtrado se  
15 deja aparte) y se recristaliza dos veces en agua. Se filtra  
de nuevo, se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando  
una primera fracción cruda de 20 partes. El filtrado de tri-  
clorometano (ver lo anterior) se lava con agua, se seca, se  
filtra y evapora. El residuo sólido se cristaliza en aceto-  
20 nitrilo, dando una segunda fracción de 26 partes (producto  
crudo). Los productos crudos combinados (respectivamente 20  
y 26 partes) se recristalizan en agua, dando 4-{N-(4-metil-  
fenil)amino}-4-piperidincaboxamida, p.f. 180,4°C.

Se agita durante 4 horas a 70-80°C una mezcla de  
25 33,35 partes de (2-bromoetil)benceno, 35 partes de 4-{N-(4-  
metilfenil)amino}-4-piperidincaboxamida, 20 partes de N,N-  
dietiletanamina y 225 partes de N,N-dimetilacetamida. La mez-  
cla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae  
con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca,  
30 se filtra y evapora. El residuo oleoso se vierte en agua



1 con lo que precipita el producto. Se separa por filtración y  
se suspende dos veces en agua. El producto se filtra de nuevo,  
se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando 4-{N-(4-  
metilfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxamida,  
5 p.f. 163,1°C.

Se agita y se calienta a reflujo durante 28 horas una  
mezcla de 40 partes de 4-{N-(4-metilfenil)amino}-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxamida, 27,5 partes de hidróxido potás-  
sico y 330 partes de 1,2-etanodiol. La mezcla de reacción se  
10 deja enfriar a la temperatura ambiente durante la noche y se  
vierte en 600 partes de agua. La mezcla se acidula con una  
solución de ácido clorhídrico. El producto oleoso no di-  
suelto se separa por filtración y se deja aparte. El filtra-  
do se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico al 60 %.  
15 Después de enfriar, el producto precipitado se separa por  
filtración y se suspende en agua. Después de hervir la suspen-  
sión, el producto se precipita en forma de aceite y se aña-  
den 150 partes de triclorometano. Se separa la fase orgánica  
y se evapora. El residuo sólido se suspende dos veces en  
20 160 partes de 2-propanol. Se filtra el producto y se seca,  
dando una primera fracción de hemihidrato de 4-{N-(4-metil-  
fenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato sódico,  
p.f. > 300°C. El producto oleoso (ver lo anterior) se hierve  
en triclorometano. La fase orgánica se separa y evapora y el  
25 residuo sólido se suspende cuatro veces en 80 partes de 2-pro-  
panol. Se filtra el producto y se seca, dando hemihidrato de  
4-{N-(4-metilfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxi-  
lato sódico, p.f. > 300°C.

30 Se calienta a 80°C durante algún tiempo una mezcla de  
19 partes de 4-{N-(4-metilfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-



1 piperidincarboxilato sódico y 200 partes de triamida hexame-  
tilfosfórica. Después de enfriar, se añaden gota a gota 12,3  
partes de yodometano a una temperatura inferior a 15°C. Una  
vez completada la adición, se continúa agitando durante 24 ho-  
5 ras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vier-  
te en 600 partes de agua y el producto se extrae con tricloro-  
metano. El extracto se lava dos veces con agua, se seca, se  
filtra y evapora. El residuo oleoso se vierte en 200 partes  
de agua con agitación. Se decanta la fase acuosa que sobrena-  
10 da y el aceite residual se disuelve en triclorometano. La so-  
lución se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El re-  
siduo se purifica dos veces por cromatografía en columna so-  
bre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y  
7 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones pu-  
15 ras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se suspende  
en 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtra-  
ción y se seca, dando 4-(4-metilfenilamino)-1-(2-feniletil)-  
4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 94,5°C.

EJEMPLO 39

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una  
mezcla de 60,1 partes de 4-{(4-metilfenil)amino}-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxilato de etilo, 27,6 partes de hidró-  
xido potásico y 150 partes de 1,2-etanodiol. La mezcla de  
reacción se enfría a la temperatura ambiente y se vierte en  
25 agua. La mezcla se neutraliza con ácido acético. El producto  
precipitado se separa por filtración y se cristaliza en N,N-  
dimetilformamida. Se filtra el producto y se seca a vacío,  
dando 43,9 partes (79,2 %) de ácido 4-{(4-metilfenil)amino}-  
1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 264,6°C.

30



EJEMPLO 40

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39 y empleando una cantidad equivalente de etanodioato de 4-{N-(3-metoxifenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo  
5 y 4-{(4-fluorfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo como materiales de partida, se preparan respectivamente:

ácido 4-{(3-metoxifenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico, p.f. 265,1°C y

10 ácido 4-{(4-fluorfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico, p.f. > 260°C.

EJEMPLO 41

15 A una solución agitada de 17,4 partes de litio en 140 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco se añade gota a gota una pequeña cantidad de una solución de 193,7 partes de yodometano en 210 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco. Después de haber iniciado la reacción por aplicación de calor, se añaden 420 partes de 1,1'-oxi-bis-etano seco. El resto de la solución se agrega gota a gota a la temperatura de reflujo. Se  
20 continua agitando a reflujo durante 45 minutos. Después se añaden en porciones (rápidamente) 41,8 partes de ácido 4-{(4-metilfenil)amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxílico (reacción exotérmica: se mantiene la temperatura de reflujo). Una vez completada la adición, se continua agitando a reflujo  
25 durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se descompone mediante la adición gota a gota de 1000 partes de agua. Se separa la capa orgánica y se despreja. La fase acuosa se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo sólido se  
30 cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa



MAR 1978

1 por filtración y se recristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano, dando 26 partes (62,4 %) de 1-[4-[(4-metilfenil)amino]-1-(2-feniletil)-4-piperidinil] etanona, p.f. 133,7°C.

EJEMPLO 42

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido después de tratamiento con el ácido apropiado:

10 1-[4-[(4 fluorfenil)amino]-1-(2-feniletil)-4-piperidinil] etanona, p.f. 119,4°C y etanodioato de 1-[4-[(3-metoxifenil)amino]-1-(2-feniletil)-4-piperidinil] etanona, p.f. 188°C.

EJEMPLO 43

15 A una solución agitada de 3,7 partes de carbonocloruro de (fenilmetilo) y 2,1 partes de N,N-dietiletanamina en 75 partes de triclorometano se añade gota a gota una solución de 4,6 partes de 4-(fenilamino)-4-piperidincarboxilato de metilo en 30 partes de triclorometano (reacción exotérmica: es necesario enfriar con agua de hielo para mantener la temperatura por debajo de 25°C). Una vez completada la adición, se continua agitando durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava dos veces con agua, se  
20 seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 2-propanol, dando 4,2 partes de 4-(fenilamino)-1,4-piperidindicarboxilato de O<sup>4</sup>-metilo y O<sup>1</sup>-(fenilmetilo), p.f. 105,8°C.  
25  
30



1            Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, en  
un baño de aceite a 110°C, una mezcla de 14,8 partes de 4-(fe-  
nilamino)-1,4-piperidindicarboxilato de O<sup>4</sup>-metilo y O<sup>1</sup>-(fe-  
nilmetilo) y 203 partes de carbonoclorurato de etilo. Se eva-  
5            para la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en tricloro-  
rometano. La solución se lava dos veces con agua, se seca,  
se filtra y evapora, dando 16,2 partes de 4-[(etoxicarbonil)-  
fenilamino]-1,4-piperidindicarboxilato de O<sup>4</sup>-metilo y O<sup>1</sup>-(fe-  
nilmetilo) como residuo.

10            Una solución de 16,2 partes de 4-[(etoxicarbonil)fenil-  
amino]-1,4-piperidindicarboxilato de O<sup>4</sup>-metilo y O<sup>1</sup>-(fenil-  
metilo) en 200 partes de metanol y 20 partes de etanol, pre-  
viamente saturada de amoniaco, se hidrogena a la presión  
normal y a la temperatura ambiente con 3 partes de cataliza-  
15            dor de paladio al 10 % en carbón. Después de que se ha absor-  
bido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catali-  
zador y el filtrado se evapora dando 11,7 partes de 4-[(eto-  
xicarbonil)fenilamino]-4-piperidincaboxilato de metilo como  
residuo oleoso.

20

EJEMPLO 44

25

30

A una solución agitada y enfriada de 28,7 partes de  
4-(metoximetil)-N-fenil-4-piperidinamina y 14,4 partes de  
N,N-dietiletanamina en 540 partes de triclorometano se añade  
gota a gota una solución de 24,4 partes de carbonoclorurato  
de (fenilmetilo) en 225 partes de triclorometano a una tem-  
peratura inferior a 12°C (reacción ligeramente exotérmica).  
Una vez completada la adición se continúa agitando durante  
5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se  
lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El  
residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel



1 de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol  
(99:1) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se  
evapora el eluyente, dando 38,4 partes (83,47 %) de 4-(me-  
5 toximetil)-4-(fenilamino)-1-piperidincarboxilato de (fenil-  
metilo) como residuo.

Una mezcla de 14,2 partes de 4-(metoximetil)-4-(fenil-  
amino)-1-piperidincarboxilato de (fenilmetilo) y 170,2 par-  
tes de carbonoclorurato de etilo se agita y se calienta a  
reflujo durante 16 horas en un baño de aceite a 110°C. Se  
10 evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en  
225 partes de triclorometano. La solución se lava dos veces  
con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se disuel-  
ve en metilbenceno y este último se evapora de nuevo, dando  
14,2 partes (83,5 %) de 4-[(etoxicarbonil)fenilamino]-4-(me-  
15 toximetil)-1-piperidincarboxilato de (fenilmetilo) como re-  
siduo.

Una solución de 14,2 partes de 4-[(etoxicarbonil)fe-  
nilamino]-4-(metoximetil)-1-piperidincarboxilato de (fenil-  
metilo) y 1,8 partes de hidróxido amónico en 120 partes de  
20 metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura  
ambiente con 4 partes de catalizador de paladio al 10 % en  
carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada  
de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el fil-  
trado. El residuo se disuelve en 75 partes de triclorometano.  
25 La solución se lava dos veces con agua, se seca, se filtra  
y evapora, dando 7,9 partes (81,4 %) de {4-(metoximetil)-4-  
piperidinil}-fenilcarbamato de etilo como residuo.

EJEMPLO 45

30 A 194 partes de 1,1'-oxi-bis-etano se añade 9,1 par-  
tes de hidruro de litio y aluminio mientras se introduce ni-



1 trógeno gaseoso. Después se añade gota a gota, durante un pe-  
riodo de 2 horas, una solución de 14,9 partes de ácido 1-me-  
til-1H-pirrol-2-acético en 105 partes de 1,1'-oxi-bis-etano  
5 (reacción exotérmica). Una vez completada la adición, se con-  
tinua agitando durante 8 horas a la temperatura de reflujo  
y durante 8 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se enfría en un baño de hielo y sal y se descompone  
mediante adiciones sucesivas gota a gota de 9,5 partes de  
10 agua, 8,5 partes de solución de hidróxido sódico al 20 % y  
de nuevo 33,3 partes de agua. El producto precipitado se se-  
para por filtración y se suspende en 1,1'-oxi-bis-etano. Las  
fases de 1,1'-oxi-bis-etano combinadas se secan, se filtran  
y evaporan. El residuo oleoso se purifica por cromatografía  
15 en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de tri-  
clorometano y metanol (93:7) como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 9,5 partes  
(69 %) de 1-metil-1H-pirrol-2-etanol como residuo.

20 A una mezcla agitada y enfriada ( $\sim 3^{\circ}\text{C}$ ) de 20,7 partes  
de 1-metil-1H-pirrol-2-etanol y 200 partes de piridina seca  
se añaden poco a poco 35,9 partes de cloruro de 4-metilbence-  
nosulfonilo. Una vez completada la adición, se continúa agitan-  
do durante 6 horas a unos  $5^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se deja  
en reposo durante la noche a  $0^{\circ}\text{C}$  y se vierte sobre agua. El  
25 producto se extrae con benceno. El extracto se lava sucesi-  
vamente con una solución de ácido clorhídrico al 20 %, agua,  
una solución de carbonato sódico al 10 % y agua, se seca,  
se filtra y evapora, dando 33,4 partes (76,8 %) de 4-metil-  
bencenosulfonato de 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etilo en forma  
30 de residuo oleoso.





1 hemihidrato de etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilami-  
no}-1-(3-fenilpropil)-4-piperidincarboxilato de metilo,  
p.f. 156,9°C y  
5 etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 189,5°C.

EJEMPLO 48

Se agita y se calienta a 70-80°C, durante 8 horas, una  
mezcla de 3,5 partes de 1-cloro-4-(2-cloroetil)benceno, 4,4  
partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarbo-  
10 xilato de metilo, 2,1 partes de N,N-dietiletanamina y 63 par-  
tes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción  
y se añade metilbenceno. Se filtra la mezcla y el filtrado  
se evapora a vacío. Se agrega agua al residuo y el producto  
se extrae con triclorometano. El extracto se lava sucesivamen-  
15 te con agua, una solución de bicarbonato sódico y de nuevo  
con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifi-  
ca por cromatografía en columna de gel de sílice empleando  
una mezcla de triclorometano y 10 % de metanol como eluyente.  
Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El  
20 residuo se convierte en la sal etanodioato en 2-propanona,  
dando etanodioato de 1-{2-(4-clorofenil)etil}-4-{N-(1-oxopro-  
pil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
200,5°C.

EJEMPLO 49

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 y utilizando  
una cantidad equivalente de un (2-cloroetil)benceno apropia-  
damente sustituido en lugar del 1-cloro-4-(2-cloroetil)ben-  
cene utilizado allí, se preparan los siguientes compuestos  
después de formar una sal de adición de ácido con un ácido  
30 apropiado:



- 1 etanodioato de 1-{2-(3-metoxifenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
169,8°C,
- 5 etanodioato de 1-{2-(2-metoxifenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
179,2°C,
- etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-{2-[3-(tri  
fluormetil)fenil]-etil}-4-piperidincarboxilato de me  
tilo, p.f. 177,6°C,
- 10 etanodioato de 1-{2-(2-metilfenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
202,9°C,
- etanodioato de 1-{2-(3-metilfenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
15 184,9°C,
- etanodioato de 1-{2-(4-metoxifenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
189,2°C e
- 20 hidrocioruro de 1-{2-(4-metilfenil)etil}-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
202,4°C.

EJEMPLO 50

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una  
mezcla de 3,06 partes de 1-yodopropano, 4,4 partes de 4-{N-  
25 (1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo,  
0,2 partes de yoduro potásico, 1,75 partes de N,N-dietileta-  
namina y 63 partes de metilbenceno. Se añade 1 parte más de  
1-yodopropano y se continua agitando a reflujo durante 3 ho-  
ras 40 minutos. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra  
30 el precipitado. El filtrado se lava con agua, se seca, se



1 filtra y evapora. El residuo oleoso se disuelve en 1,1'-oxi-  
bis-etano. Se filtra la solución y se evapora el filtrado.  
El residuo oleoso se convierte en la sal etanodioato en  
2-propanona. Se filtra la sal y se seca, dando etanodioato  
5 de 4-[N-(1-oxopropil)-N-fenilamino]-1-propil-4-piperidincar-  
boxilato de metilo, p.f. 171,2°C.

EJEMPLO 51

Se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas una  
mezcla de 3,6 partes de 1-bromohexano, 5,8 partes de 4-[N-(1-  
10 oxopropil)-N-fenilamino]-4-piperidincarboxilato de metilo,  
3,5 partes de N,N-dietiletanamina, 0,1 partes de yoduro potá-  
sico y 45 partes de benceno anhidro. Se enfría la mezcla de  
reacción, se lava dos veces con 50 partes de agua, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatogra-  
15 fía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de  
triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se di-  
suelve en 70 partes de 2,2'-oxi-bis-propano. La solución se  
agita con carbón activo y después este último se separa por  
20 filtración y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se  
convierte en la sal etanodioato en 4-metil-2-pentanona. Se  
filtra la sal y se seca, dando etanodioato de 1-hexil-4-[N-  
(1-oxopropil)-N-fenilamino]-4-piperidincarboxilato de metilo,  
p.f. 263,9°C.

EJEMPLO 52

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 y utilizando  
una cantidad equivalente de un bromoalcano inferior apropia-  
do en lugar del 1-bromohexano allí utilizado, se preparan  
los siguientes compuestos efectuando la reacción en el di-  
30 solvente indicado.



1           Empleando benceno seco como disolvente, se preparan:  
etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-pentil-4-  
piperidincarboxilato de metilo, p.f. 181,8°C,  
etanodioato de 1-butil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-  
5           piperidincarboxilato de metilo, p.f. 186,7°C y  
etanodioato de 1-(1-metiletil)-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenil-  
amino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 163,2°C.

          Empleando metilbenceno como disolvente, se preparan:  
etanodioato de 1-octil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-  
10           piperidincarboxilato de metilo, p.f. 143,7°C y  
etanodioato de 1-heptil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-  
piperidincarboxilato de metilo, p.f. 149,1°C.

EJEMPLO 53

15           Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una  
mezcla de 4,5 partes de (bromometil)ciclopropano, 4,8 partes  
de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato  
de metilo, 5 partes de carbonato sódico, 0,3 partes de yoduro  
potásico y 63 partes de metilbenceno. La mezcla de reacción  
se enfría y filtra. El filtrado se lava con agua, se seca, se  
20           filtra y evapora. El residuo oleoso se disuelve en éter de  
petróleo. Se filtra la solución y se evapora el filtrado. El  
residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de  
gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 10 %  
de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y  
25           se evapora el diluyente. El residuo se convierte en la sal  
etanodioato en 2-propanona. Se filtra la sal y se seca, dando  
etanodioato de 1-(ciclopropilmetil)-4-{N-(1-oxopropil)-N-fe-  
nilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 171,4°C.

EJEMPLO 54

30           A una mezcla agitada y a reflujo de 3 partes de 4-N-



1 (N-acetil-anilino)-4-(etoxicarbonil)piperidina, 1,6 partes  
de carbonato sódico, algunos cristales de yoduro potásico y  
160 partes de 4-metil-2-pentanona se añade gota a gota una  
5 solución de 2,1 partes de 1-cloro-2-fenil-etano en 16 partes  
de 4-metil-2-pentanona. Una vez completada la adición, la  
mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 72 horas. Des  
10 pués de enfriar se añaden 100 partes de agua. Se separa la  
capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y  
evapora. El residuo oleoso se disuelve en 20 partes de 2-  
propanol. Esta solución se agrega a una solución a ebullición  
de 0,9 partes de dihidrato de ácido oxálico en 20 partes de  
2-propanol y la mezcla se hierve durante 5 minutos. Después  
de enfriar a la temperatura ambiente, se obtiene oxalato de  
15 4-N-(N-acetil-anilino)-4-(etoxicarbonil)-1-(2-feniletíl)pipe-  
ridina, p.f. 198-199°C.

EJEMPLO 55

Se agita y se calienta a reflujo durante 5 horas una  
mezcla de 2,06 partes de 3-bromo-1-propeno, 4,6 partes de  
20 4-((1-oxopropil)fenilamino)-4-piperidincarboxilato de etilo,  
2,4 partes de carbonato sódico, 0,1 partes de yoduro potásico  
y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Después de enfriar a la  
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en  
agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cro-  
25 matografía en columna sobre gel de sílice empleando una mez-  
cla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se re-  
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El re-  
siduo oleoso se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol.  
Se filtra la sal y se cristaliza en 8 partes de 2-propanol.  
30 Se filtra el producto y se seca, dando 3,8 partes de etano-



1        dicato de 4-((1-oxopropil)fenilamino)-1-(2-propenil)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 152,9°C.

EJEMPLO 56

5        Una mezcla de 2 partes de 1,3-dihidro-2H-inden-2-ona, 4,4 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo y 80 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se disuelve en 2,2'-oxi-bis-propano. La solución se agita con carbón activo. Este último se separa por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en la sal etanodioato en 4-metil-2-pentanona. Se filtra la sal y se cristaliza en 2-propanol, dando 2-propanolato de etanodioato de 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 206°C.

10

15

20

EJEMPLO 57

25        Una mezcla de 4,3 partes de 4-fenil-1-ciclohexanona, 4,3 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo y 80 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración. Se evapora el filtrado y el residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 7 % de

30



1 metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se  
evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal  
etanodioato en 2-propanol. Después de enfriar a  $-20^{\circ}\text{C}$ , se  
5 filtra la sal y se seca, dando etanodioato de 4-{N-(1-oxo-  
propil)-N-fenilamino}-1-(4-fenilciclohexil)-4-piperidincar-  
boxilato de metilo, p.f.  $149,2^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 58

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas una  
mezcla de 3,54 partes de éster metanosulfónico de alcohol  
 $\alpha$ -metilfenetílico, 4,6 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenil-  
amino}-4-piperidincarboxilato de etilo, 3,97 partes de car-  
bonato sódico y 160 partes de 4-metil-2-pentanona. La mezcla  
de reacción se enfría y se filtra. El filtrado se lava dos  
15 veces con 200 partes de agua, se seca, se filtra y evapora.  
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel  
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de  
metanol como eluyente. Se recoge la primera fracción y se  
evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal etano-  
20 dioato en 2-propanol. Se evapora la mezcla y la sal residual  
se cristaliza en 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Se separa  
el producto por filtración y se seca a vacío a  $120^{\circ}\text{C}$ , dando  
etanodioato de 1-(1-metil-2-fenilmetil)-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f.  $201,8^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 59

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes compuestos:

30 hidrocioruro de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-{2-(2-tie-  
nil)etil}-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f.  $210,3^{\circ}\text{C}$ ,



1 etanodioato de 1-(1-metil-2-feniletíl)-4-{N-(1-oxopropil)-N-  
fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 197°C,  
etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-{2-(2-tie-  
5 nil)etil}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 201,6°C, y  
etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-{2-(2-tie-  
nil)etil}-4-piperidincarboxilato de propilo, p.f. 230,2°C.

EJEMPLO 60

10 Se agita durante 18 horas a 100°C una mezcla de 1,3  
partes de 2-feniloxirano y 3 partes de 4-{N-(1-oxopropil)-N-  
fenilamino}-4-piperidincarboxilato de etilo. La mezcla de  
reacción se enfría a la temperatura ambiente. El producto  
oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sí-  
lice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol  
15 como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora  
el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal hidro-  
cloruro en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol. Se filtra la  
sal y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando hidroclo-  
ruro de 1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenil-  
amino}-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 201,9°C.

EJEMPLO 61

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se obtienen los siguientes compuestos después de formar  
una sal de adición con un ácido apropiado:

25 etanodioato de 1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
194,2°C y  
30 hidrocioruro de 1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-{N-(1-oxopropil)-  
N-fenilamino}-4-piperidincarboxilato de propilo, p.f.  
203°C.



1

EJEMPLO 62

5

10

15

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 5,1 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de metilo y 11 partes de anhídrido butanoico. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal hidrocioruro en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza dos veces: primero en 2-propanona a -20°C y después en 2-propanol. Se filtra el producto y se seca, dando hemihidrato de hidrocioruro de 4-{N-(1-oxobutil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 186,6°C.

20

EJEMPLO 63

25

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 62 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos de fórmula (I) en forma de sal de adición de ácido:

etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de 1-metiletilo, p.f. 186,8°C

etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de 2-propenilo, p.f. 217,2°C,

hidrocioruro de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de fenilmetilo, p.f. 188,2°C,



1976

- 1 hidrocioruro de 4-{N-(1-oxobutil)-N-fenilamino}-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 176,4°C,  
etanodioato de 4-{N-(4-fluorfenil)-N-(1-oxopropil)amino}-1-  
(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 201,1°C
- 5 etanodioato de 4-{N-(3-metoxifenil)-N-(1-oxopropil)amino}-  
1-(2-propenil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.162°C,  
etanodioato de 4-{N-(3-metoxifenil)-N-(1-oxopropil)amino}-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
171,5°C,
- 10 etanodioato de 4-{N-(4-metoxifenil)-N-(1-oxopropil)amino}-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
189,3°C,  
etanodioato de 4-{N-(4-metilfenil)-N-(1-oxopropil)amino}-1-  
(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.
- 15 225,7°C,  
etanodioato de 4-{N-(4-metilfenil)-N-(1-oxopropil)-amino}-1-  
(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f.235,8°C,  
etanodioato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-[3-(trifluormetil)fenil]-  
amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo,  
p.f. 196,7°C,
- 20 hidrocioruro de 4-{N-(4-fluorfenil)-N-(1-oxopropil)amino}-1-  
(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 75,2°C,  
etanodioato de cis-3-metil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.
- 25 177°C y  
etanodioato de trans-3-metil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f.  
161,4°C.



1

EJEMPLO 64

5

10

15

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 3,52 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo, 1,25 partes de cloruro de ciclopropanocarbonilo, 1,8 partes de N,N-dietiletanamina y 45 partes de metilbenceno. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se disuelve en 2,2'-oxi-bis-propano y la solución se agita con carbón activo. Este último se separa por filtración y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se convierte en la sal hidrocioruro en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando hidrocioruro de 4-{N-(ciclopropilcarbonil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 194,8°C.

EJEMPLO 65

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64, se prepara hidrocioruro de 4-{N-(ciclopropilcarbonil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 197,8°C, por reacción de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, con cloruro de ciclopropanocarbonilo.

EJEMPLO 66

25

30

Se agita y se calienta a reflujo durante 6,5 horas una mezcla de 33,8 partes de 4-{(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato}de metilo y 100 partes de anhídrido propanoico. La mezcla de reacción se deja enfriar durante la noche a la temperatura ambiente con agitación y después se vierte en agua de hielo. El producto se extrae con metilbenceno. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica dos veces por cromatografía en



1 columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente.

Se recoge la primera fracción y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal citrato en 2-propanol y  
5 1,1'-oxi-bis-etano. La sal oleosa se tritura en una mezcla de 2-propanol y 1,1'-oxi-bis-etano. El producto sólido se separa por filtración y se cristaliza primero dos veces en 2-propanol y después dos veces en 2-propanona. De nuevo se filtra y se seca a vacío a 100°C, dando una primera fracción de  
10 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 151,9°C.

Se recoge la segunda fracción y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en la sal citrato en 2-propanol. Se  
15 separa la sal por filtración y se cristaliza primero en 2-propanol y después en 2-propanona, dando una segunda fracción de 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 153,4°C.

20 EJEMPLO 67

A. Se deja cristalizar, mientras se enfría a la temperatura ambiente, una solución caliente de 1,76 partes de  
cis-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo y 1,5 partes de ácido L-(+)-N-((4-metil-  
25 fenil)sulfonil)-glutámico en 16 partes de 2-propanona.

El producto precipitado se filtra con succión (el filtrado se deja aparte), se lava con agua, se seca y se cristaliza en metanol, dando L-(+)-N-((4-metilfenil)sulfonil)-  
glutamato de cis-(+)-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-  
30 4-piperidincarboxilato de metilo,  $\{\alpha\}_D^{25} = +29,52^\circ$  (0,5 % en



1 metanol). De esta sal se libera la base libre con hidróxido  
sódico en agua y se extrae con triclorometano. Se seca el  
extracto, se filtra y evapora, dando 0,5 partes (57 %) de  
5 cis-(+)-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincar-  
boxilato de metilo, p.f. 112,5°C,  $[\alpha]_D^{25} = +14,3^\circ$  (c = 0,5 %  
en metanol).

El filtrado anterior se concentra a sequedad. De la  
sal residual se libera la base libre con hidróxido sódico en  
agua y se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se  
10 filtra y evapora. El residuo se convierte en la sal de  
D-(-)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]glutamato en 2-propanona.  
Se filtra la sal con succión, se lava con agua, se seca, se  
filtra y se cristaliza en metanol, dando D-(-)-N-[(4-metil-  
15 fenil)sulfonil]glutamato de cis-(-)-3-metil-4-(fenilamino)-  
1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo,  $[\alpha]_D^{25} =$   
 $-28,83^\circ$  (c = 0,5 % en metanol). La base libre se libera con  
hidróxido sódico en agua y se extrae con triclorometano. El  
extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se crista-  
liza en una mezcla de benceno y hexano, dando 0,5 partes  
20 (57 %) de cis-(-)-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-  
piperidincarboxilato de metilo, p.f. 112,5°C  $[\alpha]_D^{25} = -13,6^\circ$   
(c = 0,5 % en metanol).

B. Se agita y se calienta a reflujo durante 30 horas  
una mezcla de 3 partes de cis-(-)-3-metil-4-(fenilamino)-1-  
25 (2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo y 10 partes de  
anhídrido propanoico. Se enfría la mezcla de reacción y se  
vierte en agua. Se alcaliniza la mezcla con hidróxido amónico  
y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se la-  
va con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se pu-  
30 rifica por cromatografía en columna de gel de sílice,



1 empleando una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
eluyente. El residuo se convierte en la sal etanodioato en  
2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtra-  
5 ción y se seca, dando 0,7 partes (16,5 %) de etanodioato de  
cis-(+)-3-metil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-1-(2-fenil-  
etil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 177,2°C,  
{ $\alpha$ }<sub>D</sub><sup>25</sup> = +40,4° (c = 0,5 % en metanol).

10 C. Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas  
una mezcla de 3 partes de cis-(+)-3-metil-4-(fenilamino)-1-  
(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo y 10 partes de  
anhídrido propanoico. La mezcla de reacción se deja enfriar  
durante la noche a la temperatura ambiente, se vierte en agua  
y se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae  
15 con metilbenceno. El extracto se lava con agua, se seca, se  
filtra y evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano: se obtiene una sal pegajosa. Se separa por decantación la fase que sobrenada y la sal residual se cristaliza en 2-propanol dando 0,9 partes (21,3 %) de etanodioato de cis-(-)-3-metil-4-{N-(1-oxopropil)-N-fenil-  
20 amino}-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo,  
p.f. 176°C, { $\alpha$ }<sub>D</sub><sup>25</sup> = -40,3°C (c = 0,5 % en metanol).

EJEMPLO 68

30 A una mezcla agitada de 5,5 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 1,33 partes de carbonato sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 45 partes de



1 benceno se añaden 3 partes de 1-bromobutano. La mezcla se  
agita y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se separa la  
fase orgánica, se lava con agua, se seca, se filtra y evapo-  
5 ra. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en co-  
lumna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometa-  
no y 10 % de metanol como eluyente. Se recogen las fraccio-  
nes puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se con-  
vierte en la sal hidrocioruro en 1,1'-oxi-bis-etano y 2-pro-  
panol. Se separa la sal por filtración y se seca, dando hemi-  
10 hidrato de hidrocioruro de N-{1-butil-4-(metoximetil)-4-pi-  
peridinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 150,9°C.

EJEMPLO 69

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68 y empleando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, efectuando la reacción en el disolvente indicado, se  
preparan los siguientes compuestos de fórmula (I) en forma  
de base libre o en forma de una sal de adición de ácido des-  
pués de un tratamiento con el ácido apropiado.

20 En metilbenceno como disolvente, se preparan:  
etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-octil-4-piperidinil}-N-  
fenilpropanamida, p.f. 162,5°C,  
etanodioato de N-{1-heptil-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-  
fenilpropanamida, p.f. 168,1°C,  
25 etanodioato de N-{1-hexil-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-  
fenilpropanamida, p.f. 177,6°C,  
etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-pentil-4-piperidinil}-N-  
fenilpropanamida, p.f. 173°C y  
etanodioato de N-{1-(ciclopropilmetil)-4-(metoximetil)-4-pipe-  
ridinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 155,2°C.  
30



1           En 4-metil-2-pentanona como disolvente, se preparan:  
N-{4-(metoximetil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-fenilpro-  
panamida, p.f. 85°C,  
N-{4-(etoximetil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-fenilpropana-  
5           namida, p.f. 82,9°C,  
etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-(3-fenilpropil)-4-piperi-  
dinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 203,7°C,  
hidrocloruro de N-fenil-N-{1-(2-feniletíl)-4-(propoximetil)-  
4-piperidinil}propanamida, p.f. 172,9°C e  
10          hidrocloruro de N-{4-(metoximetil)-1-(2-propenil)-4-piperidi-  
nil}-N-fenilpropanamida, p.f. 209,4°C.

          En benceno como disolvente, se prepara:  
hidrocloruro de N-{4-(metoximetil)-1-(1-metiletíl)-4-piperi-  
dinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 249,2°C.

15

EJEMPLO 70

          Se agita y se calienta durante 2 horas a 70-80°C una  
mezcla de 11 partes de hidrobromuro de N-(2-bromoetil)bence-  
namina, 8,3 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-  
fenilpropanamida, 9,1 partes de N,N-dietiletanamina y 54 par-  
20          tes de N,N-dimetilacetamida. Se enfría la mezcla de reacción  
a la temperatura ambiente, se vierte en agua y el producto se  
extrae con benceno. El extracto se lava con agua, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica dos veces  
por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando  
25          una mezcla de triclorometano y metanol al 6 % como eluyente.  
Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El  
residuo oleoso se convierte en la sal hidrocloruro en 1,1'-  
oxi-bis-etano y 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza  
en 2-propanol. Se filtra el producto y se seca, dando 5,3 par-  
30          tes de dihidrocloruro de N-{4-(metoximetil)-1-[2-(fenilami-



1976

1 no)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 192,4°C.

EJEMPLO 71

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 70 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula (I) en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido después de un tratamiento con un ácido apropiado:

N-[4-(metoximetil)-1-[2-(4-nitrofenil)etil]-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida, p.f. 98,7°C,

10 N-[4-(metoximetil)-1-[2-(2-piridinil)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 93,9°C,

etanodioato de 4-{(etoxicarbonil)-fenilamino}-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 206,8°C, y

15 etanodioato de {4-(metoximetil)-1-(2-feniletil)-4-piperidinil}-fenilcarbamato de etilo, p.f. 190,7°C.

EJEMPLO 72

20 A una mezcla agitada de 5,5 partes de N-[4-(metoximetil)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida, 1,33 partes de carbonato sódico y 45 partes de benceno se añaden 3,7 partes de 1-yodopropano y la mezcla se agita y calienta a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 10 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal hidrocloreto en 1,1'-oxi-bis-etano y 2-propanol. Se separa la sal por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. Se filtra el producto y se seca, 25 30 dando hidrocloreto de N-[4-(metoximetil)-1-propil-4-piperi-



1 dinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 224,5°C.

EJEMPLO 73

5 Se agita durante 24 horas a 70°C una mezcla de 3,7 partes de 1-(2-cloroetil)-4-metoxibenceno, 5.5 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 0,1 partes de yoduro potásico, 2,52 partes de N,N-dietiletanamina y 45 partes de N,N-dimetilacetamida. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se vierte en agua. El producto se extrae con benceno. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 3 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol.

10

15 Se filtra la sal y se seca a vacío, dando etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 185,3°C.

EJEMPLO 74

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 73 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

etanodioato de N-{1-[2-(4-fluorfenil)etil]-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 187,4°C y

25 etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-[2-(4-metilfenil)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 189,9°C.

EJEMPLO 75

30 Se destila azeotrópicamente hasta secar una mezcla de 13 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 26,5 partes de carbonato sódico y 280 partes de 4-metil-2-pentanona. Después se añaden 20,5 partes de éster me-



1 tanosulfonato de 2-tiofenetanol y la mezcla se agita y ca-  
lienta a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se  
lava dos veces con agua y se separan las capas. Se seca la  
fase orgánica, se filtra y evapora. El residuo oleoso se pu-  
5 rifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice em-  
pleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal citrato  
en 2-propanona. La sal se separa por filtración y se seca,  
10 dando 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de N-{4-(metoxi-  
metil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanami-  
da, p.f. 130,8°C.

EJEMPLO 76

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 75 y utilizan-  
do una cantidad equivalente de un metanosulfonato o 4-metil-  
bencenosulfonato apropiado, se obtienen los siguientes com-  
puestos de fórmula (I) en forma de base libre o en forma de  
sal de adición de ácido después de un tratamiento con un áci-  
do apropiado.

20 N-{4-(metoximetil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil}-N-fe-  
nilpropanamida, p.f. 98,6°C, por reacción de N-{4-(meto-  
ximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida con metanosul-  
fonato de 2-{(2-tienil)etilo};

25 etanodioato de N-{4-(metoximetil)-1-(1-metil-2-feniletil)-4-  
piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 196,8°C, por reac-  
ción con metanosulfonato de 1-metil-2-feniletilo;

etanodioato de N-{1-[2-(2-furanil)etil]-4-(metoximetil)-4-  
piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 178,6°, por reacción  
con 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-furanil)etilo y

30 N-{4-(metoximetil)-1-[2-(1-naftalenil)etil]-4-piperidinil}-



1 N-fenilpropanamida, p.f. 109,8°C, por reacción con 4-  
metilbencenosulfonato de 2-(1-naftalenil)etilo.

EJEMPLO 77

5 Una mezcla de 22,3 partes de carbonato sódico y 560  
partes de 4-metil-2-pentanona, se destila azeotrópicamente  
hasta sequedad durante 5 minutos. Después se añaden 19,3 par-  
tes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida.  
y 22 partes de 4-metilbencenosulfonato de 2-tiofenetanol. La  
mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se  
10 enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el fil-  
trado. El residuo se disuelve en 1,1'-oxi-bis-etano y se aci-  
dula con 2-propanol, previamente saturado de cloruro de hi-  
drógeno gaseoso. El hidrocioruro formado se separa por fil-  
tración y la base libre se libera en la forma convencional  
15 con una solución de hidróxido sódico. El producto se extrae  
con 1,1'-oxi-bis-etano. El extracto se seca, se filtra y  
evapora: el residuo solidifica al permanecer en reposo. El  
residuo sólido se convierte en la sal citrato en 2-propanona  
y 1,1'-oxi-bis-etano. La sal se separa por filtración y se  
20 cristaliza en 2-propanona, dando 2-hidroxi-1,2,3-propanotri-  
carboxilato de N-{4-(metoximetil)-1-[2-(2-tienil)etil]-4-  
piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 136,3°C.

EJEMPLO 78

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas una  
mezcla de 3,6 partes de 2-bromo-1-fenil-1-propanona, 4,1 par-  
tes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida,  
3,5 partes de N-(1-metiletil)-2-propanamina y 80 partes de  
4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría a la  
temperatura ambiente y el precipitado se separa por filtra-  
30 ción. Se evapora el filtrado y el residuo oleoso se purifica



1 por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una  
mezcla de triclorometano y 3 % de metanol como eluyente. Se  
recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El re-  
siduo oleoso solidifica al triturar con éter de petróleo. Se  
5 separa el producto por filtración y se cristaliza en 2,2'-oxi-  
bis-propano. Se filtra de nuevo y se seca, dando N-{1-(1-ben-  
zoiletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida,  
p.f. 123°C.

EJEMPLO 79

10 A una solución agitada de 13,2 partes de N-{1-(1-ben-  
zoiletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida  
en 164 partes de metanol se añaden poco a poco 1,34 partes de  
borohidruro sódico (reacción ligeramente exotérmica). Una vez  
completada la adición, se continúa agitando primero durante  
15 2 horas a 35°C y después durante la noche a la temperatura am-  
biente. Se evapora la mezcla de reacción; el residuo se re-  
coge en 50 partes de agua y esta mezcla se calienta durante  
algún tiempo. Después de enfriar, se extrae el producto tres  
veces con 75 partes de triclorometano. Los extractos combina-  
dos se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El  
20 residuo oleoso se purifica dos veces por cromatografía en  
columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorome-  
tano y 3 % de metanol como eluyente. Se recogen las fraccio-  
nes puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se tri-  
tura en éter de petróleo. El producto se separa por filtra-  
ción, se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano y una gota de  
4-metil-2-pentanona, se filtra de nuevo y se seca a 110°C,  
dando N-{1-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-  
4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 154,2°C.  
25  
30



1

EJEMPLO 80

5

10

15

20

25

30

Se agita y se calienta a 100°C durante 18 horas una mezcla de 2 partes de 2-feniloxirano y 4,1 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal hidrocioruro en 1,1'-oxi-bis-etano y 2-propanol. Se decanta la fase que sobrenada y la sal residual se cristaliza en 2-propanona. El producto se separa por filtración y se seca a vacío, dando hidrocioruro de N-{1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 223,7°C.

EJEMPLO 81

Se agita y se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de 3 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinamina y 5 partes de anhídrido butanoico. La mezcla de reacción se vierte en agua y el conjunto se alcaliniza con hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se agita en 1,1'-oxi-bis-etano con carbón activo. Este último se separa por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza en 2-propanona, dando 1,7 partes de etanodioato de N-[4-(metoximetil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]-N-fenilbutanamida, p.f. 174,2°C.



1

EJEMPLO 82

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81, se prepara hidrocioruro de N-fenil-N-{1-(2-feniletíl)-4-(fenilmetoximetíl)-4-piperidinil}-propanamida, p.f. 166°C, por reacción de N-fenil-1-(2-feniletíl)-4-(fenilmetoximetíl)-4-piperidinamina con anhídrido propanoico.

EJEMPLO 83

10

15

A una mezcla agitada de 3,25 partes de 4-(metoximetíl)-N-fenil-N-(2-feniletíl)-4-piperidinamina y 36 partes de metilbenceno seco se agrega una mezcla de 1,25 partes de cloruro de ciclopropano-carbonilo y 9 partes de metilbenceno seco a la temperatura ambiente. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente y al enfriar se deja cristalizar el producto del filtrado. Se filtra, se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando hidrocioruro de N-{4-(metoximetíl)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-fenilciclopropanocarboxamida, p.f. 178,6°C.

20

25

30

EJEMPLO 84

Una mezcla de 5,9 partes de hidrocioruro de N-fenil-N-{1-(2-feniletíl)-4-(fenilmetoximetíl)-4-piperidinil}-propanamida y 120 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 2 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se lava sobre el filtro con metanol. El filtrado se evapora y el residuo oleoso solidifica al rascar las paredes. El producto sólido se cristaliza en 20 partes de 2-propanona a la temperatura ambiente. Se separa por filtración y se recristaliza en 2-propanol a 0°C, dando hidrocioruro de



MAR 1976

1 N-[4-(hidroximetil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida, p.f. 218,4°C.

EJEMPLO 85

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de 4 partes de N-[4-(metoximetil)-1-[2-(fenilamino)-etil]-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida y 10 partes de anhídrido propanoico. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente, con agitación. La mezcla se vierte sobre agua de hielo y se alcaliniza con hidróxido amónico. El  
10 producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se disuelve en 1,1'-oxi-bis-etano y la solución se agita con carbón activo. Este último se separa por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se purifica por cromatografía  
15 en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y 10 % de etanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol. Se deja cristalizar la sal en una caja de hielo. Se separa por filtración y  
20 se seca, dando 0,6 partes de etanodioato de N-[4-(metoximetil)-1-[2-[(1-oxopropil)fenilamino]-etil]-4-piperidinil]-4-fenilpropanamida, p.f. 161,8°C.

EJEMPLO 86

25 A una solución agitada de 8,4 partes de N-[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida en 52,5 partes de 1,1'-oxi-bis-etano, se añaden 2,15 partes de cloruro de propanoilo y 3,8 partes de N,N-dietiletanamina. La mezcla se agita durante 5 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se  
30 vierte en agua y se separan las capas. La fase orgánica se



1 lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleo-  
so se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice  
empleando una mezcla de triclorometano y 7 % de metanol como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
5 eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal etanodioa-  
to en 2-propanol. Se evapora el disolvente. El residuo oleo-  
so solidifica al triturar en 4-metil-2-pentanona a ebulli-  
ción. Se filtra la sal y se cristaliza en 2-propanol. Se fil-  
tra el producto y se seca, dando 4,6 partes (36,8 %) de  
10 sesquitanodioato de {2-[4-(metoximetil)-4-[(1-oxopropil)fe-  
nilamino]-1-piperidinil]-1-feniletil}-propanamida, p.f.  
171,2°C.

EJEMPLO 87

15 Una mezcla de 14,8 partes de N-{4-(metoximetil)-1-[2-  
(4-nitrofenil)etil]-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida y  
200 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a  
la temperatura ambiente con 3 partes de níquel Raney como  
catalizador. Después de que se ha absorbido la cantidad cal-  
culada de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración  
20 y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se purifica por  
cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mez-  
cla de triclorometano y 5 % de metanol como eluyente. Se re-  
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El re-  
siduo oleoso se tritura en éter de petróleo. Se filtra el  
25 producto y se cristaliza en una pequeña cantidad de 2,2'-oxi-  
bis-propano. Se separa por filtración y se seca, dando 8,23  
partes de N-{1-[2-(4-aminofenil)etil]-4-(metoximetil)-4-pi-  
peridinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 106,2°C.

30





1 N-{4-acetil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-(4-metilfenil)-  
propanamida, p.f. 112,8°C y  
N-{4-acetil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-(4-fluorfenil)-  
propanamida, p.f. 136,1°C.

5 EJEMPLO 90

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una  
mezcla de 4 partes de 1-{4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-  
piperidinil}-1-propanona, 1,35 partes de cloruro de ciclopro-  
panocarbonilo, 1,47 partes de N,N-dietiletanamina y 45 partes  
10 de metilbenceno. Después de enfriar a la temperatura ambiente,  
la mezcla de reacción se vierte en agua y se separan las ca-  
pas. Se seca la fase orgánica, se filtra y evapora. El resi-  
duo oleoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel  
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 3 % de me-  
15 tanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se eva-  
pora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en la sal  
etanodioato en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza  
en 2-propanol, dando, después de secar, etanodioato de N-{4-  
(1-oxopropil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-fenilciclo-  
20 propanocarboxamida, p.f. 219,6°C.

EJEMPLO 91

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 90, se prepara  
etanodioato de N-{4-acetil-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}-N-  
fenilciclopropanocarboxamida, p.f. 206,8°C, por reacción de  
25 1-{4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil}etanona con  
cloruro de ciclopropanocarbonilo.

EJEMPLO 92

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una  
mezcla de 8 partes de 4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-pipe-  
ridinmetanol y 35 partes de anhídrido propanoico. Después de  
30



1 enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 300 partes de  
agua de hielo y la mezcla se alcaliniza con solución de hidró-  
xido sódico. El producto se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano.  
El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora.  
5 El residuo se disuelve en 140 partes de 2,2'-oxi-bis-propano  
y la solución se agita con carbón activo. Este último se sepa-  
ra por filtración y se evapora el filtrado. El residuo se  
convierte en la sal etanodioato en 2-propanona. Se filtra la  
sal y se seca, dando etanodioato de propanoato de N-[4-(hidro-  
10 ximetil)-1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida,  
p.f. 182°C.

EJEMPLO 93

A 57 partes de carbonoclorurato de etilo se añaden po-  
co a poco 4,2 partes de 1-[4-[(4-fluorfenil)aminol]-1-(2-fe-  
15 niletíl)-4-piperidinil]-etanona, (reacción exotérmica). Una  
vez completada la adición, se continua agitando durante 8 ho-  
ras a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se eva-  
pora a la presión normal y el residuo se disuelve en tricloro-  
rometano. La solución se lava sucesivamente dos veces con  
20 una solución de hidróxido sódico al 2 % y una vez con agua,  
se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cro-  
matografía en columna sobre gel de sílice empleando una mez-  
cla de triclorometano y metanol (95:5) como eluyente. Se re-  
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El resi-  
25 duo oleoso se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol.  
Se filtra la sal y se hierve en 2-propanol. Después de en-  
friar, se filtra el producto y se seca, dando 3,7 partes  
(59,87 %) de etanodioato de N-[4-acetil-1-(2-feniletíl)-4-  
30 piperidinil]-N-(4-fluorfenil)carbamato de etilo, p.f. 206,3°C.





- 1 1- {2-(4-clorofenil)etil} -4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -4-  
piperidincarboxilato de metilo,
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- {2-(3-metoxifenil)etil} -4-  
piperidincarboxilato de metilo,
- 5 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- {2-[3-(trifluormetil)fenil]-  
etil} -4- piperidincarboxilato de metilo,
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- {2-(2-metilfenil)etil} -4-  
piperidincarboxilato de metilo,
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- (3-fenilpropil) -4- piperidin-  
10 carboxilato de metilo y
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- (1-metil-2-feniletil) -4- pi-  
peridincarboxilato de metilo.

EJEMPLO 96

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 93 y utilizan-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se obtienen los siguientes compuestos:

- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- (2-feniletil) -4- piperidin-  
carboxilato de etilo,
- 4- {(metoxicarbonil)fenilamino} -1- (2-feniletil) -4- piperidin-  
20 carboxilato de metilo,
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- (2-feniletil) -4- piperidin-  
carboxilato de 1-metiletilo,
- 4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -1- (2-feniletil) -4- piperidin-  
carboxilato de 2-propenilo,
- 25 cis-4- {(etoxicarbonil)fenilamino} -3- metil-1- (2-feniletil) -4- piperidin-  
carboxilato de metilo,
- N- {4-acetil-1- (2-feniletil) -4- piperidinil} -N- fenilcarbamato  
de etilo,
- 30 N- {4-pentanoil-1- (2-feniletil) -4- piperidinil} -N- fenilcarbama-  
to de etilo,

1 N-fenil-N-{4-propanoil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil}-  
carbamato de etilo y  
4-{{etoxicarbonil} (4-metoxifenil)amino}-1-(2-feniletil)-4-  
piperidincarboxilato de metilo.

5 EJEMPLO 97

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 94 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes compuestos:

10 1-{2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil}-4-{{(1-oxopropil)fenilami-  
no}-4-piperidincarboxilato de metilo,

1-{2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil}-4-{{(1-oxopropil)fenilami-  
no}-4-piperidincarboxilato de etilo,

N-{4-(etoximetil)-1-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-4-pipe-  
ridinil}-N-fenilpropanamida,

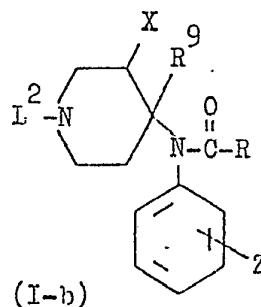
15 {4-(metoximetil)-1-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-4-pipe-  
ridinil}-fenilcarbamato de etilo y

4-{{etoxicarbonil}fenilamino}-1-{2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-  
etil}-4-piperidincarboxilato de metilo.

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

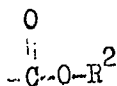
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
vos derivados de piperidina de fórmula general:



1 donde L<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilmetilo, 2-ariletilo, 2-aril-  
1-metiletilo, 1-(arilcarbonil)etilo, 3-arilpropilo, 2-aril-  
2-(alquil-(inferior)carboniloxi)etilo, 2-aril-2-(alquil (in  
5 ferior)carboniloxi)-1-metiletilo, 4-fenilciclohexilo, 2,3-  
dihidro-1H-inden-2-ilo o alqueno inferior, donde dicho --  
arilo es distinto de aminofenilo; X es hidrógeno o metilo;  
R es alquilo inferior, alquilo inferior o cicloalquilo; -  
Z es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior  
10 o trifluormetilo y R<sup>9</sup> es un miembro seleccionado entre  
el grupo formado por:

(a) un radical de fórmula:



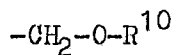
15 donde R<sup>2</sup> es alquilo inferior, alqueno inferior o fenilme  
tilo;

(b) es un radical de fórmula:

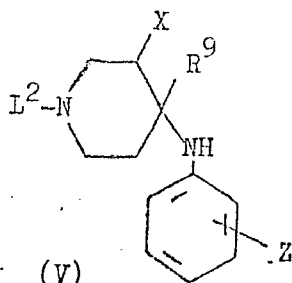


20 donde R<sup>3</sup> es alquilo inferior;

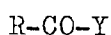
(c) un radical de fórmula:



25 donde R<sup>10</sup> es un radical alquilo inferior o fenilmetilo;  
cuyo procedimiento consiste en acilar un compuesto de fór-  
mula



donde los diferentes símbolos tienen los significados indicados anteriormente, haciéndole reaccionar con un derivado acilante reactivo del ácido RCOOH, de fórmula:



donde Y es un halógeno o un resto de un anhídrido y, si se desea, preparar las sales de adición de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas del producto obtenido y/o preparar los isómeros ópticos estereoquímicos de los mismos.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 - donde, cuando Y representa halógeno, el derivado acilante es un haluro de alquil(inferior)-carbonilo, un haluro de cicloalquilcarbonilo o un carbonohalurato de alquilo inferior y, cuando Y representa un resto de un anhídrido, el derivado acilante es un anhídrido derivado del ácido RCOOH o un anhídrido mixto del ácido RCOOH, cuando R es alquilo inferior o cicloalquilo.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por 3-metil-4- [(1-oxopropil)fenilamino] -1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar 3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletíl)-4-piperidincarboxilato de metilo con anhídrido propanoico y,

25

30

1 si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables del producto obtenido.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de un compuesto seleccionado entre 3-me-  
til-4- [(1-oxopropil)fenilamino]-1-(2-feniletil)-4-piperi-  
dincarboxilato de cis-metilo o sus sales de adición de áci-  
do farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer -  
reaccionar cis-3-metil-4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-pi-  
peridincarboxilato de metilo con anhídrido propanoico y, si  
10 se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuti-  
camente aceptables del producto obtenido.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de un compuesto seleccionado entre 4-  
[(ciclopropilcarbonil)fenilamino]-1-(2-feniletil)-4-piperi-  
dincarboxilato de metilo y sus sales de adición de ácido -  
farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reac-  
cionar 4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidincarboxila-  
to de metilo con cloruro de ciclopropanocarbonilo y, si se  
20 desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéutica-  
mente aceptables del producto obtenido.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
de preparación de un compuesto seleccionado entre N-[4-ace-  
til-1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida y sus  
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, ca-  
racterizado por hacer reaccionar 1-[4-(fenilamino)-1-(2-fe-  
niletil)-4-piperidinil]etanona con anhídrido propanoico y,  
si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables del producto obtenido.

30 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de un compuesto seleccionado entre N-

1

[4-acetil-1-(2-feniletol)-4-piperidinil]-N-fenilciclopropanocarboxamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar 1-[4-(fenilamino)-1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-1-etanona con -  
5 cloruro de ciclopropanocarbonilo y, si se desea, preparar - las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

5

10

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, - para la preparación de un compuesto seleccionado entre N-  
[1-(metoximetil)-1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-N-fenilpropanamida y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar 4-(metoxime-  
15 til)-N-fenil-1-(2-feniletil)-4-piperidinamina con anhídrido propanoico y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del producto obtenido.

15

20

9. 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 UN COMPUESTO -  
QUIMICO CONSTITUIDO POR UN DERIVADO DE PIPERIDINA.

Todo conforme queda descrita y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento veinti-  
cinco páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 12 Marzo 1.976  
BERNARDO UEGRIA  
P.P.

30