



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMEROS	448393	(12) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
9177/73	22 de Junio de 1973	SUIZA
9509/73	29 de Junio de 1973	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D/A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE PIPERIDINA.

(71) SOLICITANTE (S)

SANDOZ A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)

Erwin Riess, Anton Ebnöther.

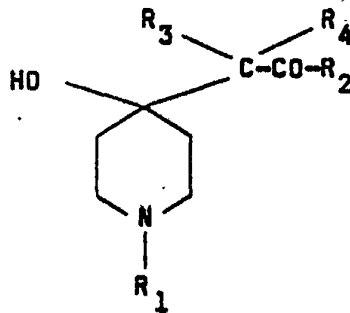
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

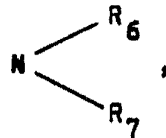
D, Jaime Gómez-Acebo y Modet.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de piperidina, según la variante de procedimiento b) que se indica mas adelante.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula Ia,



en donde R_1 es fenetilo, fenetilo monosustituido en el anillo fenilico por fluor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, butirofenona o butirofenona mono
10 sustituida en el anillo fenilico por fluor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, R_2 es un grupo OR_5 , en donde R_5 es alquilo inferior, alquenilo inferior, fenilo o fenilo monosustituido por fluor, cloro, bromo,
15 alquilo inferior o alcoxi inferior, o un grupo



en donde cada una de R_6 y R_7 , independientemente, es hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilo monosustituido por fluor, cloro,
20 bromo, alquilo -

5 inferior o alcoxi inferior,
fenilalquilo inferior o fenil-
alquilo inferior monosustituido
en el anillo fenilico por flúor,
cloro, bromo, alquilo inferior o
alcoxi inferior, o

10 en donde R_6 y R_7 junto con el átomo de
nitrógeno al que están ligadas
forman un heterociclo saturado
de 5 a 6 miembros en el anillo,
que puede contener facultativa-
mente como segundo heteroátomo
oxígeno, azufre o nitrógeno sub-
stituido por alquilo inferior,

15 R_3 es alquilo inferior o cicloalquilalquilo,
cicloalquilo, fenilo o fenilo monosustituido
por flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o
alcoxi inferior, o

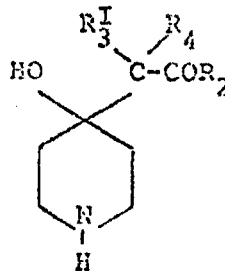
20 cuando R_1 es fenetilo o fenetilo monosub-
stituido en el anillo fenilico por flúor,
cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi
inferior, alternativamente es alqueno
inferior, y

R_4 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están ligadas forman un anillo cicloalquílico de 4 a 6 átomos de carbono.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

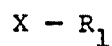
a) se reacciona un compuesto de fórmula II,



II

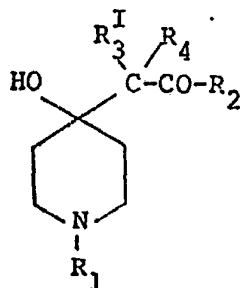
en donde R_2 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y

10 R_3^I es alquilo inferior, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo monosubstituido por flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, o
15 que están ligadas forman un anillo cicloalquílico de 4 a 6 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y
X es el radical ácido de un éster reactivo,
para producir un compuesto de fórmula I_f,

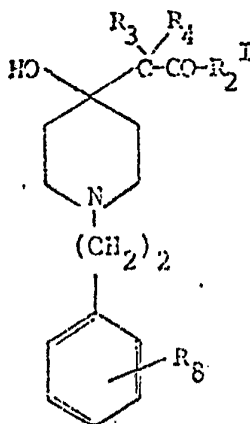


I_f

en donde R_1 , R_2 , R_3^I y R_4 tienen los significados
arriba indicados,

5

o b) se produce un compuesto de fórmula I_a,



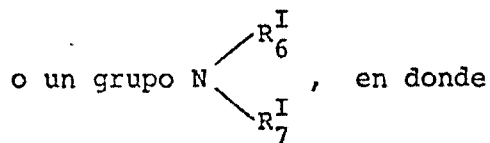
I_a

en donde R_3 y R_4 tienen los significados
arriba indicados,

R_2^I es un grupo OR_5 ,

en donde R_5 tiene el significado
arriba indicado,

10



5 R_6^I es alquilo inferior o cicloalquil-
alquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilo
monosustituido por flúor, cloro,
bromo, alquilo inferior o alcoxi in-
ferior, fenilalquilo inferior o fenil-
alquilo inferior monosustituido en
el anillo fenílico por flúor, cloro,
bromo, alquilo inferior o alcoxi
inferior,

10 R_7^I es hidrógeno cuando R_6^I y/o R_3 son
fenilo o fenilo sustituido, o
 R_7^I es alquilo inferior o cicloalquil-
alquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilo
15 monosustituido por flúor, cloro,
bromo, alquilo inferior o alcoxi in-
ferior, fenilalquilo inferior o
fenilalquilo inferior monosustituido
en el anillo fenílico por flúor,
20 cloro, bromo, alquilo inferior o
alcoxi inferior, cuando R_6^I es alquilo
inferior, cicloalquilalquilo o ciclo-
alquilo, o R_4 es hidrógeno y R_6^I es

fenilo o fenilo monosustituido por flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, o

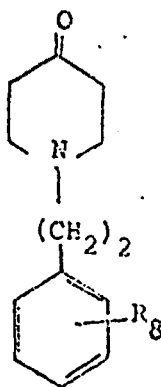
5

R_6^I y R_7^I junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros en el anillo, que facultativamente puede contener como segundo heteroátomo oxígeno, azufre, o

10

R_8 es flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior,

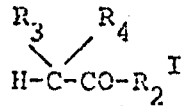
mediante reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

15

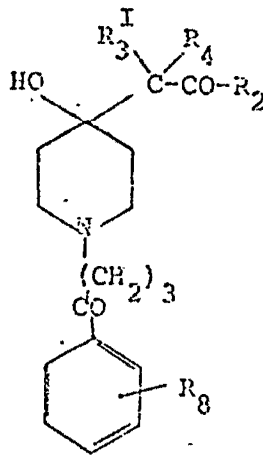
en donde R_8 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula V,



V

en donde R_3 , R_4 y R_2^I tienen los significados arriba indicados,

o c) se produce un compuesto de fórmula Ib,

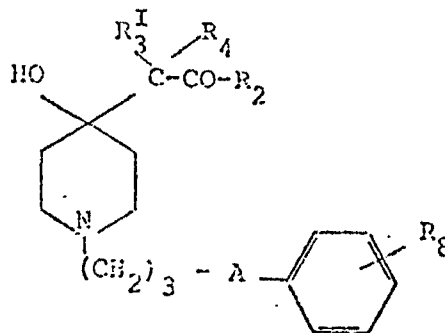


Ib

en donde R_2 , R_3^I , R_4 y R_8 tienen los significados arriba indicados,

5

mediante separación del grupo protector de un compuesto de fórmula VI,

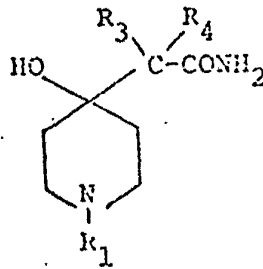


VI

en donde R_2 , R_3^I , R_4 y R_8 tienen los significados arriba indicados, y

A es un grupo carbonílico protegido mediante la formación de cetal,

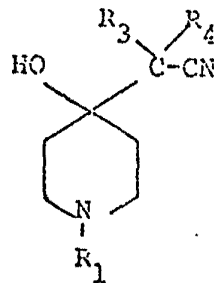
5 o d) se produce un compuesto de fórmula Ic,



Ic

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados,

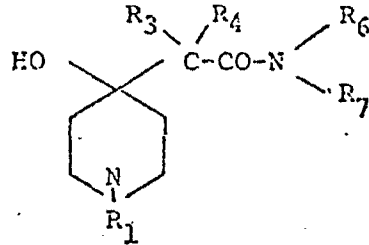
mediante hidrólisis del grupo CN a un grupo NH_2-CO en un compuesto de fórmula VII,



VII

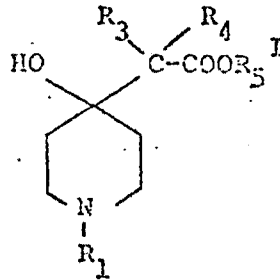
10 en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados,

o e) se produce un compuesto de fórmula Id,



Id

en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados arriba indicados, mediante reacción de un compuesto de fórmula Ie,



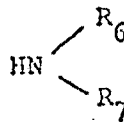
Ie

5

en donde R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y

R_5^I es fenilo o fenilo monosustituido por flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior,

con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

10

en donde R_6 y R_7 tienen los significados arriba indicados.

En los compuestos de fórmula I, R_2 preferentemente significa un grupo $N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$. Los sustituyentes R_6 y R_7 preferentemente significan grupos cicloalquilo o grupos alquilo inferior. Cuando R_6 y R_7 son grupos alquilo inferior, éstos preferentemente contienen de 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. Cuando R_6 o R_7 contienen grupos cicloalquilo, estos grupos preferentemente contienen de 4 a 6 átomos de carbono. R_6 preferentemente significa alquilo inferior, especialmente metilo, y R_7 preferentemente significa cicloalquilo, especialmente ciclohexilo. Cuando R_6 es hidrógeno, R_7 preferentemente significa un grupo fenilo o un grupo fenilo substituido. Cuando R_6 o R_7 contienen grupos fenilo substituidos por grupos alquilo o alcoxi, estos grupos alcoxi o alquilo inferior preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan metilo o metoxi. Cuando R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo, éste preferentemente significa el anillo de morfolina, N-metilpiperacina o piperidina.

Cuando R_2 en los compuestos de fórmula I es un grupo OR_5 , R_5 preferentemente significa alquenoilo o alquilo inferior. Cuando R_5 es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo o etilo. Cuando R_5 es

alqueno inferior, éste preferentemente contiene de 3 a 5 átomos de carbono y especialmente significa el grupo alilo. Cuando R_5 significa fenilo substituido por un grupo alcoxi o alquilo inferior, estos grupos preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan metilo o metoxi.

5 Cuando R_2 en los compuestos de fórmula I es un grupo $N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$, R_1 preferentemente significa un grupo butirofenona o un grupo butirofenona substituido. Cuando R_2 es un grupo OR_5 , R_1 preferentemente significa un grupo fenetilo o un grupo fenetilo substituido. Cuando R_1 es un grupo butirofenona, éste preferentemente es substituido por flúor, el que preferentemente se encuentra en la posición p , o es sin substituir. Cuando el grupo butirofenona es substituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, estos grupos preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan el grupo metilo o metoxi.

10 Cuando R_1 es un grupo fenetilo, éste preferentemente es substituido por cloro, el que preferentemente se encuentra en una posición o , o es sin substituir. Cuando el grupo fenetilo es substituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, estos grupos preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan el grupo metilo o metoxi.

15
20
25

El sustituyente R_3 preferentemente significa alqueno o alquilo inferior, y el sustituyente R_4 preferentemente significa hidrógeno. Cuando R_3 es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo o etilo. Cuando R_3 es alqueno inferior, éste preferentemente contiene de 2 a 4 átomos de carbono y especialmente significa vinilo. Cuando R_3 es un grupo cicloalquilo, éste preferentemente contiene de 4 a 6 átomos de carbono. Cuando R_3 es fenilo substituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, estos grupos preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan metilo o metoxi. Cuando R_4 es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significa metilo.

Los compuestos preferidos son aquellos en donde R_1 es un grupo butirofenona o un grupo butirofenona substituido por flúor preferentemente en la posición p , R_2 es un grupo $N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$, en donde R_6 es alquilo inferior o cicloalquilo y R_7 es alquilo inferior, o R_6 es hidrógeno y R_7 es un grupo fenilo o un grupo fenilo substituido, o R_2 es un grupo O-alquilo inferior o un grupo O-alqueno inferior, R_3 es alquilo inferior, y R_4 es hidrógeno o alquilo inferior. Los compuestos especialmente adecuados entre estos compuestos conteniendo un grupo butirofenona

son aquellos en donde R_2 es un radical amina preferentemente disubstituido, especialmente el radical dimetilamina o N-ciclohexil-N-metilamina.

También son adecuados los compuestos en donde

5 R_1 es un grupo fenetilo o un grupo fenetilo substituido por cloro preferentemente en la posición o, R_2 es un grupo OR_5 , en donde R_5 es alquilo inferior, preferentemente metilo o etilo, o alquenilo inferior, o R_2 es un grupo $N \begin{matrix} \swarrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$, en donde R_6 es alquilo inferior o ciclo-

10 alquilo y R_7 es alquilo inferior, o R_6 es fenilo o fenilo substituido y R_7 es hidrógeno, R_3 es alquilo inferior o alquenilo, y R_4 es alquilo inferior o hidrógeno. Los compuestos especialmente adecuados entre estos compuestos

15 conteniendo un grupo fenetilo son aquellos en donde R_2 es un grupo O-alquilo u O-alquenilo, especialmente el grupo metoxi, etoxi o aliloxi. Cualquier radical conteniendo carbono, no definido particularmente en la presente Memoria, preferentemente contiene hasta 4 átomos de carbono.

La reacción de un compuesto de fórmula II con

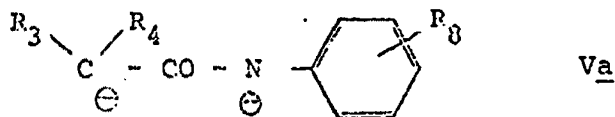
20 un compuesto de fórmula III de acuerdo con la variante a) del procedimiento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, si se desea con la adición de un agente ligador de ácidos o en presencia de un exceso del compuesto de fórmula II usado. Los siguientes son

25 ejemplos de disolventes inertes que pueden usarse:

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados tales como cloroformo o tetracloruro de carbono, o un alcohol inferior tal como etanol, o DMF o DMA. Ejemplos de agentes ligadores de ácido que pueden usarse son los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de potasio o carbonato de sodio, o las aminas terciarias tales como trietilamina o piridina. Se prefiere usar compuestos de fórmula III en donde X es cloro, bromo, yodo o el radical de un ácido sulfónico orgánico, p.ej. un radical alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y aprox. 100°C.

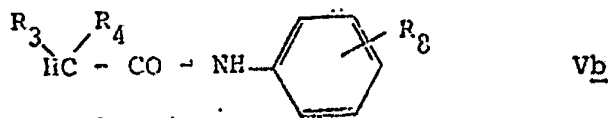
La adición de un éster o una amida de fórmula V a un derivado de 4-piperidona de fórmula IV de acuerdo con la variante b) del procedimiento puede efectuarse, p.ej., en presencia de un agente de condensación básico fuerte. Ejemplos de disolventes anhidros inertes que pueden usarse son los hidrocarburos saturados tales como hexano, los éteres tales como éter dietílico o tetrahydrofurano, o los hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno. Por ejemplo, una mezcla de hexano/tetrahydrofurano es especialmente adecuada. Cuando el grupo CO-R_2^{I} en los compuestos de fórmula V es un grupo éster o un grupo amida terciaria, los agentes de condensación básicos, adecuados, son las amidas de metal alcalino, tales

como amida de litio o de sodio, prefiriéndose usar las
 amidas de litio orgánico, especialmente amida de
 diisopropilo-litio, amida de ciclohexilmetilo-litio o
 amida de ciclohexilisopropilo-litio, y la reacción puede
 5 efectuarse a temperaturas bajas, preferentemente a una
 temperatura entre -75 y -20°C. Si se desea, puede añadir-
 se una cantidad catalítica de un peróxido orgánico o de
 dimetilsulfóxido con el fin de acelerar la reacción
 cuando se usa amida de litio o de sodio. Cuando el grupo
 10 CO-R_2^{I} es un grupo fenilamida secundario o un grupo fenil-
 amida secundario sustituido, la adición puede efectuarse
 en presencia de un agente de condensación básico muy
 fuerte capaz de formar un dianión de fórmula Va ,



15 en donde R_3 , R_4 y R_8 tienen los significados
 arriba indicados,

a partir de una amida de fórmula Vb ,



en donde R_3 , R_4 y R_8 tienen los significados
 arriba indicados.

20 Ejemplos de compuestos adecuados para este fin son los
 compuestos de alquilo inferior metal alcalino,

preferentemente compuestos de alquilo inferior litio, especialmente n-butilo-litio o metilo-litio, o también fenilo-litio o compuestos de Grignard orgánicos, p.ej. haluros de alquil-magnesio. La temperatura de la reacción puede ser entre aprox. 0° y 50°C.

La separación de los grupos protectores de los cetales de fórmula VI de acuerdo con la variante c) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida. Ejemplos de grupos protectores adecuados de la función carbonílica son cetales, facultativamente mixtos, de alcoholes inferiores mono- o bivalentes. Se prefiere usar cetales cíclicos con 5 ó 6 miembros en el anillo, especialmente dioxolano. La disociación de los cetales puede efectuarse con cetales brutos de fórmula VI, p.ej. mediante hidrólisis en un medio ácido, p.ej. con un ácido mineral diluido, p.ej. con ácido clorhídrico aprox. 2 normal, preferentemente a una temperatura entre aprox. 0° y 25°C. Cuando el grupo CO-R₂ en los compuestos de fórmula VI es un grupo éster, las condiciones de reacción para la disociación de cetal deben ser tan suaves que se evite una disociación simultánea del éster.

La producción de compuestos de fórmula I_c de acuerdo con la variante d) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la hidrólisis de cianuros. Los compuestos de fórmula VII

pueden reaccionarse, p.ej., con agua, facultativamente con la adición de otro disolvente orgánico inerte, preferentemente miscible con agua, p.ej. un alcohol inferior, acetona o dioxano, preferentemente en presencia de un catalizador básico. La hidrólisis se efectúa preferentemente en un medio alcalino, p.ej. en presencia de soluciones diluidas de hidróxido de metal alcalino, p.ej. solución diluida de sosa cáustica. De acuerdo con un método preferido del procedimiento se convierten los compuestos de fórmula VII en amidas de fórmula I_c en presencia de un alcohol inferior y una solución diluida, p.ej. una solución 1 normal a 5 normal, de sosa cáustica, con una solución de peróxido de hidrógeno a una temperatura ligeramente elevada, p.ej. a una temperatura entre aprox. 20 y 50°C. Cualesquier N-óxidos que pueden resultar como subproductos pueden reducirse a compuestos de fórmula I_c mediante subsiguiente tratamiento del producto de reacción bruto con solución de disulfito de sodio en un medio acuoso a una temperatura baja, preferentemente a una temperatura entre aprox. 0° y 20°C.

La formación de amidas de fórmula I_d a partir de los ésteres fenílicos de fórmula I_e puede efectuarse en forma conocida mediante reacción de los ésteres de fórmula I_e con preferentemente un exceso de una amina de fórmula VIII, p.ej. a una temperatura elevada, preferente-

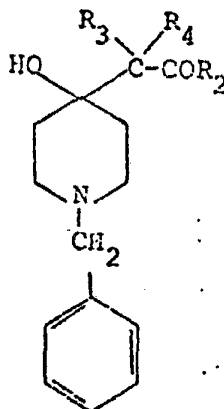
mente a una temperatura entre aprox. 50 y 150°C. Cuando se usan aminas con un punto de ebullición bajo, la reacción puede efectuarse preferentemente en un autoclave bajo presión. Si se desea, puede añadirse a la mezcla de la reacción un disolvente orgánico inerte. Ejemplos de disolventes adecuados son los hidrocarburos aromáticos tales como benceno o xileno, los éteres cíclicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilacetamida.

10 Los compuestos de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma conocida. Las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en forma conocida, y vice versa.

15 Los ácidos inorgánicos adecuados para la formación de sales incluyen los ácidos clorhídrico y bromhídrico, y los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fumárico, maleico y naftaleno-1,5-disulfónico.

20 Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

a') Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse, p.ej., mediante desbencilación en forma conocida de un compuesto de fórmula IX,

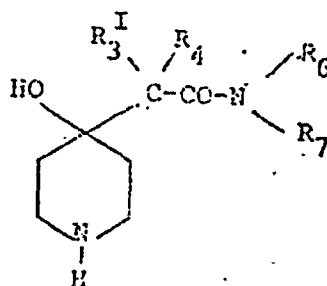


en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados.

La separación del grupo bencilo puede efectuarse, p.ej., mediante hidrogenación catalítica, con lo cual se hidrogenan igualmente cualesquier doble enlaces que puedan hallarse presente en los radicales R_3 o R_2 .

b') Los compuestos de fórmula II en donde R_2 es un grupo O-alquenoilo, se obtienen preferentemente mediante un intercambio de radicales éster en un éster alquílico correspondiente (R_2 = un grupo O-alquilo) con un alcohol en forma conocida.

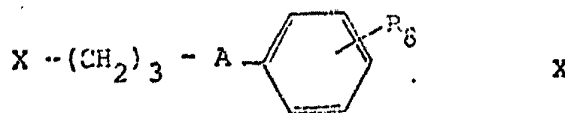
c') Las amidas de fórmula IIa,



en donde R_3^I , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados arriba indicados,

5 pueden también obtenerse, p.ej., mediante reacción de un éster fenílico correspondiente de fórmula II ($R_2 = O$ -fenilo) con un compuesto de fórmula VIII, p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en la variante e) del procedimiento.

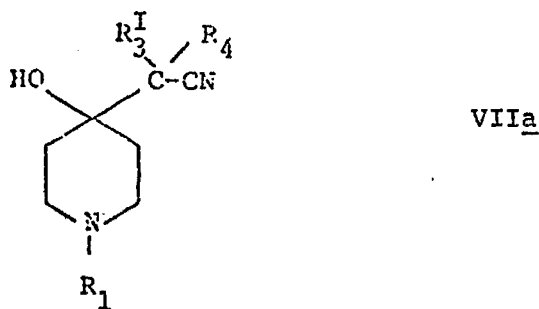
d') Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula X,



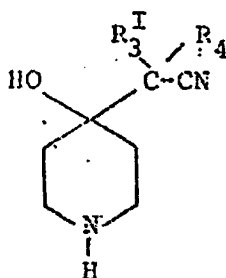
en donde R_6 , A y X tienen los significados arriba indicados.

La reacción puede efectuarse, p.ej., bajo las condiciones de reacción descritas en la variante a) del procedimiento.

15 e') Los compuestos de fórmula VIIa,



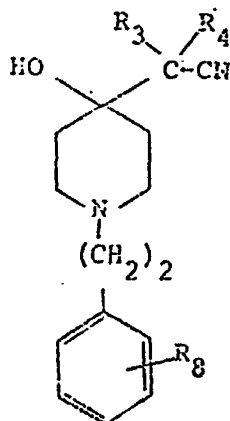
en donde R_1 , R_3^I y R_4 tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

5 en donde R_3^I y R_4 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III o un compuesto de fórmula X, p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en la variante a) del procedimiento, y
 10 cualesquier grupos protectores cetál que se hallen presentes se separan a continuación.

f') Los compuestos de fórmula VIIa,



VIIa

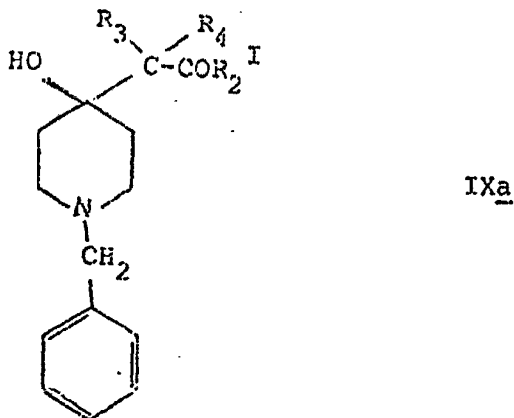
en donde R_3 , R_4 y R_8 tienen los significados
arriba indicados,
pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de un
compuesto de fórmula IV con un compuesto de
fórmula XII,

5



en donde R_3 y R_4 tienen los significados
arriba indicados,
p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en
la variante b) del procedimiento.

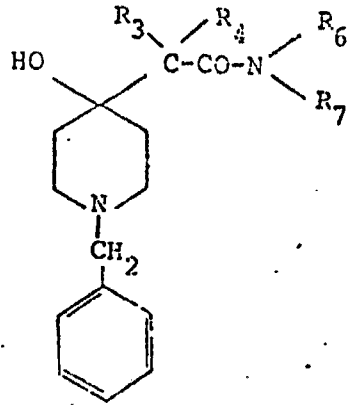
10 g') Los compuestos de fórmula IXa,



en donde R_2^I , R_3 y R_4 tienen los significados
arriba indicados,
pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de
N-bencilpiperidona con un compuesto de fórmula V,
p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en
la variante b) del procedimiento.

15

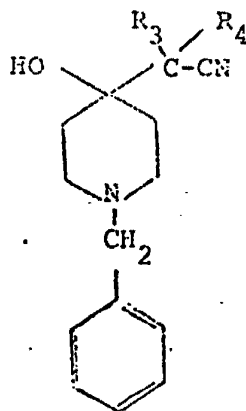
h') Los compuestos de fórmula IXb,



en donde R_3 , R_4 , R_6 y R_7 tienen los significados arriba indicados,

5 también pueden obtenerse, p.ej., mediante reacción de un éster fenílico correspondiente de fórmula IXa ($R_2^I = O$ -fenilo) con un compuesto de fórmula VIII, p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en la variante e) del procedimiento.

10 i') Los compuestos de fórmula IXb en donde R_6 y R_7 son hidrógeno, pueden también obtenerse, p.ej., mediante hidrólisis de un nitrilo de fórmula XIII,



en donde R_3 y R_4 tienen los significados
arriba indicados,

p.ej. bajo las condiciones de reacción descritas en
la variante d) del procedimiento.

- 5 j') Los compuestos de fórmula XI pueden obtenerse,
p.ej., mediante reacción de N-bencil-4-piperidona
con un compuesto de fórmula XII, p.ej. bajo las con-
diciones de reacción descritas en la variante b)
del procedimiento, y los compuestos resultantes de
10 fórmula XIII pueden a continuación desbencilarse,
p.ej. mediante hidrogenación catalítica en forma
análoga a la descrita en la variante a') del
procedimiento

15 En cuanto no se describa la producción de los
materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden pro-
ducirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en
forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a
procedimientos conocidos.

20 En los siguientes Ejemplos no limitativos
todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: Ester etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-3-fenilbutil)-4-piperidil]propiónico [variante a) del procedimiento]

Una solución de 8,6 g de 4-clorobutirofenona en 30 cc of N,N-dimetilformamida se añade por gotas a 60°, con agitación, a una solución de 18,9 g de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico, bruto, en 250 cc de N,N-dimetilformamida. La mezcla de la reacción se deja reaccionar a 60° durante 7 1/2 horas, el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida y el residuo resultante se recoge en cloroformo. La solución de cloroformo se extrae repetidamente con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo resultante se disuelve en etanol, se añade ácido clorhídrico en etanol y a continuación se añade éter hasta que la mezcla de la reacción se vuelva turbia, y el producto cristalino, bruto, resultante se purifica mediante cristalización repetida de etanol/éter. Se obtiene la forma de clorhidrato del compuesto del título con un P.F. de 130-132°.

El éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) Una solución de 23 cc de éster etílico del ácido

propiónico en 100 cc de tetrahidrofurano anhidro se
añade, por gotas a -75° , a una solución de amida de
N,N-diisopropilolitio (producida a partir de 56,7 cc
de N,N-diisopropilamina en 300 cc de tetrahidrofurano
5 anhidro y 160 cc de una solución al 20 % de n-
butilo-litio en hexano a una temperatura de -75°).
La mezcla de la reacción se agita a la misma tempe-
ratura durante una hora y a continuación se añade,
por gotas a -75° , una solución de 37,8 g de 1-bencil-
10 4-piperidona en 100 cc de tetrahidrofurano anhidro.
Después de dejar reaccionar a la misma temperatura
durante una hora, la mezcla de la reacción se deja
calentar hasta aproximadamente -10° y se descompone
con 200 cc de una solución al 20 % de carbonato de
15 potasio. Se extrae repetidamente con éter, los ex-
tractos se secan sobre sulfato de magnesio y se eva-
poran hasta sequedad. El éster etílico del ácido 2-
(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico resultan-
te se usa como producto bruto para la reacción si-
20 guiente.

b) Una solución de 57,1 g de éster etílico del ácido
2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico en
580 cc de ácido acético glacial se hidrogena en pre-
sencia de 5,7 g de un catalizador de paladio (al

10 % sobre carbón) a una temperatura de 70° y una presión de 21 atmósferas en un autoclave de un litro. Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, la mezcla de la reacción se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 600 cc de cloroformo y a esta solución se le añade una pasta de 216 g de carbonato de potasio y 100 cc de agua mientras se enfría con hielo y se agita. La solución de cloroformo se decanta, la masa que queda en el recipiente de reacción se lava con cloroformo y las fases de cloroformo que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación. El éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico resultante se usa como producto bruto para la reacción siguiente.

EJEMPLO 2: Ester etílico del ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-propiónico [variante c) del procedimiento]

20,5 g de éster etílico del ácido 2-{1-[4-(2,2-etilenodioxi)-4-(p-fluorofenil)-butil]-4-hidroxi-4-piperidil} propiónico se recogen en 750 cc de cloroformo, se le añaden 300 cc de ácido clorhídrico 2 normal a la solución y ésta se agita

a temperatura ambiente durante 11 horas. La fase de cloroformo se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación. La base libre se recristaliza de etanol con la adición de éter y luego se convierte en el clorhidrato. Este tiene un P.F. de 183-185°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

a) 10,2 g de carbonato de sodio se añaden a una solución de 9,7 g de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico bruto en 100 cc de dimetilformamida y la mezcla se calienta hasta 100°. Luego se añaden por gotas 13,0 g de 2-(3-cloropropil)-2-(p-fluorofenil)-1,3-dioxolano en 25 cc de dimetilformamida en el transcurso de 15 minutos y a continuación se agita a 100° durante 5 horas. La dimetilformamida se separa mediante evaporación a presión reducida, el compuesto resultante se usa para la reacción siguiente sin purificación.

Los compuestos siguientes también pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 1 ó 2, mediante reacción de los ésteres del ácido (4-hidroxi-4-piperidil)-carboxílico correspondientes, producidos en forma análoga al Ejemplo 1 a) y b), con los derivados de

4-clorobutirofenona correspondientes o mediante disociación de los derivados de 2-fenil-2-[3-(4-hidroxipiperidil)propil]-1,3-dioxolano correspondientes, producidos en forma análoga al Ejemplo 2 a):

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]butírico	P.F. de la forma de clorhidrato: 152-154° (de etanol)
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-ciclohexil-acético	P.F. de la forma de bromhidrato: 142-144° (de etanol/éter)
éster etílico del ácido 2-[1-(4-p-fluoro-fenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-propiónico	P.F. de la forma de clorhidrato: 183-185° (de acetona)
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]isobutírico	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato neutro: 238-239,5° (de etanol o metanol)
éster etílico del ácido 1-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-1-ciclopentan-carboxílico	P.F. de la forma de clorhidrato: 154-156° (de acetona)
éster etílico del ácido 1-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-1-ciclohexan-carboxílico	P.F. de la forma de clorhidrato: 179-181° (de etanol/acetona)
éster etílico del ácido 2-ciclopentil-2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]acético	P.F. de la forma de bromhidrato: 136,5-138° (de etanol/éter)
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-3-ciclopentil-propiónico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 134-136° (de acetona)
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-3-ciclohexil-propiónico	P.F. de la forma de bromhidrato: 150-151,5° (de etanol/éter)
éster butílico terc. del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]propiónico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 135-136°

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
éster etílico del ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]isobutírico	P.F. de la forma de maleato: 99-100° (de acetona/éter)
éster metílico del ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]isobutírico	P.F. de la forma de maleato: 80-82° (de acetona/éter)
éster <i>o</i> -tolílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]propiónico	
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4- <i>m</i> -tolilbutil)-4-piperidil]isobutírico	
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-p-metoxifenil-4-oxobutil)-4-piperidil]propiónico	
éster etílico del ácido 2-[1-(4-p-clorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-2-fenilacético	
éster alílico del ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]isobutírico	
éster fenílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]propiónico	

C o m p u e s t o	Observaciones constantes físicas
éster <u>m</u> -metoxifenílico del ácido 2-[1-(4- <u>p</u> -fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]propiónico	
éster <u>p</u> -clorofenílico del ácido 2-[1-(4- <u>p</u> -fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]butírico	
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2- <u>p</u> -clorofenilacético	
éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-fenilacético	
éster etílico del ácido 2-[1-(4- <u>p</u> -fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-2- <u>m</u> -tolil-acético	
éster etílico del ácido 2-[1-(4- <u>p</u> -fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-2- <u>p</u> -metoxifenilacético	

EJEMPLO 3: Ester etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil-1-fenetil-4-piperidil)propiónico
[variante a) del procedimiento]

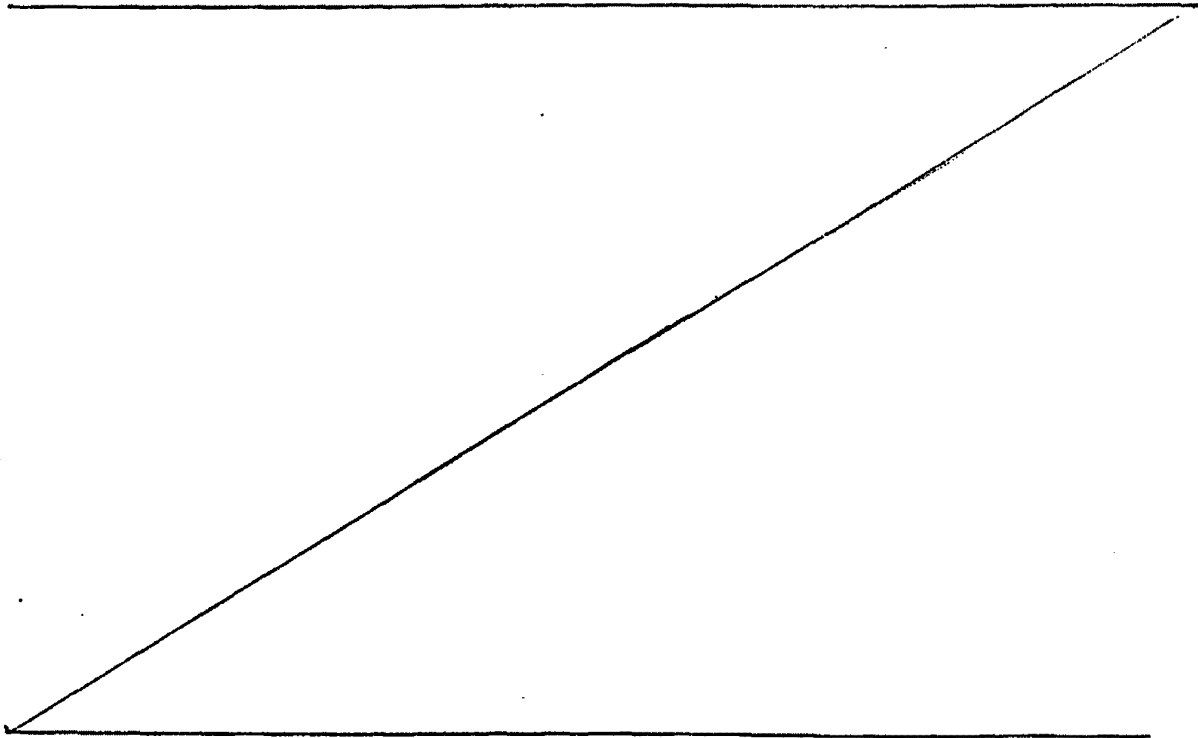
Una solución de 12,0 g de bromuro de fenetilo en 50 cc de dimetilformamida se añade, por gotas, a una temperatura de 60° y con agitación, a una suspensión de 18,9 g de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico, bruto, y 11,5 g de carbonato de potasio en 150 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se agita a 60° durante una hora y media más, se vierte luego en una solución de carbonato de potasio al 10 % conteniendo hielo y se extrae con éter. El compuesto del título, obtenido después de secar los extractos de éter sobre sulfato de magnesio y de concentrar mediante evaporación, se disuelve en acetona, se añade la cantidad calculada de ácido maleico y el hidrogenmaleato, bruto, resultante se recristaliza repetidamente de acetona. La forma de hidrogenmaleato del compuesto del título tiene un P.F. de 138-139°.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga al Ejemplo 3, mediante reacción de los ésteres del ácido (4-hidroxi-4-piperidil)carboxílico correspondientes, producidos en forma análoga al Ejemplo 1 a) y b), con los derivados de β -halógeno-fenetilo correspondientes:

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
éster etílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 132-134° (de etanol)
éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-2-ciclohexil-acético	P.F. de la forma de fumarato neutro: 161-163° (de etanol/éter)
éster etílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2-ciclohexil-acético	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 172,5-174° (de etanol)
éster isopropílico del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-propiónico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 138-139° (de acetona)
éster butílico terc. del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-propiónico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 151-152° (de etanol/éter)
éster etílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2-fenilacético	P.F. 93-96° (de éter/éter de petróleo)
éster etílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2-p-clorofenilacético	
éster fenílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	P.F. de la forma de clorhidrato: 177-178° (de acetona)
éster metílico del ácido 2-(1-o-cloro-fenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 122-123° (de acetona/éter)

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
éster etílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)isobutírico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 147-148° (de acetona/éter)
éster alílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 96-99° (de acetona)
éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-1- <u>o</u> -metoxifenetil-4-piperidil)propiónico	
éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-1- <u>m</u> -metilfenetil-4-piperidil)propiónico	
éster etílico del ácido 2-(1- <u>p</u> -fluorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	
éster etílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2- <u>p</u> -fluorofenilacético	
éster etílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2- <u>m</u> -metoxifenilacético	
éster etílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2- <u>p</u> -tolil-acético	

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
éster <u>p</u> -clorofenilico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidróxi-4-piperidil)propiónico	
éster <u>o</u> -tolilico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidróxi-4-piperidil)propiónico	
éster <u>p</u> -fluorofenilico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico	
éster etílico del ácido 1-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-1-ciclóhexan-carboxílico	
éster alílico del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)isobutírico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 100-102° (de acetona)



EJEMPLO 4: 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-
piperidil-N,N-dimetil-propionamida

[variante a) del procedimiento]

Una solución de 18,1 g de 4-clorobutiro-
5 fenona en 30 cc de N,N-dimetilformamida se añade por
gotas a 60°, con agitación, a una solución de 39,6 g de
N,N-dimetilamida del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)-
propiónico en 150 cc de N,N-dimetilformamida. La mez-
cla se deja reaccionar a 60° durante 6 horas, el disol-
10 vente se separa mediante evaporación a presión reducida
y el residuo resultante se recoge en cloroformo. La
solución de cloroformo se extrae repetidamente con agua,
se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta
sequedad. El residuo resultante se disuelve en etanol,
15 a la solución se le añade la cantidad calculada de ácido
fumárico y a continuación se añade éter hasta que la solu-
ción se vuelve turbia. Se purifica mediante recrista-
lización repetida del hidrogenfumarato bruto a partir
de etanci/éter. Se obtiene la forma de hidrogenfumarato
20 del compuesto del título con un P.F. de 155-157°.

El material inicial se obtiene como sigue:

- a) Una solución de 20,2 g de N,N-dimetilamida del
ácido propiónico en 75 cc de tetrahidrofurano an-
hidro se añade, por gotas a -75°, a una solución de

amida de N,N-diisopropilo-litio (producida a partir de 35 g de diisopropilamina en 200 cc de tetrahidrofurano anhidro y 100 cc de una solución al 20 % de n-butilo-litio en hexano a una temperatura de -75°).

5 Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añade una solución de 37,8 g de 1-bencil-4-piperidona en 150 cc de tetrahidrofurano en el transcurso de 20 minutos y la mezcla se deja reaccionar durante 2 horas a aprox. -70° . La temperatura de reacción se deja luego subir hasta aprox. -10° y la mezcla de la reacción se descompone con 300 cc de una solución de carbonato de potasio al 20 %. Después de extraer repetidamente con éter, se aísla el producto bruto secando los extractos sobre sulfato de magnesio y concentrando mediante evaporación. La N,N-dimetilamida del ácido 2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico, bruta, resultante se usa para la reacción siguiente sin purificación.

10

15

b) 57,7 g de N,N-dimetilamida del ácido 2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)propiónico en 1000 cc de ácido acético glacial se hidrogenan a 70° y a una presión de 21 atmósferas, en presencia de 5,8 g de un catalizador de paladio (al 10 % sobre carbón). Una vez absorbida la cantidad calculada de hidrógeno,

20

25 la mezcla de la reacción se filtra y se evapora

hasta sequedad. El residuo se disuelve en 600 cc de cloroformo y a esta solución se le añade una pasta de 216 g de carbonato de potasio y 100 cc de agua mientras se enfría con hielo y se agita. La solución de cloroformo se decanta, la masa que queda en el recipiente de reacción se lava con cloroformo, y las fases de cloroformo que han sido secadas sobre sulfato de magnesio se concentran mediante evaporación. La N,N-dimetilamida del ácido 2-(4-hidroxi-4-piperidil)propiónico resultante se usa como producto bruto para la reacción siguiente.

EJEMPLO 5: 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-fenil-propionamida
[variante c) del procedimiento]

21,5 g de 2- {1-[4-(2,2-etilenodioxi)-4-p-fluorofenilbutil]-4-hidroxi-4-piperidil}-N-fenil-propionamida se recogen en 750 cc de cloroformo y se agita a 25° durante 10 minutos con la adición de 400 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La fase orgánica se separa y se concentra mediante evaporación a presión reducida y el residuo se recoge en ácido clorhídrico 2 normal. La solución ácida, acuosa, se extrae dos veces con éter, se alcaliniza con una solución 2 normal de sosa cáustica mientras se enfría con hielo y el compuesto

del título resultante se extrae con éter. El producto
bruto resultante se disuelve en acetona, se añade una
cantidad equivalente de ácido maleico, y después de la
adición de éter el producto cristaliza en forma de
5 maleato. P.F. de la forma de maleato del compuesto del
título: 111-113°.

El material inicial puede obtenerse como
sigue:

10 a) 48 cc de n-butilo-litio se añaden, por gotas a 0°,
en una atmósfera de nitrógeno y con agitación, a
una solución de 9 g de N-fenil-propionamida en
90 cc de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se
agita durante 2 1/2 horas más a 45-48° y se le añade,
15 por gotas en el transcurso de 50 minutos, una solu-
ción de 7,9 g de N-bencil-4-piperidona en 25 cc de
tetrahidrofurano anhidro. Se separa el calenta-
miento (baño de aceite) y la mezcla de la reacción
se agita durante otra hora mientras se enfría lenta-
mente. La solución de la reacción se descompone
20 luego con 10 cc de una solución de carbonato de
potasio al 20 % mientras se agita y se enfría con
hielo, se diluye con éter y la fase orgánica se
decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se con-
centra mediante evaporación a presión reducida.

La 2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-propionamida, bruta, resultante se purifica sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo conteniendo 3 % de metanol) y después de concentrar la solución en etanol, se le añade una cantidad equivalente de ácido fumárico, con lo cual cristaliza el producto en forma de fumarato. P.F. 228-239°.

- 5
- b) Una solución de 16,0 g de 2-(1-bencil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-propionamida en 160 cc de ácido acético glacial se hidrogena a una temperatura de 50° y a una presión de 31 atmósferas durante 15 horas en presencia de 1,6 g de un catalizador de paladio (al 10 % sobre carbón). La mezcla de la reacción se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b) y la 2-(4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-propionamida resultante se usa como producto bruto para la reacción siguiente.
- 10
- 15
- c) 11,0 g de carbonato de potasio se añaden a una solución de 11,0 g de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-propionamida bruta en 150 cc de dimetilacetamida y la mezcla se calienta hasta 100° con agitación. Una solución de 13,1 g de 2-(3-cloropropil)-2-(p-fluorofenil)-1,3-dioxolano en 20 cc de dimetilacetamida se añade luego, por gotas, con agitación
- 20

energica, y la temperatura se mantiene a 100°
durante 4 horas. La solución se enfría luego y
el carbonato de potasio se separa mediante filtra-
ción y el filtrado se concentra mediante evaporación
5 a presión reducida. El compuesto resultante se usa
para la reacción siguiente sin purificación.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 ó 5,
mediante reacción de las amidas de ácido (4-hidroxi-4-
10 piperidil)carboxílico correspondientes, producidas en
forma análoga al Ejemplo 4 a) y b), con los derivados
de 4-clorobutirofenona correspondientes, o mediante
disociación de los derivados de 2-fenil-2-[3-(4-
hidroxipiperidil)propil]-1,3-dioxolano correspondientes,
15 producidos en forma análoga al Ejemplo 5 a) a c):

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-ciclohexil-N-metil-propionamida	P.F. de la forma de bromhidrato: 190-191,5° (de isopropanol)
2-[1-(4-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N,N-dimetil-propionamida	P.F. de la forma de clorhidrato: 200-202° (de etanol/éter)
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-metil-N-fenil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 203-204° (de etanol)
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-metil-N-fenil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 146-148°
amida del ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N,N-dimetilisobutírico	P.F. de la forma de clorhidrato: 215-216° (de etanol)
1-{2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-metilpropionil}pirrolidina	P.F. de la forma de clorhidrato: 192-194° (de acetona)
amida del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-isopropil-N-metil-isobutírico	
N-ciclohexil-2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-isopropil-propionamida	
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-o-tolilbutil)-4-piperidil]-N-p-clorofenil-N-metil-propionamida	
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-ciclohexil-N-metil-2-fenilacetamida	

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-p-fluorofenil-N-metil-propionamida	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-m-metoxifenil-propionamida	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-2-p-clorofenil-N-o-tolil-acetamida	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]propionamida	
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-propionamida	
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-fenilacetamida	
2-ciclohexil-2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetamida	
amida del ácido N-ciclohexil-2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-N-isopropil-isobutírico	
N-ciclohexil-2-[4-hidroxi-1-(4-p-clorofenil-4-oxobutil)-4-piperidil]-N-metil-propionamida	
1-{2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-metilpropionil}-4-metil-piperacina	

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
1-{2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-metilpropionil} morfolina	
1-{2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-metilpropionil} tiomorfolina	
2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-ciclohexil-N,N-dimetil-acetamida	
2-[1-(4-p-metoxifenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-bencil-N-metil-propionamida	
N,N-dimetilamida del ácido 1-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-1-ciclohexan-carboxílico	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N-isopropil-N-metil-2-p-metoxifenil-acetamida	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-2-p-fluorofenil-N,N-dimetil-acetamida	
2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]-N,N-dimetil-2-m-tolil-acetamida	

EJEMPLO 6: 2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-N,N-
dimetil-propionamida

[variante a) del procedimiento]

N,N-dimetilamida del ácido 2-(4-hidroxi-4-
5 piperidil)propiónico y bromuro de fenetilo se reacciona
en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3. El
compuesto del título, bruto, resultante se disuelve en
etanol, se añade la cantidad calculada de ácido fumárico
y a continuación se añade éter hasta que la solución se
10 vuelve turbia. La forma de hidrogenfumarato del compues-
to del título resultante tiene un P.F. de 188-189° des-
pués de recristalizar de etanol/éter.

Los compuestos siguientes también pueden
obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo
15 6 mediante reacción de las amidas de ácido (4-hidroxi-
4-piperidil)carboxílico correspondientes, producidas en
forma análoga al Ejemplo 4 a) y b) , con los derivados
de β -halógeno-fenetilo correspondientes:

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> -butil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 132-133° (de acetona/éter)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> - <u>m</u> -tolil- <u>N</u> -metil-propionamida	
2-(1- <u>m</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> -ciclohexil- <u>N</u> -isopropil-propionamida	
1-[2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-propionil]tiomorfolina	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> , <u>N</u> -dibutil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 159,6-160,5° (de etanol)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> , <u>N</u> -dibutil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 140-141,5° (de acetona/éter)
amida del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> -ciclohexil- <u>N</u> -metil-propiónico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 121-123° (de acetona)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> , <u>N</u> -dimetil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 156-158° (de etanol/éter)
2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)- <u>N</u> , <u>N</u> -dimetil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de bromhidrato: 218-219° (de etanol/éter)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- <u>N</u> , <u>N</u> -dimetil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de bromhidrato: 203,5-205° (de etanol)

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-metil-N-fenil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 170,5-171,5° (de etanol)
2-(1-o-fluorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-ciclohexil-N-metil-propionamida	
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- propionil]-4-metil-piperacina	P.F. de la forma de diclorhidrato: 283- 284° (de etanol)
N,N-dimetilamida del ácido 2-(1-o-clorofenetil- 4-hidroxi-4-piperidil)-isobutírico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 196-197°
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- 2-metilpropionil]piperidina	P.F. 132-133° (de acetona)
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- propionil]morfolina	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-metil-N-fenil-2-m-tolil-acetamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-p-fluorofenil-N-metil-propionamida	
N-bencil-2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi- 4-piperidil)-3-ciclohexil-N-metil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- 2-p-clorofenil-N,N-dimetil-acetamida	

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
amida del ácido 1-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-1-ciclohexan-carboxílico	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2-p-metoxifenil-N-metil-acetamida	P.F. de la forma de clorhidrato: 238-239° (de acetona/éter)
amida del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-isobutírico	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-isopropil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-isopropil-N-metil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2-p-fluorofenil-N-metil-acetamida	
N-ciclohexil-2-(1-m-metilfenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-metil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2-fenil-N-metil-acetamida	
2-(4-hidroxi-1-o-metoxifenetil-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida	
amida del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-isobutírico	

C o m p u e s t o	Observaciones, Constantes físicas
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N- <u>p</u> -clorofenil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N- <u>p</u> - <u>t</u> olil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N- <u>m</u> -metoxifenil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N- <u>f</u> enil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 159-161° (de etanol)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 219-221° (de acetona)
2-ciclohexil-2-(4-hidroxi-1- <u>m</u> -metilfenetil- 4-piperidil)-n- <u>p</u> -fluorofenil-acetamida	
2- <u>p</u> -clorofenil-2-(4-hidroxi-1- <u>o</u> -metoxifenetil- 4-piperidil)-N- <u>f</u> enil-acetamida	
2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)- N- <u>f</u> enil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-3- ciclohexil-N,N-dimetil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 134-136° (de acetona)



EJEMPLO 7: Ester etílico del ácido 2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)propiónico

[variante b) del procedimiento]

Una solución de 6,4 g de éster etílico del
5 ácido propiónico en 25 cc de tetrahidrofurano anhidro
se añade, por gotas a -75° , a una solución de amida de
N,N-diisopropilo-litio (producida a partir de 8,9 cc de
diisopropilamina en 60 cc de tetrahidrofurano anhidro y
25 cc de solución al 20 % de n-butilo-litio en hexano
10 a una temperatura de -75°). Después de agitar a la mis-
ma temperatura durante una hora, se añade una solución
de 12,5 g de 1-fenetil-4-piperidona en 50 cc de tetra-
hidrofurano en el transcurso de 20 minutos y la mezcla
se deja reaccionar a aprox. -70° durante otras 2 horas.
15 Luego se deja subir la temperatura de reacción hasta
aprox. -10° y la mezcla de la reacción se descompone con
100 cc de agua. Después de extraer repetidamente con
éter, se aísla el producto bruto concentrando los ex-
tractos que han sido secados sobre sulfato de magnesio.
20 El aceite de color rojo resultante se disuelve en
acetona, se añade la cantidad calculada de ácido maleico
y el producto cristalino, bruto, resultante se recris-
taliza repetidamente de acetona. Se obtiene la forma
de hidrogenmaleato del compuesto del título con un P.F.
25 de $138-139^{\circ}$.

Los compuestos descritos en el Ejemplo 3 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7, mediante reacción de los derivados de 1-fenetil-4-piperidona correspondientes con los ésteres de ácido carboxílico correspondientes. También se obtienen éster etílico del ácido 2-(1-o-clorofenetil)-4-hidroxi-4-piperidil)-3-buténico, P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 181-183° (de etanol/éter), y éster etílico del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-4-metil-3-penténico.

EJEMPLO 8: 2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-
N,N-dimetil-propionamida

Una solución de 5,05 g de amida del ácido N,N-dimetil-propiónico en 25 cc de tetrahydrofurano anhidro se añade, por gotas y con agitación, a una solución de amida de N,N-diisopropilo-litio (producida a partir de 8,9 cc de diisopropilamina en 75 cc de tetrahydrofurano anhidro y 25 cc de una solución al 20 % de n-butilo-litio en hexano a una temperatura de -75°). La mezcla de la reacción se agita a -75° durante una hora y luego se añade, por gotas a la misma temperatura, una solución de 10,2 g de 1-fenetil-4-piperidona en

30 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de un tiempo de reacción de una hora a -75° , se deja subir la temperatura hasta aprox. -10° y luego se descompone la mezcla de la reacción con 50 cc de una solución al 20 % de carbonato de potasio. Se extrae repetidamente con éter, los extractos secados se concentran mediante evaporación y la base bruta, semi-cristalina, se disuelve en etanol. Después de la adición de una cantidad equivalente de ácido fumárico, se añade éter hasta que la solución se vuelve turbia y el producto cristalino, bruto, resultante se purifica mediante recristalización de etanol. Se obtiene la forma de hidrogenfumarato del compuesto del título con un P.F. de $188-189^{\circ}$.

Los compuestos siguientes también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8, mediante reacción de los derivados de 1-fenetil-4-piperidona correspondientes con las amidas de ácido carboxílico correspondientes:

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
amida del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N- <u>p</u> -clorofenil-N-metil-buténico	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N- <u>m</u> -tolil-N-metil-propionamida	
2-(1- <u>m</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-isopropil-propionamida	
1-[2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-propionil]tiomorfolina	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N,N-dibutil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 159,5-160,5° (de etanol)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N,N-dibutil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 140-141,5° (de acetona/éter)
amida del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-propiónico	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 121-123° (de acetona)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N,N-dimetil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 156-158° (de etanol/éter)
2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-N,N-dimetil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de bromhidrato: 218-219° (de etanol/éter)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N,N-dimetil-2-ciclohexil-acetamida	P.F. de la forma de bromhidrato: 203,5-205° (de etanol)

Compuesto	Observaciones, Constantes físicas
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-metil-N-fenil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 170,5-171,5° (de etanol)
2-(1-o-fluorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-ciclohexil-N-metil-propionamida	
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- propionil]-4-metil-piperacina	P.F. de la forma de diclorhidrato: 283-284° (de etanol)
N,N-dimetilamida del ácido 2-(1-o-clorofenetil- 4-hidroxi-4-piperidil)-isobutírico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 196-197°
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- 2-metilpropionil]piperidina	P.F. 132-133° (de acetona)
1-[2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- propionil]morfolina	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-metil-N-fenil-2-m-tolil-acetamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- N-p-fluorofenil-N-metil-propionamida	
N-bencil-2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi- 4-piperidil)-3-ciclohexil-N-metil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)- 2-o-clorofenil-N,N-dimetilacetamida	

<u>C o m p u e s t o</u>	<u>Observaciones, Constantes físicas</u>
amida del ácido 1-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-1-ciclohexan-carboxílico	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2- <u>p</u> -metoxifenil-N-metilacetamida	P.F. de la forma de clorhidrato: 238-239° (de etaucl/éter)
amida del ácido 2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-isobutírico	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-isopropil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-isopropil-N-metil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2- <u>p</u> -fluorofenil-N-metilacetamida	
N-ciclohexil-2-(1- <u>m</u> -metilfenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-metil-propionamida	
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-ciclohexil-2-fenil-N-metilacetamida	
2-(4-hidroxi-1- <u>o</u> -metoxifenetil-4-piperidil)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida	
amida del ácido 2-(1- <u>o</u> -chlorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-3-ciclohexil-N,N-dimetilpropiónico	P.F. de la forma de hidrogenfumarato: 134-136° (de acetona)
2-(1- <u>o</u> -clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-butil-propionamida	P.F. de la forma de hidrogenmaleato: 132-133° (de acetona/éter)

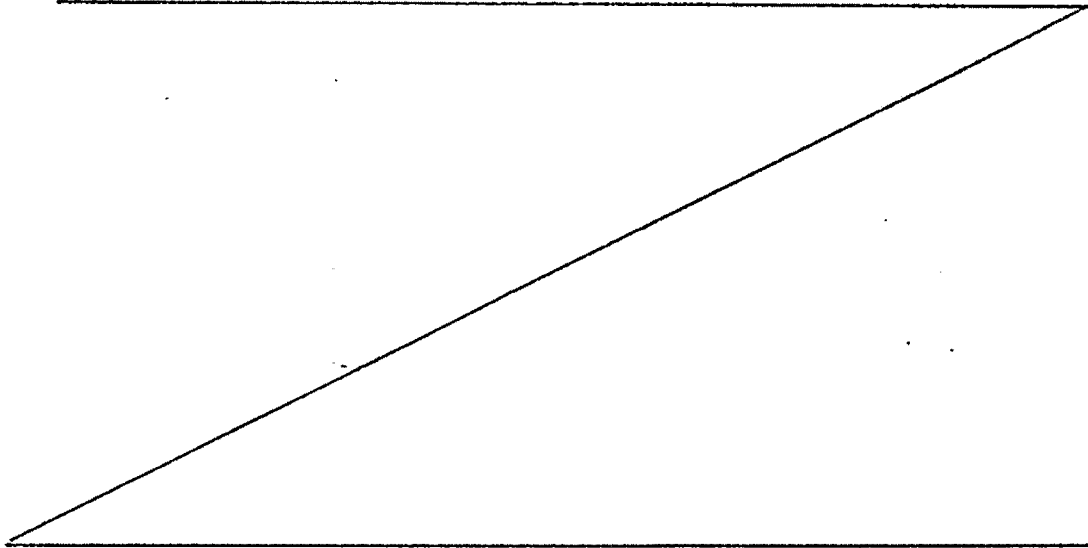
EJEMPLO 9: 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-propionamida

48 cc de n-butilo-litio en hexano se añaden a 0°, por gotas, a una solución de 9 g de N-fenil-
5 propionamida en 90 cc de tetrahidrofurano anhidro, en una atmósfera de nitrógeno, con agitación. La mezcla se agita a 45-48° durante 2 1/2 horas y se añade, por gotas, en el transcurso de 50 minutos, una solución de 10.5 g de N-o-clorofenetil-4-piperidona en 25 cc de tetrahidro-
10 furano anhidro. Se separa el calentamiento (baño de aceite) y se agita la mezcla de reacción durante otra hora mientras se enfría lentamente. A continuación se añaden 10 cc de una solución de carbonato de potasio al 20 % a la solución de la reacción mientras se agita
15 y se enfría con hielo, se diluye con éter y la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación a presión reducida. El compuesto bruto resultante se filtra sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo conteniendo 3 % de metanol)
20 y al compuesto del título resultante en etanol se le añade una cantidad equivalente de ácido fumárico, con lo cual cristaliza en forma de hidrogenfumarato. La forma de hidrogenfumarato del compuesto del título tiene un P.F. de 159-161°.

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 9, mediante reacción de los derivados de 1-fenetil-4-piperidona correspondientes con las amidas de ácido N-fenil-carboxílico correspondientes:

5

C o m p u e s t o	Observaciones, constantes físicas
amida del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-fenil-isobutírico	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-p-clorofenil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-p-tolil-propionamida	
2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-m-metoxifenil-propionamida	
2-(1-o-fluorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-2-fenil-N-fenilacetamida	
2-ciclohexil-2-(4-hidroxi-1-m-metilfenetil-4-piperidil)-N-p-fluorofenil-acetamida	
2-p-clorofenil-2-(4-hidroxi-1-o-metoxifenetil-4-piperidil)-N-fenilacetamida	
2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-N-fenil-propionamida	



como sigue:

- a) 48 cc de n-butilo-litio en hexano se añaden, por gotas a 0°, en una atmósfera de nitrógeno y con agitación, a una solución de 17 cc de diisopropil-
5 amina en 250 cc de tetrahydrofurano anhidro. La mezcla se agita a 0° durante otros 15 minutos, se enfría hasta -70° y se añaden, por gotas y con agitación, 4,2 cc de propionitrilo en 10 cc de tetrahydrofurano anhidro. La mezcla de la
10 reacción se agita a -70° durante una hora y a continuación se añade, por gotas, una solución de 14,2 g de o-clorofenetil-piperidin-4-ona en 25 cc de tetrahydrofurano anhidro y la mezcla se agita a -70° durante una hora más. Se hace subir la temperatura
15 hasta 0°, se le añade a la mezcla de la reacción 5 cc de una solución de carbonato de potasio al 20 % y se decanta la fase orgánica. El residuo se lava dos veces con éter, las fases de disolvente combinado se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación a presión reducida.
20 Se añade ácido fumárico al 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)propionitrilo resultante en acetona y se cristaliza el fumarato con la adición de éter. El fumarato tiene un P.F. de 187-189°.

Los siguientes derivados de amida de ácido (4-hidroxi-4-piperidil)carboxílico también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 10, mediante hidrólisis de los nitrilos correspondientes
5 producidos de acuerdo con el Ejemplo 10 a):

amida de ácido 2-(4-hidroxi-1-fenetil-4-piperidil)-isobutírico,

amida de ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-buténico,

10 amida de ácido 2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]propiónico,

amida de ácido 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]propiónico,

15 2-[4-hidroxi-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]-2-fenil-acetamida,

2-ciclohexil-2-[1-(4-p-fluorofenil-4-oxobutil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetamida.

EJEMPLO 11: 2-[1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-N-butyl-propionamida
[variante e) del procedimiento]

20

Una solución de 5 g de éster fenílico del ácido 2-(1-o-clorofenetil-4-hidroxi-4-piperidil)-propiónico y 50 cc de n-butilamina se hierve al reflujo durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. El
25 exceso de n-butilamina se separa luego mediante

evaporación a presión reducida, el residuo se recoge en
cloroformo y la fase orgánica se lava dos veces con
agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El cloroformo
se evapora a presión reducida. El residuo se trata con
5 ácido maleico en acetona y el compuesto del título
cristaliza de acetona/éter (P.F. de la forma de
hidrogenmaleato: 132-133°).

Los compuestos de amida descritos en los
Ejemplos 4 hasta 7 también pueden obtenerse
10 en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 11, me-
diante reacción de los derivados correspondientes de
éster fenílico del ácido (4-hidroxi-4-piperidil)-
carboxílico con las aminas correspondientes.

EJEMPLO 12: Preparaciones galénicas

15 a) Cápsulas

Composición:

	clorhidrato de éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4- 20 oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]- propiónico	20 mg
	manita	200 mg
	celulosa microcristalina	75 mg
	talco	15 mg
	<hr/>	
	proporciona una cápsula de	310 mg

b) Tabletas

Composición:

5	clorhidrato de éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-1-(4- oxo-4-fenilbutil)-4-piperidil]- propiónico	10 mg/dosis
	lactosa	255 mg/dosis
	almidón de maíz	33 mg/dosis
10	polivinilpirrolidona (Kollidon 30)	20 mg/dosis
	estearato de magnesio	2 mg/dosis

El agente activo se mezcla con la lactosa y
el almidón de maíz y se sigue elaborando con los demás
componentes de acuerdo con procedimientos conocidos
15 para la fabricación de tabletas para obtener tabletas
de 320 mg.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una actividad analgésica, tal como lo demuestran los ensayos usuales con ratones, por ejemplo, el ensayo del tirón de la cola y el ensayo del síndrome de la fenil-benzoquinona.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes analgésicos. Una dosificación indicada para este uso es de aprox. 50 a aprox. 500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 12 hasta aprox. 250 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Las composiciones preferidas son aquellas con R₂ etoxi.

R_3 fenilo, fenilo substituido o alquilo y R_4 hidrógeno.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden usarse en forma de tabletas, grageas, polvos, granulados, cápsulas, jarabes y elixires para aplicación oral, supositorios para aplicación rectal, y en forma de soluciones, suspensiones, dispersiones y emulsiones para aplicación parentérica. Las composiciones farmacéuticas pueden contener los agentes activos arriba indicados, solos o en mezcla con los materiales de soporte y adjuvantes usuales, por ej. disolventes tales como etanol, glicerina, agua, materiales de soporte sólidos tales como talco, lactosa, almidón, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, aceites naturales o endurecidos y ceras. Las composiciones también pueden contener agentes adecuados de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, agentes para mejorar el sabor, colorantes, aromatizantes y agentes de lubricación.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica que incluye la etapa de elaborar un compuesto de fórmula I, en un estado de pureza adecuado para su aceptabilidad farmacéutica, con un diluyente o soporte farmacéutico.

En un grupo de compuestos R_1 es fenilo o fenilo substituido.

En otro grupo de compuestos R_1 es butirofenona o butirofenona substituida.

5 En otros grupos R_3 es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R_4 es i) hidrógeno o alquilo inferior o ii) hidrógeno o iii) R_3 y R_4 forman un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono al que están ligadas.

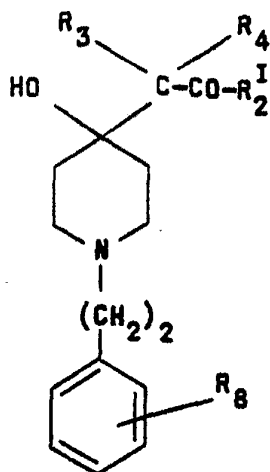
10 En otros grupos R_2 es i) alcoxi o
ii) $N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ en donde R_6 y R_7 tienen los significados arriba indicados, con la condición de que R_6 y R_7 tengan un significado que no sea hidrógeno.

15 En otro grupo de compuestos R_2 tiene un significado que no sea alcoxi cuando R_3 es alquilo o fenilo o fenilo substituido y R_4 es hidrógeno.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

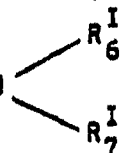
REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la producción de derivados de piperidina, de fórmula Ia,

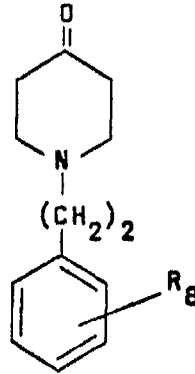


5 en donde R_3 es alquilo inferior o cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo monosustituído por fluor, cloro, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior o alqueno inferior, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior, o R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están ligadas forman un anillo cicloalquílico de 4 a 6 átomos de carbono, y R_2^I es un grupo OR_5 , en donde R_5 es alquilo inferior, alqueno inferior, fenilo o fenilo monosustituído por fluor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior,

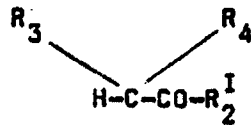
10

o un grupo N  en donde R_6^I es alquilo infe-

rior o cicloalquilalquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilo
monosustituído por fluor, cloro, bromo, alquilo inferior
o alcoxi inferior, fenilalquilo inferior o fenilalquilo
inferior monosustituído en el anillo fenílico por fluor,
5 cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, R_7^I es
hidrógeno cuando R_6^I y/o R_3 son fenilo o fenilo sustitui-
do, o R_7^I es alquilo inferior o cicloalquilalquilo, ciclo
alquilo, fenilo, fenilo monosustituído por fluor, clo-
ro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, fenilal-
10 quilo inferior o fenilalquilo inferior monosustituído en
el anillo fenílico por fluor, cloro, bromo, alquilo infe-
rior o alcoxi inferior, cuando R_6^I es alquilo inferior,
cicloalquilalquilo o cicloalquilo, o R_4 es hidrógeno y
 R_6^I es fenilo o fenilo monosustituído por fluor, cloro,
15 bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior, o R_6^I y R_7^I jun-
to con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman
un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros en el anillo,
que facultativamente puede contener como segundo hetero-
átomo oxígeno, azufre, o nitrógeno sustituido por alqui-
20 lo inferior, y R_8 es fluor, cloro, bromo, alquilo infe-
rior o alcoxi inferior, caracterizado porque se hace reac-
cionar un compuesto de fórmula IV,



en donde R_8 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula V,



5 en donde R_3 , R_4 y R_2^I tienen los significados arriba indi-
cados, preferentemente a una temperatura entre -75° y
 $+50^\circ$ C.

10 2a.- Procedimiento para la producción de deri-
vados de piperidina, tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 71 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid 3 JUL 1977

SANDOZ A.G.

Dr. Juan Díaz