



ESPAÑA

(19) ES	(11) NÚMERO <b>451768</b>	(10) A1
	(22) FECHA DE PRESENTACION 22-9-76	

PATENTE DE INVENCION

(4) PRIORIDADES: (21) NÚMERO 015.131 713.756			(22) FECHA 23-9-75 12-8-76			(39) PAIS Estados Unidos Estados Unidos		
(7) FECHA DE PUBLICIDAD			(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K			(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(8) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO QUIMICO SELEC- CIONADO ENTRE EL GRUPO FORMADO POR UNA N-ARIL-N(4-PIPERIDINIL)ARIL- ACETAMIDA.								
(9) SOLICITANTE (S) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Turnhoutsebaan 30, Beerse, BELGICA								
(12) INVENTOR (ES) Stefan Sanczuk y Hubert K. Fr. Hermans de nacionalidad belga los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.								
(13) TITULAR (ES)								
(14) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.								

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevas N-aril-N-(1-L-4-piperidinil)arilacetamidas úti-  
les como agentes antiarrítmicos y métodos de preparación de  
las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

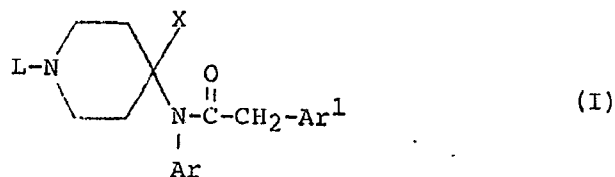
Esta invención se refiere a N-aril-N-(4-piperidinil)  
arilacetamidas. En la técnica anterior pueden encontrarse  
algunas N-aril-N-(4-piperidinil)amidas que poseen actividad  
analgésica. Pueden encontrarse algunos de estos compuestos  
en las siguientes referenciæ:

Patente estadounidense nº3.164.600 y  
C.A., 77, 34.349a (1972).

Entre otras diferencias, los compuestos antiarrítmi-  
cos de esta invención se distinguen de estos compuestos cono-  
cidos por la naturaleza del grupo arilacetamido unido a la po-  
sición 4 del núcleo de piperidina.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Las nuevas N-aril-N-(1-L-4-piperidinil)arilacetami-  
das de las que trata esta invención pueden ser representadas  
estructuralmente por la fórmula:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,  
donde:

L es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-  
drógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalqui-  
lo, cicloalquil-alquib(inferior) y alquenilo inferior;

1 Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fe-  
nilo, fenilo monosustituído y disustituído, piridinilo y  
2-pirimidinilo, donde cada sustituyente en dicho fenilo  
5 monosustituído y disustituído está seleccionado indepen-  
dientemente entre el grupo formado por halógeno y alquilo  
inferior;

Ar<sup>1</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fe-  
nilo, fenilo monosustituído y disustituído y tienilo, don-  
de cada sustituyente en el fenilo monosustituído y disus-  
10 tituído está seleccionado independientemente entre el gru-  
po formado por halógeno, alquilo inferior, hidroxil y  
alquil(inferior)oxil y

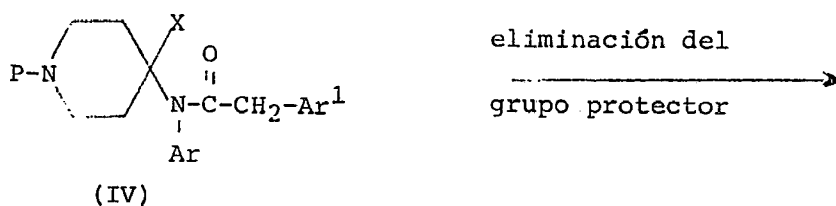
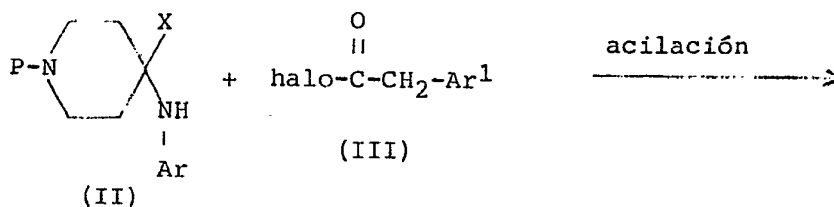
X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-  
drógeno, alquil(inferior)oxicarbonil y alquil(inferior)  
15 oximetil.

Más especialmente, el término "alquilo" utilizado en  
la definición de L incluye los radicales hidrocarbonados sa-  
turados de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a  
20 átomos de carbono como, por ejemplo, metil, etil, 1-me-  
til, isopropil, propil, 1-metilpropil, butil, 2-metilbutil,  
1,1-dimetiletal, pentil, hexil, heptil, decil y alquilos  
similares; "alquilo inferior" se utiliza en las definiciones  
anteriores y en las que sigan refiriéndose a radicales alqui-  
lo de cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a unos  
25 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metil, etil, 2-me-  
tiletal, propil, butil, pentil, hexil y similares;  
"alqueno inferior" se refiere a los radicales alqueno de  
3 a unos 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 2-propenil,  
2-butenil, 3-butenil, 2-pentenil y similares; el término  
30 "cicloalquilo" se refiere a radicales hidrocarbonados cícli-

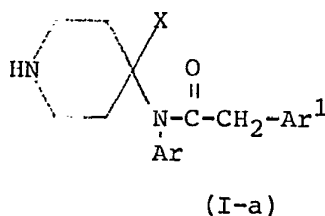
1       cos de 3 a 6 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclobutilo,  
ciclopentilo y ciclohexilo y el término "halo" es genérico  
de los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir,  
flúor, cloro, bromo y yodo.

5               Los compuestos de fórmula (I) donde Ar, Ar<sup>1</sup> y X son  
los definidos anteriormente y L es hidrógeno (I-a), pueden  
ser preparados generalmente a partir de un derivado de pipe-  
ridina de fórmula (II), donde Ar y X son los ya definidos y  
P es un grupo protector apropiado como, por ejemplo, fenilme-  
10       tilo, alquil(inferior)oxicarbonilo o fenilmetoxicarbonilo,  
acilando primero el compuesto (II) con un haluro de arilaceti-  
lo apropiado de fórmula (III), preferiblemente el cloruro y  
después eliminando el grupo protector P del compuesto (IV)  
así obtenido, siguiendo procedimientos conocidos.

15



30



1                   La acilación de (II) con (III) puede llevarse a ca-  
bo siguiendo procedimientos de N-acilación conocidos, v.g.  
agitando y calentando a reflujo una mezcla de las sustancias  
reaccionantes en un disolvente orgánico inerte a la reacción  
5                   preferiblemente en presencia de una base apropiada. Los di-  
solventes apropiados que pueden emplearse son, por ejemplo,  
hidrocarburos aromáticos como benceno, metilbenceno y dime-  
tilbenceno e hidrocarburos halogenados como triclorometano.  
Las bases apropiadas son, por ejemplo, carbonatos e hidróge-  
10                   no-carbonatos de metales alcalinos, amidas de metales alca-  
linos como amida sódica y bases orgánicas como, por ejemplo,  
piridina y N,N-dietiletanamina.

                  La eliminación del grupo protector P puede realizar-  
se por métodos conocidos en general. Cuando el grupo protec-  
15                   tor es fenilmetilo o fenilmetoxicarbonilo, es fácilmente se-  
parado por hidrogenación catalítica empleando un catalizador  
apropiado, v.g. paladio en carbón y, cuando el grupo protec-  
tor es alquil(inferior)oxicarbonilo, su eliminación puede  
20                   realizarse fácilmente por hidrólisis ácida o alcalina. La hi-  
drólisis ácida puede realizarse empleando un ácido mineral  
fuerte, v.g. clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y la hidró-  
lisis alcalina se realiza convenientemente empleando un álca-  
li alcohólico, v.g. hidróxido potásico en 2-propanol.

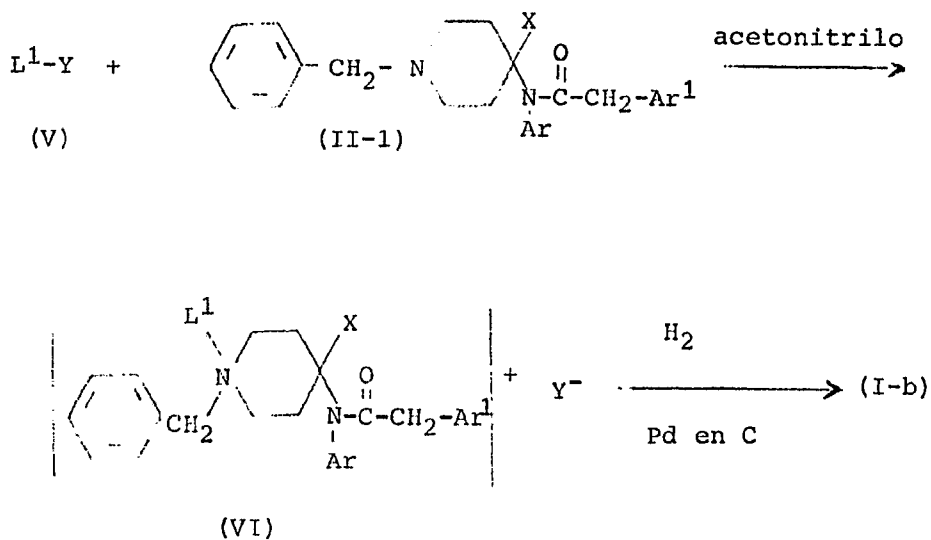
25                   Los compuestos de fórmula (I) donde Ar, Ar<sup>1</sup> y X son  
los definidos anteriormente y L es el ya definido pero dis-  
tinto de hidrógeno, estando representado L por L<sup>1</sup> y dichos  
compuestos por la fórmula (I-b), pueden ser preparados intro-  
duciendo el sustituyente L<sup>1</sup> apropiado en el compuesto adecua-  
do (I-a) de acuerdo con procedimientos de N-alquilación cono-  
30                   cidos.

1                   Convenientemente esta N-alquilación puede realizar-  
se haciendo reaccionar (I-a) con un éster reactivo apropiado  
de fórmula  $L^1-Y$ , (V), donde  $L^1$  es el definido anteriormente  
5                   e Y es un radical éster reactivo apropiado como, por ejemplo,  
halógeno o un radical sulfonilo como metanosulfonilo o 4-me-  
tilbencenosulfonilo. La reacción anterior puede efectuarse  
en la forma habitual, por ejemplo agitando y calentando a re-  
flujo la mezcla de las sustancias reaccionantes en un disol-  
10                   vente orgánico apropiado, inerte a la reacción, como, por  
ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol, propanol,  
butanol y alcoholes similares; un hidrocarburo aromático, v.g.  
benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares; una ceto-  
na, v.g. 4-metil-2-pentanona; un éter, v.g. 1,4-dioxano, 1,1'-  
15                   oxi-bi-etano y similares; N,N-dimetilformamida; nitrobenzono;  
y similares. Para combinar el ácido que se libera durante el  
transcurso de la reacción, puede agregarse una base apropia-  
da como, por ejemplo, carbonato o hidrógeno-carbonato sódico  
o potásico o una base orgánica como, por ejemplo, N,N-dietil-  
20                   etanamina. Puede añadirse una pequeña cantidad de un yoduro  
metálico alcalino, v.g. yoduro potásico, para aumentar la  
velocidad de reacción especialmente cuando el éster reactivo  
(V) es un cloruro o un bromuro.

                  Cuando  $L^1$  en los compuestos (I-b) significa alquilo,  
25                   cicloalquilo o cicloalquil-alquilo(inferior) y cuando el átomo  
de carbono unido al nitrógeno piperidínico contiene por lo  
menos un átomo de hidrógeno, la introducción de dicho radical  
 $L^1$  puede realizarse igualmente bien por hidrogenación catalí-  
tica de una mezcla de un aldehído o cetona apropiados corres-  
30                   pondientes al alcohol  $L^1-OH$  y un compuesto de fórmula (I-a),  
en presencia de un catalizador apropiado como, por ejemplo,

1 paladio en carbón. Para aumentar la selectividad de la reac-  
ción de hidrogenación, puede agregarse a la mezcla una peque-  
ña cantidad de un veneno catalítico apropiado como, por ejem-  
plo, tiofeno.

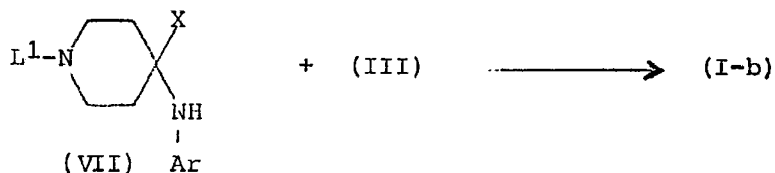
5 Alternativamente, los compuestos (I-b) pueden obte-  
nerse por reacción de  $L^1Y$  con un compuesto fenilmetílico de  
fórmula (II-1) para formar una sal cuaternaria de piperidi-  
nio de fórmula (VI) y subsiguiente eliminación reductiva del  
grupo fenilmetilo. La reacción de cuaternización puede efec-  
10 tuarse, por ejemplo, calentando una mezcla de las sustancias  
reaccionantes en un disolvente apropiado como acetonitrilo  
y la eliminación del grupo fenilmetilo puede realizarse por  
hidrogenación catalítica empleando un catalizador de paladio  
en carbón. Las reacciones anteriores son ilustradas mediante  
15 el siguiente esquema:



30 Todavía otro método de preparación de los compuestos  
de fórmula (I-b) consiste en acilar una N-aryl-1- $L^1$ -4-piperi-

1     dinamina apropiada de fórmula (VII) con un haluro de arilace-  
tilo apropiado de fórmula (III) por procedimientos de N-acila-  
ción conocidos como los descritos anteriormente para la pre-  
paración de (IV) a partir de (II) y (III).

5



10

    Cuando Ar<sup>1</sup> en los compuestos (I-b) significa un gru-  
po fenilo sustituido que contiene como sustituyentes uno o  
dos grupos hidroxilo, solos o junto con otros sustituyentes,  
es conveniente proteger dichos grupos hidroxilo en las co-  
rrespondientes sustancias de partida (III) con un grupo pro-  
tector adecuado como alquil(inferior)oxicarbonilo, con lo  
que se obtiene el correspondiente derivado de (I-b) cuyo  
grupo protector es fácilmente eliminado por hidrólisis alcali-  
na empleando, por ejemplo, un álcali acuoso diluido.

15

20

    Los compuestos de la invención pueden convertirse en  
sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por  
tratamiento con un ácido apropiado como, por ejemplo, un áci-  
do inorgánico 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, 2-hidroxiacético, 2-hidroxi pro-  
panoico, 2-oxopropanoico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-  
butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi butanodioico, 2,3-  
dihidroxi butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxíli-  
co, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, α-hidroxi bencenoacético,  
metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilben

25

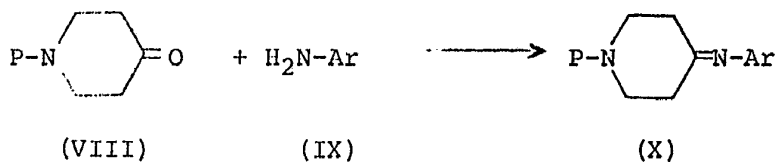
30

1 cenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-  
amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Inversamente,  
la forma salina puede convertirse en la forma básica libre  
por tratamiento con un álcali.

5 Los compuestos intermedios utilizados como sustan-  
cias de partida en las preparaciones anteriores, de los cua-  
les algunos son compuestos conocidos, pueden prepararse de  
la siguiente forma.

10 Los compuestos intermedios de fórmula (II) donde X  
es hidrógeno, (II-a), se obtienen convenientemente así: una  
4-piperidinona de fórmula (VIII), que contiene en la posición  
I un grupo protector apropiado P, se somete a una reacción  
de condensación con una arilamina adecuada (IX), por ejemplo  
15 agitando y calentando a reflujo las sustancias reaccionantes  
con separación azeotrópica del agua, en un disolvente orgáni-  
co apropiado, preferiblemente un hidrocarburo aromático co-  
mo benceno, metilbenceno o dimetilbenceno y en presencia de  
un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido 4-metilbencenosul-  
fónico, ácido acético, ácido clorhídrico y similares. La ba-  
20 se de Schiff resultante (X) se reduce después con un agente  
reductor apropiado como, por ejemplo, borohidruro sódico o  
mediante hidrogenación catalítica empleando, por ejemplo, un  
catalizador de óxido de platino, para obtener la correspon-  
diente N-aril-4-piperidinamina (II-a).

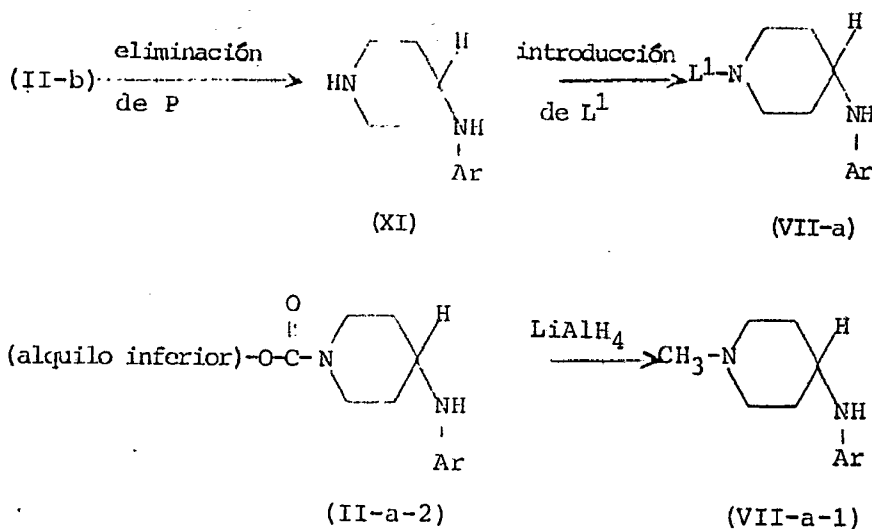
25 Las reacciones anteriores son más claramente ilustra-  
das en el siguiente esquema:





5 Los compuestos intermedios de fórmula (VII) donde X es hidrógeno, (VII-a), se preparan convenientemente a partir de (II-a) eliminando primero el grupo protector P en la forma habitual para obtener una N-aril-4-piperidinamina de fórmula (XI) y después introduciendo el sustituyente L<sup>1</sup> como se ha descrito antes para la preparación de (I-b) a partir de (I-a).

10 Cuando L<sup>1</sup> en los compuestos intermedios (VII-a) significa un grupo metilo, (VII-a-1), pueden ser obtenidos directamente por reducción de un compuesto intermedio (II-a) donde P es un grupo alquil(inferior)oxicarbonilo (II-a-2), con un agente reductor apropiado como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio. Las reacciones anteriores están ilustradas en el siguiente esquema:



Los compuestos intermedios de fórmula (II) donde X representa alquil(inferior)oxicarbonilo, (II-b), pueden prepararse como sigue.

1                    Se hace reaccionar 1-fenilmetil-4-piperidinona (XII)  
con una arilamina apropiada (IX) y un cianuro de metal 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 ácido clorhídrico, con lo que se efectúa la introducción de la función nitrilo y de la función amino en la posición IV del núcleo de piperidina, formando un compuesto intermedio de fórmula (XIII).

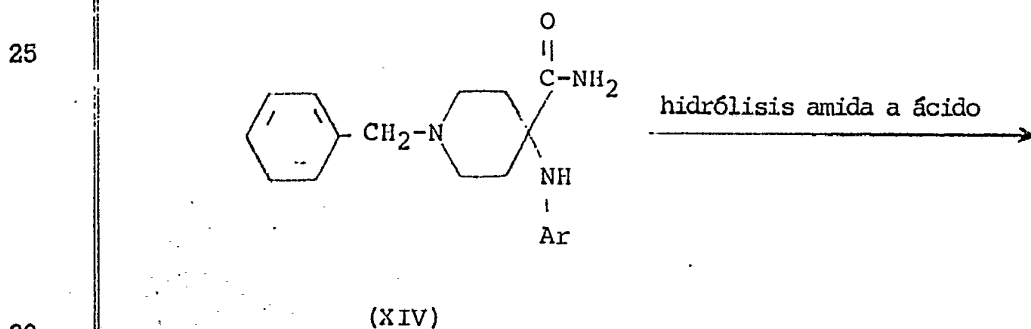
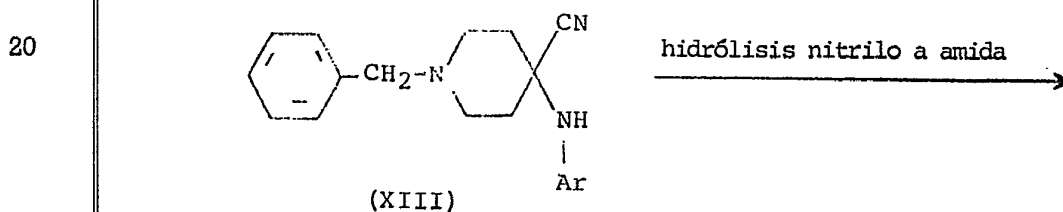
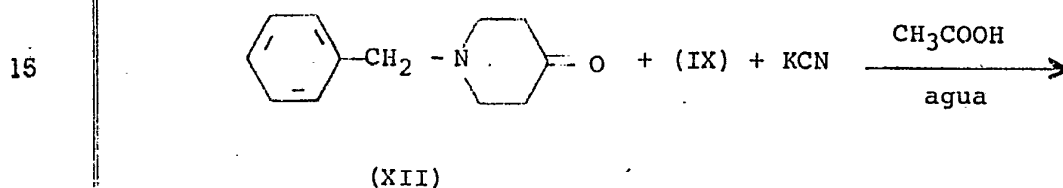
5  
10                    El nitrilo (XIII) se convierte después en la amida (XIV) por hidrólisis ácida. Ventajosamente puede utilizarse para este fin un ácido inorgánico fuerte concentrado, en solución acuosa, como ácido clorhídrico, ácido fosfórico y, preferiblemente, ácido sulfúrico. Después la amida (XIV) es hidrolizada a su vez para obtener el correspondiente ácido carboxílico (XV) por aplicación de procedimientos conocidos de hidrólisis de amida a ácido, por ejemplo por tratamiento de (XIV) con un ácido fuerte diluido, v.g. ácido clorhídrico o sulfúrico, o por hidrólisis alcalina empleando una base apropiada, v.g. hidróxido sódico o potásico. El ácido carboxílico así obtenido (XV) es convertido a su vez en una sal metálica del mismo, preferiblemente la sal sódica (XVI), por reacción con un álcali, v.g. con hidróxido sódico. No es necesario aislar o purificar el ácido carboxílico (XV) sino que  
15  
20  
25                    puede ser utilizado como mezcla cruda en la preparación de (XVI) o puede obtenerse directamente la sal cuando se realiza una hidrólisis alcalina.

30                    La sal (XVI) se convierte después en el éster deseado (II-b) donde P representa fenilmetilo (II-b-1) por reacción con un haloalcano inferior apropiado (XVII) en un disol-

1           vente adecuado como, por ejemplo, triamida hexametilfosfó-  
rica.

          Alternativamente, los ésteres (II-b-1) pueden prepa-  
rarse convirtiendo el ácido (XV) en un haluro de acilo  
5           (XVIII) en la forma habitual, por tratamiento con un agente  
halogenante apropiado, v.g. con cloruro de sulfenilo y reac-  
ción de dicho haluro de acilo con un alcohol inferior apropia-  
do o simplemente por reacción del ácido con un alcohol apro-  
piado en presencia de un ácido.

10           Las reacciones anteriores son ilustradas más clara-  
mente en el siguiente esquema:



1

5

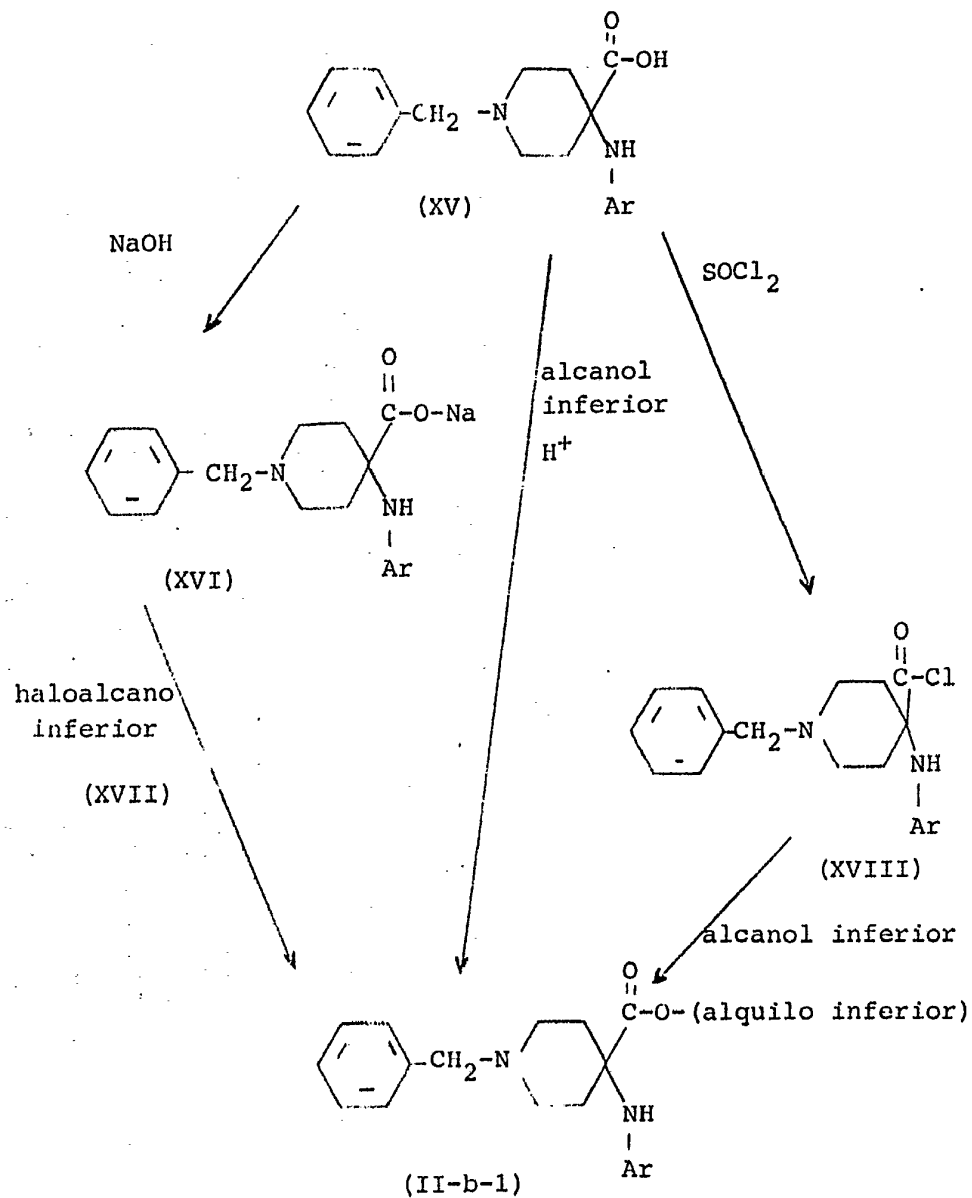
10

15

20

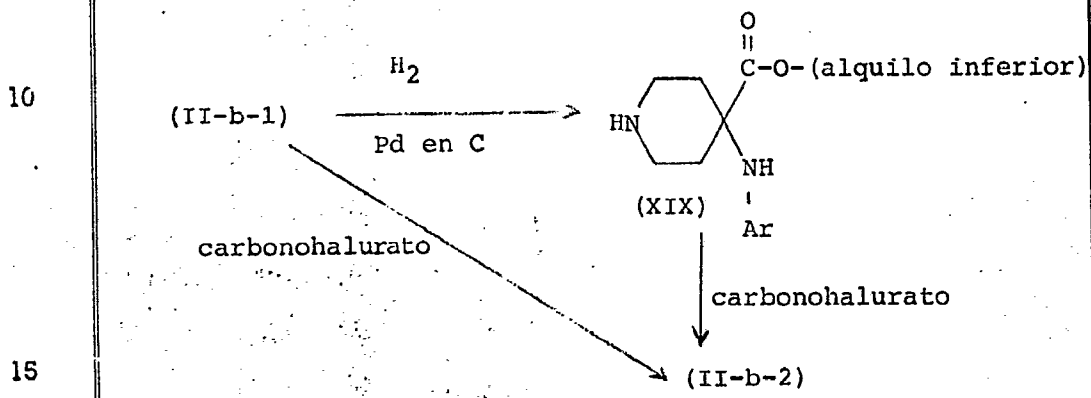
25

30



Los compuestos intermedios de fórmula (II-b) donde P representa alquil(inferior)oxicarbonilo o fenilmetoxicarbonilo (II-b-2) se obtienen fácilmente a partir de (II-b-1) por eliminación del grupo fenilmetilo protector y después introducción en el compuesto (XIX) así obtenido del grupo

1 alquil(inferior)oxicarbonilo o fenilmetoxicarbonilo por pro-  
cedimientos conocidos, v.g. por reacción de (XIX) con un  
5 carbonohalurato de alquilo inferior o de fenilmetilo apropia-  
do o directamente por reacción de (II-b-1) con un carbonoha-  
lurato de alquilo inferior o de fenilmetilo con lo que el  
grupo fenilmetilo de (II-b-1) es sustituido por el grupo  
alquil(inferior)oxicarbonilo o fenilmetoxicarbonilo deseado.



Los compuestos intermedios de fórmula (VII) donde X  
representa alquil(inferior)oxicarbonilo (VII-b) se preparan  
convenientemente introduciendo el grupo L<sup>1</sup> en un compuesto  
intermedio (XIX) por los procedimientos antes descritos.

Los compuestos intermedios de fórmulas (II) y (VII)  
donde X representa alquil(inferior)oximetilo, (II-c) y (VII-c)  
respectivamente, pueden ser preparados como sigue.

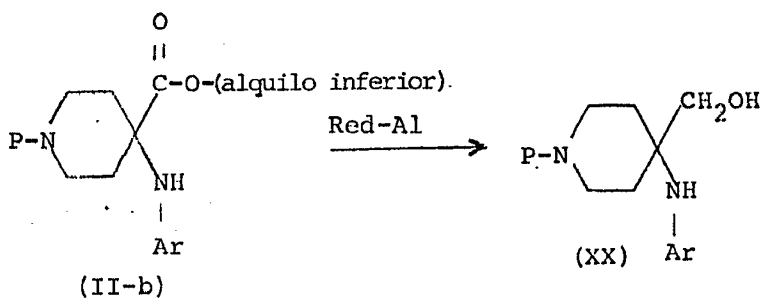
Se reduce un éster alquílico inferior apropiado de  
fórmula (II-b) con un agente reductor adecuado como, por  
ejemplo, dihidro-bi(2-metoxietoxi)aluminato sódico (Red-Al)  
en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, bence-  
no, o con borohidruro de litio para obtener un 4-piperidinme-  
tanol de fórmula (XX).

El compuesto (XX) se somete después a una reacción

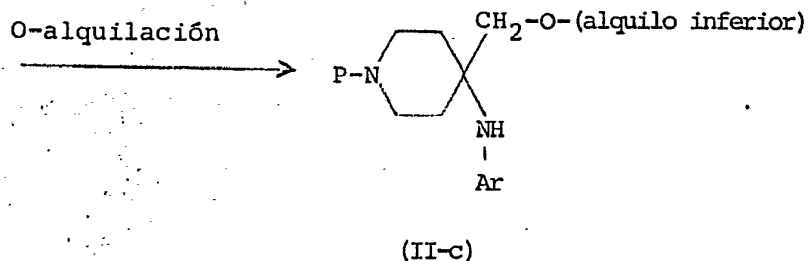
1 de O-alquilación con un agente alquilante apropiado. La eta-  
pa de O-alquilación puede efectuarse por reacción de (XX) con  
un haloalcano inferior o un sulfato de dialquilo (inferior)  
5 apropiado en un disolvente orgánico adecuado como, por ejem-  
plo, benceno, metilbenceno, dimetilbenceno, tetrahidrofurano  
y similares, en presencia de una sal de amonio cuaternario  
apropiada como cloruro de N,N,N-trietilbencenometanaminio,  
dando el compuesto intermedio deseado (II-c). Los compuestos  
intermedios (VII-c) pueden prepararse eliminando primero el  
10 grupo protector de (II-c) y después introduciendo el sustitu-  
yente L<sup>1</sup> en el compuesto intermedio así obtenido (XXI) de  
acuerdo con procedimientos descritos anteriormente.

De otra forma, los compuestos intermedios (VII-c)  
también pueden ser preparados reduciendo un éster alquílico  
15 apropiado de fórmula (VII-b) al correspondiente 4-piperidin-  
metanol (XXII) de forma similar a la descrita anteriormente  
para la preparación de (XX) a partir de (II-b) y después so-  
metiendo (XXII) a una reacción de O-alquilación con un agen-  
te alquilante alquílico inferior apropiado de acuerdo con  
20 los procedimientos indicados para la preparación de (II-c) a  
partir de (XX).

Los procedimientos anteriores son ilustrados a con-  
tinuación:

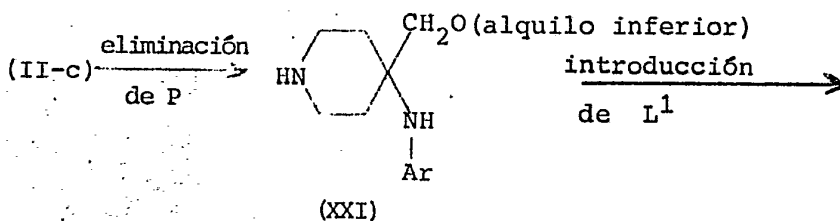


1

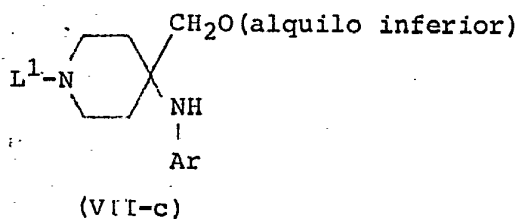


5

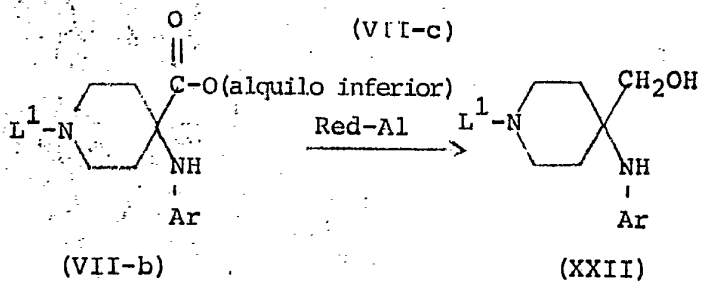
10



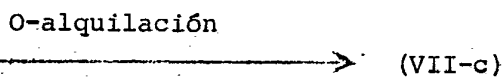
15



20



25



30

1 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables presentan excelentes propiedades antiarrítmicas y como tales son útiles en la normalización de los ritmos cardiacos irregulares.

5 El efecto antiarrítmico de los compuestos de esta invención está claramente ilustrado en el siguiente experimento en perros.

10 El ensayo se realiza bajo neuroleptanalgesia (1 ml por 10 kg de peso corporal de fentanil (0,4 mg/ml) y droperidol (20 mg/ml)). Alrededor de 16 horas después de ligar la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda, los perros presentan una arritmia ventricular multifocal.

15 Los compuestos de ensayo se administran intravenosamente después de un periodo de control de 30 minutos y se adoptaron los siguientes criterios:

O: ningún efecto

+: reducción del número de latidos prematuros y aumento del número de latidos normales por lo menos en un 30 % en comparación con el valor de control.

20 ++: reducción del número de latidos prematuros y aumento del número de latidos normales por lo menos en un 50 % en comparación con el valor de control.

25 +++: normalización del ritmo cardiaco o disminución del número de los latidos prematuros y aumento del número de latidos normales por lo menos en un 75 % en comparación con el valor de control.

30 Los resultados obtenidos en este experimento se encuentran en las siguientes tablas. Los compuestos citados en las tablas no se dan con fines limitativos de la invención a los mismos sino solamente para ilustrar las útiles propieda

1 des antiarrítmicas de todos los compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I).

5

10

15

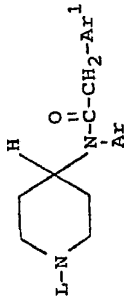
20

25

30



TABLA I





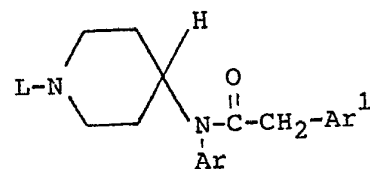
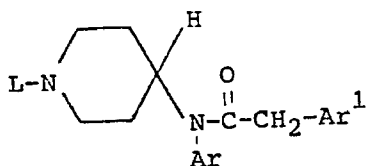
L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros	
				2,5 mg/kg	5 mg/kg
-					
-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	-
-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	-	+++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++
-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	0	++
CH <sub>3</sub>					
-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	0	+++
-CH <sub>2</sub> - 	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	-
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	+	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	++	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	+++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	base	++	+++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	+	++

TABLE I



	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma l salin
	-			
10	-CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	bas
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC
15	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC
	-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC
	-CH <sub>2</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC
20		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ba
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ba
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ba
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HC
25	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	b
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b
30	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b

TABLA I



Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros	
		2,5 mg/kg	5 mg/kg
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	-	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	0	++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	0	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	+	++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	+	+++
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	base	+	++
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	+	++

TABLA I (continuación)







	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros 2,5 mg/kg	Efecto antiarrítmico en perros 5 mg/kg
1	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	-
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	+	+++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	+	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	+
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl-6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	-
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	++	+++
10		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	++
15		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	+++
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	++	++
20		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	-
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	+++
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	+++
25	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	++
	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	++	+++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	+++	-
50		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	+++

TABLA I (contin)







	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina
1				
5	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
10	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl-6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
15		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
20		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
25	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base
	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
30		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base

TABLA I (continuación)

	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros	
		2,5 mg/kg	5 mg/kg
	HCl	++	++
4	base	++	+++
	base	++	-
	HCl	+	+++
	HCl	+	++
	base	++	+
	HCl	++	++
	HCl	++	-
	HCl	++	+++
	base	++	++
	base	+	++
	base	+	+++
	HCl	++	++
4	base	++	-
	base	+	+++
	base	++	+++
	base	+	++
4	base	+	+++
	base	++	++
	(COOH) <sub>2</sub>	++	+++
	HCl	+++	-
	base	++	+++

TABLA I (continuación)
















	L	AR	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiaritmico en perros 2,5 mg/kg	5 mg/kg
1		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+++	-
5		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	+++
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	++	+++
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl	0	++
10	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl	+	++
	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl	0	++
15	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		(COOH) <sub>2</sub>	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		(COOH) <sub>2</sub>	+	+++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		base	+++	-
20	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl	++	+++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		HCl	++	++
25	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+++	-
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
30	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	+	++

TABLA I (continua)












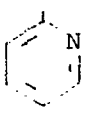

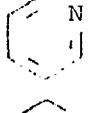
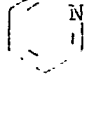
1	<u>L</u>	<u>Ar</u>	<u>Ar<sup>1</sup></u>	<u>Forma básica o salina</u>
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
5		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl
10	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl
	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl
15	-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		(COOH) <sub>2</sub>
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		(COOH) <sub>2</sub>
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		base
20	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		HCl
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		HCl
25	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
30	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(COOH) <sub>2</sub>

TABLA I (continuación)

1	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros	
		<u>2,5 mg/kg</u>	<u>5 mg/kg</u>
$\text{C}_6\text{H}_4$	base	+++	-
$\text{C}_6\text{H}_4$	base	+	+++
$\text{C}_6\text{H}_4$	HCl	++	+++
)	HCl	0	++
)	HCl	+	++
)	HCl	0	++
)	$(\text{COOH})_2$	++	++
)	$(\text{COOH})_2$	+	+++
)	base	+++	-
)	HCl	++	+++
)	HCl	++	++
	base	++	++
$\text{C}_6\text{H}_4$	base	+++	-
$\text{C}_6\text{H}_4$	base	++	+++
$-\text{C}_6\text{H}_4$	$(\text{COOH})_2$	+	++

TABLA I (continuación)

















	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros 2,5 mg/kg	Efecto antiarrítmico en perros 5 mg/kg
1						
5			C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
			4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	+++
10			3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	++	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	++	++
15	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
20			3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	++	+++
			4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
			3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOCCH=CHCOOH	++	+++
25	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	-	++
	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	+	++
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++ (+)
30	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++ (+)

TABLA I (continua)

1

5

10

15

20

25

30

















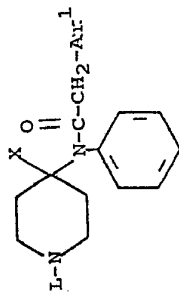
L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina
			C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> base
			4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
			3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
			3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 2HCl.1/2 H <sub>2</sub> O
			4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
			3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> HOOCCH=CHCOOH
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> HCl
	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> base
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base
	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> base

TABLA I (continuación)

Forma básica o salina		Efecto antiarrítmico en perros	
		2,5 mg/kg	5 mg/kg
	base	+	++
$C_6H_4$	base	++	+++
$-C_6H_4$	base	++	++
	base	++	++
$-C_6H_4$	base	++	++
$-C_6H_4$	base	+	++
$3-C_6H_4$	base	+	++
$-C_6H_4$	$2HCl \cdot 1/2 H_2O$	++	+++
$-C_6H_4$	base	+	++
$3-C_6H_4$	$HOOCCH=CHCOOH$	++	+++
	HCl	-	++
	base	+	++
$-C_6H_4$	base	+	++
$(CH_3)-C_6H_4$	base	+	++ (+)
$-C_6H_4$	base	+	++ (+)

TABLA II



I.	X	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros 2,5 mg/kg	Efecto antiarrítmico en perros 5 mg/kg
	COOCH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	+	++
	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	0	++
	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	++	+++
-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++(+)

1

5

10

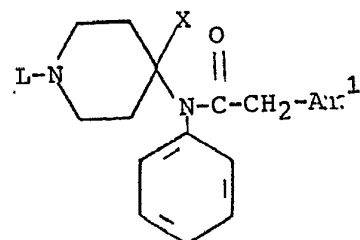
15





20

25

50

TABLA II



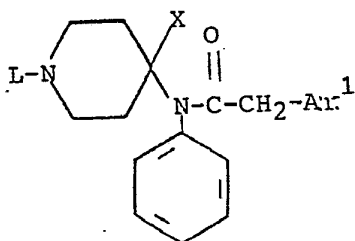
10	L	X	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina
		COOCH <sub>3</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-C
		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-C
15		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-C
	-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl

20

25

30

TABLA II



Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	Efecto antiarrítmico en perros	
		2,5 mg/kg	5 mg/kg
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	+	++
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	+	++
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	0	++
3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HOOC-CH=CH-COOH	++	+++
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	++	++ (+)

1            Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero  
no limitar la invención a los mismos. Salvo indicación en  
contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

5            Se agita y se calienta a reflujo durante 5 horas  
una mezcla de 19 partes de 1-(fenilmetil)-4-piperidinona,  
11,8 partes de 3-piridinamina, 120 partes de metilbenceno y  
un pequeño volumen de ácido 4-metilbencenosulfónico. (La va-  
sija de reacción está provista de refrigerante a reflujo y  
10          separador de agua). Después de que se ha separado la canti-  
dad calculada de agua, se evapora el disolvente. El residuo  
oleoso se disuelve en 800 partes de 2,2'-oxi-bipropano y se  
evapora de nuevo, dando 27 partes de N-{1-(fenilmetil)-4-pi-  
peridiniliden}-3-piridinamina en forma de aceite pardo ama-  
15          rillento.

            A una solución agitada de 27 partes de N-{1-(fenil-  
metil)-4-piperidiniliden}-3-piridinamina en 40 partes de  
etanol se añaden poco a poco 3,8 partes de borohidruro só-  
dico. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta  
20          a 50°C. Se evapora el disolvente. El residuo oleoso se disuel-  
ve en 150 partes de ácido clorhídrico 1N y se filtra. El fil-  
trado se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con  
metilbenceno. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnési-  
co, se filtra y evapora. El residuo sólido se lava con 2,2'-  
25          oxi-bipropano y se seca, dando 14 partes de N-{1-(fenilmetil)-  
4-piperidinil}-3-piridinamina, p.f. 131-133°C, polvo amorfo  
beige.

            Una mezcla de 20 partes de N-{1-(fenilmetil)-4-piperi-  
dinil}-3-piridinamina, 160 partes de metanol, 30 partes de  
30          agua y 12 partes de una solución concentrada de ácido clor-

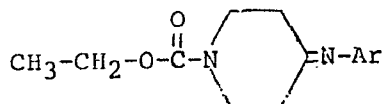
1 hídrico se hidrogena a la presión normal y a una temperatura  
de 22 a 39°C, en presencia de 7 partes de catalizador de pala-  
dio al 10 % en carbón. Cuando se ha absorbido la cantidad  
calculada de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación. El  
5 catalizador se separa por filtración y se evapora el filtra-  
do. El residuo oleoso se disuelve en agua. Esta solución se  
alcaliniza con hidróxido amónico, se satura de carbonato po-  
tásico sólido y después se extrae con metilbenceno. El ex-  
tracto se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El re-  
10 siduo sólido se recrystaliza en una mezcla de 40 partes de  
benceno y 32 partes de 1,1'-oxi-bi-etano, dando 3 partes  
de N-(4-piperidinil)-3-piridinamina, p.f. 127-129°C.

EJEMPLO 2

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 7 horas una  
mezcla de 171,2 partes de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de  
etilo, 159,5 partes de 4-clorobencenammina, 1520 partes de  
metilbenceno anhidro y algunos cristales de ácido 4-metilben-  
cenosulfónico. (La vasija de reacción está provista de un  
refrigerante a reflujo y de un separador de agua). Se evapo-  
20 ra el metilbenceno y el residuo oleoso se destila a vacío,  
dando 192 partes de 4-((4-clorofenil)imino)-1-piperidincarbo-  
xilato de etilo oleoso, p.e. 171-176°C a 0,4 mm de presión.

EJEMPLO 3

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y emplean-  
do una cantidad equivalente de una arilamina apropiada en  
lugar de la 4-clorobencenammina allí utilizada, se obtienen  
los siguientes compuestos:



	<u>Ar</u>	<u>p.e. a la presión indicada</u>
1	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	160-165°C/0,5-0,6 mm
	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	142-145°C/0,01 mm
5	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	195-200°C/0,2 mm
	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	145-147°C/0,01 mm
	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	190-200°C/0,02-0,03 mm
	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	165-170°C/0,01-0,02 mm
	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	180-183°C/0,1 mm
10	2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-
	2-piridinilo	-

EJEMPLO 4

Se agita y se calienta a reflujo con un separador de agua una mezcla de 171 partes de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo, 162 partes de 2,6-diclorobencenammina, 800 partes de dimetilbenceno y 1 parte de ácido 4-metilbencenosulfónico. Se evapora la mezcla de reacción dando 250 partes de 4-{2,6-diclorofenil)imino}-1-piperidincarboxilato de etilo como residuo.

EJEMPLO 5

Se agita y se calienta a reflujo durante 28 horas con un separador de agua una mezcla de 34 partes de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo, 20 partes de 2-pirimidinamina, 8 gotas de ácido acético y 90 partes de metilbenceno. Se evapora la mezcla de reacción dando 50 partes de 4-(2-pirimidinilimino)-1-piperidincarboxilato de etilo como residuo.

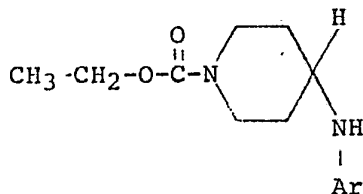
EJEMPLO 6

A una solución caliente de 192 partes de 4-{(4-clorofenil)-imino}-1-piperidincarboxilato de etilo en 560 partes de metanol se añaden poco a poco 23,5 partes de borohi-

1 druro sódico a 50°C, durante un periodo de una hora. Una  
vez completada la adición, la mezcla se agita a la misma  
temperatura durante 2 horas. El metanol se evapora y el re-  
5 siduo sólido se calienta con alrededor de 600 partes de  
agua y después el producto se extrae con benceno. El extrac-  
to se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo  
oleoso solidifica al tratarlo con 2,2'-oxi-bipropano. El só-  
lido se separa por filtración y se seca, dando 122 partes  
10 de 4-((4-clorofenil)amino)-1-piperidincarboxilato de etilo,  
p.f. 115-118°C.

EJEMPLO 7

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y emplean-  
do una cantidad equivalente de un 4-arilimino-1-piperidincar-  
boxilato de etilo apropiado, se preparan los siguientes com-  
puestos:



<u>Ar</u>	<u>P.f./p.e</u>
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p.f. 89-93°C
2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	p.f. 99,5°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p.e. 140-142°C/0,01 mm
3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	p.f. 113,5°C
25 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p.f. 72°C
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p.f. 116,5°C
2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	p.f. 107,2-110,3°C
2-pirimidinilo	-

EJEMPLO 8

30 A una mezcla agitada y a reflujo de 250 partes de

1 4-(2,6-diclorofenil)imino}-1-piperidincarboxilato de etilo  
en 160 partes de metanol y 160 partes de 2-propanol se añaden  
poco a poco 30 partes de borohidruro sódico. Una vez  
5 competada la adición, se continúa agitando a la temperatura  
de reflujo durante una hora. La mezcla de reacción caliente  
se vierte en agua y el producto se extrae con metilbenceno.  
El extracto se seca y evapora. El residuo se cristaliza en una  
mezcla de 160 partes de 2,2'-oxi-bipropano y 160 partes de éter  
de petróleo, dando 96 partes de 4-((2,6-diclorofenil)amino)-1-  
10 piperidincarboxilato de etilo, p.f. 107,2-116,6°C.

EJEMPLO 9

Se hidrogena a la presión normal y a una temperatura  
comprendida entre 24° y 35°C una mezcla de 45 partes de 4-  
15 ((2,6-dimetilfenil)imino)-1-piperidincarboxilato de etilo,  
0,3 partes de dióxido de platino y 160 partes de metanol.  
Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno,  
se interrumpe la hidrogenación. Se separa el catalizador por  
filtración y se evapora el filtrado. El residuo oleoso se destila  
20 para dar 30 partes de la base libre oleosa de 4-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-  
piperidincarboxilato de etilo, p.e. 148-153°C a 0,01 mm de presión.  
A partir de este destilado se prepara el hidrocloreto en la forma  
habitual en 1,1'-oxi-bi-etano. La sal sólida precipitada se separa  
25 por filtración y se seca, dando 28,5 partes de hidrocloreto de  
4-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-piperidincarboxilato de etilo,  
p.f. 195,5°C.

Una mezcla de 10 partes de 4-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-  
30 piperidincarboxilato de etilo y 135 partes de una solución al 48 %  
de ácido bromhídrico se agita a una temperatura

1 tura comprendida entre 80 y 110°C hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono gaseoso (alrededor de 1 hora).  
La mezcla de reacción de color rojo se evapora a vacío, el  
residuo se recoge en 56 partes de metilbenceno y este último  
5 se evapora de nuevo. Después se repite la evaporación en una mezcla de 24 partes de 2-propanona y 40 partes de metilbenceno. El residuo semisólido resultante se tritura en  
80 partes de 2-propanona caliente y al enfriar precipita el  
producto sólido. Se separa por filtración, se lava sucesiva-  
10 mente con pequeñas cantidades de etanol absoluto y 2-propanona y se seca, dando 13 partes de dihidrobromuro de N-(2,6-dimetilfenil)-4-piperidinamina, p.f. >300°C.

EJEMPLO 10

15 A una mezcla agitada y enfriada (baño de hielo) de 165 partes de 4-(2-piridinilimino)-1-piperidincarboxilato de etilo y 736 partes de metanol se añaden poco a poco 29,5 partes de borohidruro sódico (reacción exotérmica). Una vez completada la adición, se continúa agitando durante hora y media a la temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de  
20 reacción, se suspende el residuo en 460 partes de agua y la suspensión se acidula con una solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se alcaliniza con hidróxido amónico y el producto se extrae con metilbenceno. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en  
25 el etanodioato en 2-propanol y 2,2'-oxi-bipropano. Se separa la sal por filtración, se lava con 2,2'-oxi-bipropano y se seca a vacío, dando 38 partes de etanodioato de 4-(2-piridinilamino)-1-piperidincarboxilato de etilo.

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días una mezcla de 90 partes de 4-(2-piridinilamino)-1-piperidincar-

1 boxilato de etilo, 90 partes de hidróxido potásico y 720 partes de 2-propanol. Se evapora la mezcla de reacción, se añaden 1000 partes de agua al residuo y el producto se extrae con diclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora.  
5 El residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-bipropano dando 13 partes de N-(4-piperidinil)-2-piridinamina.

EJEMPLO 11

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 7 partes de 4-(2-pirimidinilamino)-1-piperidincarboxilato de etilo y 120 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48 %. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se recoge en agua. La mezcla se alcaliniza con una solución diluída de hidróxido sódico mientras se enfría en un baño de hielo. El producto se extrae con diclorometano y el  
10 extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo sólido se agita en 2,2'-oxi-bipropano. Se separa el producto por filtración y se convierte en el hidrocloreuro en 2-propanol. La sal se filtra y se cristaliza en etanol, dando 2 partes de hemihidrato de dihidrocloreuro de N-(4-piperidinil)-2-piridinamina, p.f. 268,5°C.  
15  
20

EJEMPLO 12

Una mezcla de 32,5 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de metilo y 200 partes de metanol se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente con 5 partes de catalizador de paladio en carbón al  
25 10 %. Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo oleoso solidifica al rascar las paredes de la vasija en 2,2'-oxi-bipropano. Se filtra el producto y se seca a vacío, dando 20 partes (85 %) de 4-(fenilamino)-4-  
30

1 piperidincarboxilato de metilo, p.f. 139,1°C.

EJEMPLO 13

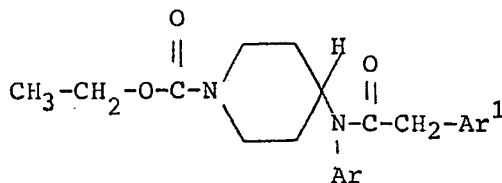
5 A una solución agitada de 58 partes de 4-((4-clorofenil)amino)-1-piperidincarboxilato de etilo en 240 partes de benceno se añade gota a gota una solución de 46,2 partes de cloruro de bencenoacetilo en 80 partes de benceno, a una temperatura comprendida entre 40 y 70°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante seis horas y cuarto. La mezcla de reacción se enfría y se filtra. El filtrado se lava sucesivamente con agua, solución de hidrógeno-carbonato sódico y agua y después se seca y evapora a vacío. El residuo se cristaliza en 1,1'-oxi-bi-etano, dando 47 partes de 4-{N-(4-clorofenil)-N-(fenilacetil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 108°C.

15

EJEMPLO 14

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y empleando cantidades equivalentes respectivamente de un 4-arilamino-1-piperidincarboxilato de etilo apropiado y de un cloruro de arilacetilo apropiado en lugar del 4-((4-clorofenil)amino)-1-piperidin-carboxilato de etilo y del cloruro de bencenoacetilo utilizados en dicho ejemplo, se preparan los siguientes compuestos:

25



30

	Ar	Ar <sup>1</sup>	P.f., °C
1	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2-tienilo	94,5
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-tienilo	98,5
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	127,5
5	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	112,5
	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	123,0
	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	114,5
	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82,0
	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	115,0
10	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92,0
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	109,0
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121,5
	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	114,5
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121,2
15	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	139,3
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	142,7
	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95,6
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	120,4
	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	136,9
20	2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	107,0
	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	140,0

EJEMPLO 15

25 A una solución agitada de 8 partes de 4-((2,6-dimetilfenil)amino)-1-piperidincarboxilato de etilo en 4 partes de piridina y 80 partes de benceno se añaden gota a gota 7,7 partes de cloruro de bencenoacetilo en 40 partes de benceno. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo y se agita a la temperatura de reflujo durante 3 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfría y filtra.

30 La fase bencénica se lava con agua y después con solución de

1 hidrógeno-carbonato sódico y con agua. Después de evaporar  
se obtiene un residuo oleoso que solidifica al tritularlo  
en 1,1'-oxi-bi-etano para dar 5 partes de 4-{N-(2,6-dimetil-  
5 fenil)-N-(fenilacetil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo,  
p.f. 106°C.

EJEMPLO 16

A una solución agitada de 15 partes de 4-{(4-cloro-  
fenil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo, 5,4 partes de  
N,N-dietiletanamina y 160 partes de benceno se añaden gota  
10 a gota 11,07 partes de cloruro de 4-metoxibencenoacetilo a  
una temperatura comprendida entre 32 y 40°C. Una vez comple-  
tada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo  
durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y filtra.  
El filtrado se lava sucesivamente con agua, solución de hi-  
15 drógeno-carbonato sódico y agua, se seca, se filtra y evapo-  
ra a vacío. El residuo oleoso se cristaliza en una mezcla  
de 56 partes de 1,1'-oxi-bi-etano y 40 partes de hexano.  
El producto sólido crudo se separa por filtración y se re-  
cristaliza en una mezcla de benceno y 1,1'-oxi-bi-etano, dan-  
20 do 3 partes de 4-{N-(4-clorofenil)-N-[(4-metoxifenil)acetil]-  
amino}-1-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 137°C.

EJEMPLO 17

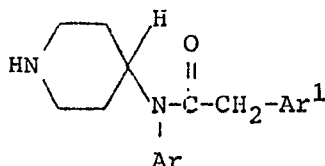
Se agita y se calienta a reflujo durante 70 minutos  
una mezcla de 20 partes de 4-{N-(2-clorofenil)-N-(fenilace-  
25 til)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo y 300 partes de  
solución de ácido bromhídrico al 48 %. Esta última se sepa-  
ra a vacío y al residuo se añaden sucesivamente agua y so-  
lución de hidróxido sódico. La base libre se extrae con tri-  
clorometano. Este último se seca y evapora. El residuo sólido  
30 se lava con 1,1'-oxi-bi-etano y se seca, dando 10,6 partes

1 de N-(2-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenoacetamida, p.f.  
135,5°C.

EJEMPLO 18

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17 y emplean  
do una cantidad equivalente de un 4-{N-aril-N-(arilacetil)-  
amino}-1-piperidincarboxilato de etilo apropiado en lugar  
del 4-{N-(2-clorofenil)-N-(fenilacetil)amino}-1-piperidin-  
carboxilato de etilo allí utilizado, se obtienen los siguien  
tes compuestos:

10



15

Ar	Ar <sup>1</sup>	P.f., °C
2-Cl, 6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	157
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	96,5
3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	110,5
20 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	109
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	104,5
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	121,5
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72,9
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64
25 2-Cl, 6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	120,7
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	147,3
3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98,7
2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	125,6
2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	126,3

30

EJEMPLO 19

1 Se calienta hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono una mezcla de 5 partes de 4-{N-(2,6-dimetilfenil)-N-(fenilacetil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo  
5 lo en 60 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48 %. Se continúa calentando durante 15 minutos a una temperatura comprendida entre 80 y 120°C. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo sólido se lava sucesivamente con metilbenceno y 2-propanona y se seca, dando 4,1 partes de  
10 hidrobromuro de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(4-piperidinil)benconoacetamida, p.f. 251,5°C.

EJEMPLO 20

15 Se calienta durante 9 horas y 45 minutos a 62°C, con agitación, una mezcla de 10 partes de 4-{N-(4-clorofenil)-N-(fenilacetil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo y 125 partes de ácido acético glacial, previamente saturada de bromuro de hidrógeno gaseoso. Se enfría la mezcla de reacción y el ácido acético glacial se evapora a vacío. El residuo semisólido se recoge en 150 partes de agua, se alcaliniza con una solución concentrada de hidróxido sódico y el producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo oleoso se tritura en 56 partes de 1,1'-oxi-bi-etano y la base libre cruda  
20 sólida se separa por filtración. Se convierte en el hidrocloreuro de la forma habitual en 1,1'-oxi-bi-etano y 2-propanona, dando 4 partes de hidrocloreuro de N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)benconoacetamida, p.f. 206,5°C.

EJEMPLO 21

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 y empleando una cantidad equivalente de un 4-{N-aril-N-(arilacetil)ami-

1 no)-1-piperidincarboxilato de etilo apropiado como material  
de partida, se preparan los siguientes compuestos:  
N-(2,6-dimetilfenil)-N-(4-piperidinil)-2-tiofenacetamida,  
p.f. 128°C  
5 hidrocioruro de N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)-2-tiofen-  
acetamida, p.f. 201,5°C  
hidrocioruro de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)-  
4-bencenacetamida, p.f. 222°C y  
N-(4-clorofenil)-4-metil-N-(4-piperidinil)bencenacetamida,  
10 p.f. 121°C.

EJEMPLO 22

A una mezcla agitada y a reflujo de 48 partes de N-(1-  
metiletil)-4-piperidinona, 1 parte de ácido 4-metilbenceno-  
sulfónico y 540 partes de metilbenceno se añade gota a gota  
15 una solución de 30 partes de bencenamina en 90 partes de me-  
tilbenceno. Una vez completada la adición, la mezcla se agi-  
ta y se calienta a reflujo durante 3 horas con un separador  
de agua. Se evapora la mezcla de reacción dando 72 partes  
de N-{1-(1-metiletil)-4-piperidiniliden}bencenamina como re-  
20 siduo.

A una solución agitada y caliente (30-40°C) de 72 par-  
tes de N-{1-(1-metiletil)-4-piperidiniliden}bencenamina en  
480 partes de metanol se añaden poco a poco 20 partes de  
borohidruro sódico. Una vez completada la adición, se conti-  
25 núa agitando durante la noche a la temperatura ambiente. Se  
evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en  
agua. La solución se extrae con 4-metil-2-pentanona. El ex-  
tracto se lava con agua y se acidula con una solución di-  
luída de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se alcali-  
30 niza con una solución diluída de hidróxido sódico hasta pH 9

1 y el producto se extrae con 4-metil-2-pentanona. El extracto  
se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. Se destila  
el residuo (p.e. 135-140°C a 0,2 mm de presión) y el desti-  
lado se cristaliza en éter de petróleo, dando 21 partes de  
5 1-(1-metiletil)-N-fenil-4-piperidinamina, p.f. 69,3°C.

EJEMPLO 23

A una solución caliente (40°C) de 12 partes de hidró-  
xido potásico en 240 partes de 2-propanol se añaden de una  
sola vez 21 partes de 4-{N-(4-clorofenil)-N-[(4-metoxifenil)  
10 acetil]amino}-1-piperidincarboxilato de etilo y la mezcla  
se agita y se calienta a reflujo durante 21 horas. Se enfría  
la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el filtrado.  
El residuo se recoge en agua y la solución acuosa se acidula  
con solución diluída de ácido clorhídrico. La solución áci-  
15 da se lava con 1,1'-oxi-bi-etano, se alcaliniza con hidró-  
xido sódico y la base libre se extrae con metilbenceno. Este  
último se seca, se filtra y evapora. El residuo se disuelve  
en 1,1'-oxi-bi-etano y, después de cristalizar, se obtienen  
10 partes de N-(4-clorofenil)-4-metoxi-N-(4-piperidinil)ben-  
20 cenacetamida, p.f. 129,5°C.

EJEMPLO 24

A una solución agitada y caliente  
(40°C) de 12 partes de hidróxido potásico en 200 partes de  
2-propanol se añaden de una sola vez 21 partes de 4-{N-(4-  
25 clorofenil)-N-[(3-metoxifenil)acetil]amino}-1-piperidincar-  
boxilato de etilo y la mezcla se agita y calienta a reflujo  
durante 17 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se fil-  
tra y evapora. El residuo semisólido se acidula con una so-  
lución diluída de ácido clorhídrico, se lava con 1,1'-oxi-  
30 bi-etano y la fase acuosa ácida se alcaliniza con solución

1 de hidróxido sódico. La base libre se extrae con triclorome-  
tano. El extracto se seca y evapora. El residuo se cristali-  
za en una mezcla de 1,1'-oxi-bi-etano y hexano, dando 7,8  
partes de N-(4-clorofenil)-3-metoxi-N-(4-piperidinil)bencena-  
5 acetamida, p.f. 85,7°C.

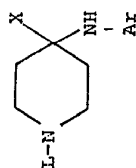
EJEMPLO 25

Se agita y se calienta a reflujo du-  
rante 24 horas una mezcla de 52 partes de 2-bromopropano,  
19 partes de N-(4-piperidinil)-3-piridinamina, 33,3 partes  
10 de carbonato sódico, 3 partes de yoduro potásico y 720 partes  
de 4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se enfría y  
filtra. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por  
cromatografía en columna de gel de sílice empleando metanol  
como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora  
15 el eluyente. El residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-bipropano,  
dando 1,5 partes de N-{1-(1-metiletil)-4-piperidinil}-3-pi-  
ridinamina, p.f. 100,7°C.

EJEMPLO 26

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25 y em-  
pleando cantidades equivalentes respectivamente de un bromu-  
ro apropiado y una 4-(arilamino)-4-X-piperidina apropiada  
como materiales de partida y efectuando la reacción en el  
disolvente indicado, se obtienen los siguientes compuestos  
en forma de base libre o de sal hidrocioruro después de tra-  
25 tamiento con ácido clorhídrico.

30



I	Ar	X	Forma básica O salina	P. f. °C	Disolvente
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl.H <sub>2</sub> O	148,6°	metilisoobutil- cetona
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2HCl.1/2H <sub>2</sub> O	168,7	metilisoobutil- cetona
	3-piridinilo	H	base	134	metilisoobutil- cetona
	2-piridinilo	H	base	143,7	metilisoobutil- cetona
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl	195,4	metilisoobutil- cetona
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2HCl	195,4	metilisoobutil- cetona
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2HCl	-	metilisoobutil- cetona
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	H	base	93,5	butanol
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	base	<50	butanol
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2HCl	259,3	butanol

1

5

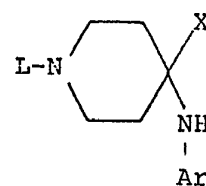
10

15

20

25

30



1

5

10

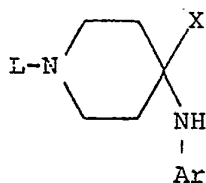
15

20

25

30

L	Ar	X	Forma básica o salina
$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COOC}_2\text{H}_5$	$2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COOCH}_3$	$2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$
	3-piridinilo	H	base
	2-piridinilo	H	base
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COOC}_2\text{H}_5$	$2\text{HCl}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COOCH}_3$	$2\text{HCl}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$2\text{HCl}$
$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$	2-piridinilo	H	base
$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-}$	2,6- $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$	H	base
	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$2\text{HCl}$



X	Forma básica o salina	P.f. °C	Disolvente
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl.H <sub>2</sub> O	148,6°	metilisobutil- cetona
COOCH <sub>3</sub>	2HCl.1/2H <sub>2</sub> O	168,7	metilisobutil- cetona
H	base	134	metilisobutil- cetona
H	base	143,7	metilisobutil- cetona
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl	195,4	metilisobutil- cetona
COOCH <sub>3</sub>	2HCl	195,4	metilisobutil- cetona
H	2HCl	-	metilisobutil- cetona
H	base	93,5	butanol
H	base	<50	butanol
H	2HCl	259,3	butanol

1

EJEMPLO 27

5

10

A una mezcla agitada de 15 partes de N-(4-clorofenil)-4-piperidinamina, 12 partes de N,N-dietiletanamina y 130 partes de benceno se añade gota a gota una solución de 10,3 partes de 3-bromo-1-propeno en 70 partes de benceno. Una vez completada la adición, la mezcla se agita primero durante 20 horas y media a la temperatura ambiente y después durante 40 minutos a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se recoge en 1,1'-oxi-bi-etano y se trata con carbón activo. Se filtra este último y el 1,1'-oxi-bi-etano se evapora de nuevo dando 2,9 partes de N-(4-clorofenil)-1-(2-propenil)-4-piperidinamina, p.f. 90°C.

15

EJEMPLO 28

20

25

A una mezcla caliente (unos 40°C) y agitada de 5 partes de N-(2,6-dimetilfenil)-4-piperidinamina, 5 partes de carbonato sódico, algunos cristales de yoduro potásico y 120 partes de benceno se añade gota a gota una solución de 5,1 partes de 1-yodopropano en 80 partes de benceno. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 40 horas a la temperatura de reflujo. Se enfría la mezcla de reacción y se agregan 50 partes de agua. Se separa la capa orgánica, se seca y se evapora a vacío. El residuo oleoso se destila dando 10,2 partes de N-(2,6-dimetilfenil)-1-propil-4-piperidinamina, p.e. 135°C a 0,2 mm de presión.

30

EJEMPLO 29

A 0,5 partes de una solución de 2 partes de tiofeno en 40 partes de etanol se añaden 2 partes de ciclopentanona, 5,5 partes de N-(4-piperidinil)-2-pirimidinamina y 120 partes de metanol. La mezcla se hidrogena a la presión normal y

1 a la temperatura ambiente con 2 partes de paladio al 10 % en  
carbón. Después de que se ha absorbido la cantidad calcula-  
da de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el  
filtrado. El residuo se recoge en 4-metil-2-pentanona y una  
5 pequeña cantidad de triclorometano. La mezcla se lava dos  
veces con una solución diluída de hidróxido sódico, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 2,2'-oxi-  
bipropano. Se filtra el producto y se seca, dando 2,3 par-  
tes de N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)-2-pirimidinamina,  
10 p.f. 118°C.

EJEMPLO 30

A 0,5 partes de una solución de 2 partes de tiofe-  
no en 40 partes de etanol se añaden 4 partes de 2-propanona,  
4,5 partes de N-(4-piperidinil)-2-pirimidinamina y 120 par-  
tes de metanol. La mezcla se hidrogena a la presión normal  
15 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 cataliza-  
dor y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en tri-  
clorometano. La solución se lava sucesivamente con una solu-  
ción diluída de hidróxido sódico y agua, se seca, se filtra  
20 y evapora, dando 3 partes de N-{1-(1-metiletil)-4-píperidi-  
nil}-2-pirimidinamina como residuo.

EJEMPLO 31

25 A una suspensión agitada y a reflujo de 2 partes de  
hidruro de litio y aluminio en 120 partes de 1,1'-oxi-bi-  
etano se añade gota a gota una solución de 13 partes de 4-  
{N-(2,6-dimetilfenil)amino}-1-piperidincarboxilato de etilo  
en 40 partes de 1,1'-oxi-bi-etano. Una vez completada la  
30 adición, se continúa agitando y refluendo durante 20 horas.

1 La mezcla de reacción se enfría a 5°C y se añaden 7 partes  
de agua. El precipitado formado se separa por filtración,  
se lava sobre el filtro con 1,1'-oxi-bi-etano y se evapora  
5 el filtrado. El residuo oleoso se destila dando 5,8 partes  
de N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-4-piperidinamina, p.e. 90-  
93°C a 0,003 mm de presión. Al permanecer en reposo solidi-  
fica el destilado dando N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-4-pipe-  
ridinamina sólida con un punto de fusión de 45°C.

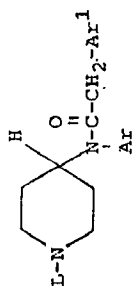
EJEMPLO 32



10 A una suspensión agitada de 5 partes de N-(4-clorofe-  
nil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de carbonato  
sódico, algunos cristales de yoduro potásico y 200 partes  
de butanol se añaden gota a gota 4 partes de 2-bromopropano  
15 a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición,  
la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas.  
Después se añade la segunda porción de 4 partes de 2-bromo-  
propano y se continúa agitando y refluendo durante otras  
19 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se  
evapora el filtrado. A partir de la base libre oleosa se pre-  
20 para el hidrocloreuro en la forma convencional en 1,1'-oxi-  
bi-etano y 2-propanona. La sal sólida precipitada se filtra  
y se cristaliza en una mezcla de 2-propanona y 2-propanol,  
dando 2 partes de hidrocloreuro de N-(4-clorofenil)-N-{1-(1-  
metiletil)-4-piperidinil}bencenacetamida, p.f. 263°C.

25

EJEMPLO 33

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32 y emplean-  
do una cantidad equivalente de un bromuro apropiado y una  
N-aril-N-(4-piperidinil)arilacetamida apropiada como mate-  
riales de partida, se preparan los siguientes compuestos en  
forma de hidrocloreuro:



L	AR	Ar <sup>1</sup>	Forma salina	P. f. °C
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-tienilo	HCl	273,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	292
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2-tienilo	HCl	280,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	279
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	266,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	264
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	262,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	221,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	270,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	261,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	268,6
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	224
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	245,5
CH <sub>3</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	225,5
nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	177,5
nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	157,5
nC <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	138,5
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	276,8
	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	HCl	274

1

5

10

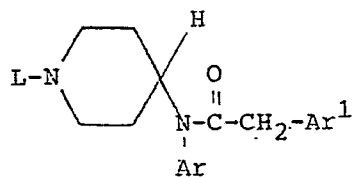
15

20

25

50





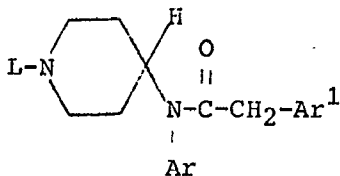
Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma salina	P.f. °C
	2-tienilo	HCl	273,5
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	292
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2-tienilo	HCl	280,5
	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	279
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	266,5
	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	264
6H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	262,5
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	221,5
	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	270,5
	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	261,5
6H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	268,6
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	224
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	245,5
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	225,5
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	177,5
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	157,5
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	138,5
	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	276,8
	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	HCl	274






EJEMPLO 34

A una mezcla agitada y caliente (40°C) de 5 partes de N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de carbonato sódico, algunos cristales de yoduro potásico y 200 partes de n-butanol se añaden 3,75 partes de bromociclopentano y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 21 horas y media. Después se añade una segunda porción de 5 partes de bromociclopentano y se continúa agitando a la temperatura de reflujo durante otras 30 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo oleoso solidifica al triturar en 1,1'-oxi-bi-etano. El producto sólido se filtra y se cristaliza en 1,1'-oxi-bi-etano, dando 1,1 partes de N-(4-clorofenil)-N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)bencenacetamida, p.f. 139,5°C.

EJEMPLO 35

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34 y empleando cantidades equivalentes respectivamente de un bromuro apropiado y de una N-aril-N-(4-piperidinil)arilacetamida apropiada como materiales de partida, se obtienen los siguientes compuestos:



	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	P.f. °C
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	108,5
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	106,5
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	97
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	143,2
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96,4
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61,6
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94,2
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	126,6
10	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	102,5
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	129,1
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87,5
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	133,1
15		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	128,6
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	157,5
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	155
20		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	143,5

EJEMPLO 36

A una mezcla agitada y a reflujo de 5 partes de N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de hidrógeno-carbonato sódico y 200 partes de benceno se añaden poco a poco 6,7 partes de (bromometil)ciclopropano y se continúa agitando y refluendo durante 23 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se filtra. Se evapora el filtrado y el residuo semisólido se disuelve en una mezcla de benceno y 1,1'-oxi-bi-etano. Las impurezas precipitadas se separan por filtración y el filtrado se evapora de nuevo. A partir

1 de la base libre oleosa se prepara el hidrocioruro en la  
forma convencional dando, después de cristalizar la sal cru-  
da en una mezcla de triclorometano y 1,1'-oxi-bietano, 1,5  
partes de hidrocioruro de N-(4-clorofenil)-N-{1-(ciclopropil-  
5 metil)-4-piperidinil} bencenacetamida, p.f. 224°C.

EJEMPLO 37

A una solución agitada de 5 partes de N-(4-clorofenil)-  
N-(4-piperidinil) bencenacetamida, 3,8 partes de N,N-dietileta  
namina y 200 partes de benceno se añaden poco a poco 5 partes  
10 de 3-bromo-1-propeno. Una vez completada la adición, la mez-  
cla se calienta durante 21 horas a una temperatura compendi-  
da entre 50 y 60°C. La mezcla de reacción se enfría y filtra.  
El filtrado se lava sucesivamente con agua, solución de hi-  
drógeno-carbonato sódico y agua, se seca sobre carbonato po-  
15 tásico y se evapora. El residuo oleoso se convierte en el  
hidrocioruro en 1,1'-oxi-bietano y 2-propanona dando 4 par-  
tes de hidrocioruro de N-(4-clorofenil)-N-{1-(2-propenil)-  
4-piperidinil} bencenacetamida, p.f. 225,5°C.

EJEMPLO 38

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37 y emplean-  
do una cantidad equivalente de una N-aril-N-(4-piperidinil)-  
arilacetamida apropiada en lugar de la N-(4-clorofenil)-N-(4-  
piperidinil) bencenacetamida allí utilizada, se preparan los  
siguientes compuestos:

25 hidrocioruro de N-(2,6-dimetilfenil)-N-{1-(2-propenil)-4-pi-  
peridinil}-2-tiofenacetamida, p.f. 203,5°C e

hidrocioruro de N-(2,6-dimetilfenil)-N-{1-(2-propenil)-4-pi-  
peridinil} bencenacetamida, p.f. 214°C.

EJEMPLO 39

30 A una suspensión caliente de 5 partes de N-(4-cloro-

1 fenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de carbonato  
sódico, algunos cristales de yoduro potásico y 200 partes  
de n-butanol se añaden 4 partes de 2-cloro-2-metilpropano a  
una temperatura de 30-40°C.

5 La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante  
140 horas, durante las cuales se añaden poco a poco 35 par-  
tes de 2-cloro-2-metilpropano, como sigue: después de un  
tiempo de reflujo de 15 horas, se añaden 4 partes de 2-clo-  
10 ro-2-metilpropano; después de 8 horas, 10 partes; después  
de 16 horas, 11 partes y finalmente, al cabo de 47 horas,  
10 partes. La mezcla de reacción se enfría, se filtra y se  
evapora el filtrado. El residuo semisólido se disuelve en  
una mezcla de metilbenceno, dimetoxietano y 1,1'-oxi-bi-eta-  
15 no. La solución se filtra para separar algunas impurezas y  
el filtrado se evapora de nuevo. A partir del residuo oleo-  
so se prepara el hidrocioruro en la forma convencional en  
1,1'-oxi-bi-etano, dando, después de recristalizar la sal  
sólida cruda en 2-propanona, 0,9 partes de hidrocioruro de  
20 N-(4-clorofenil)-N-[1-(1,1-dimetiletil)-4-piperidinil] bencena-  
cetamida, p.f. 221°C.

EJEMPLO 40

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 23 horas  
una mezcla de 4 partes de yodoetano, 5 partes de N-(2,6-di-  
metilfenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de  
carbonato sódico, algunos cristales de yoduro potásico y  
200 partes de benceno. La mezcla de reacción se filtra en  
caliente y el filtrado se evapora a vacío. El residuo sólido  
30 se cristaliza en 1,1'-oxi-bi-etano, dando 2 partes de N-  
(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)bencenacetamida, p.f.  
86,5°C.

1

EJEMPLO 41

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y empleando una cantidad equivalente de una N-aril-N-(4-piperidinil)-arilacetamida apropiada en lugar de la N-(2,6-dimetilfenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida allí utilizada, se preparan los siguientes compuestos:

5

hidrocloruro de 2-cloro-N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)bencenacetamida, p.f. 234,6°C

10

N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)-3-metilbencenacetamida, p.f. 78,5°C

N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)-4-metilbencenacetamida, p.f. 50°C y

N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)-4-fluorbencenacetamida, p.f. 62,3°C.

15

EJEMPLO 42

A una mezcla agitada y a reflujo de 5 partes de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida, 5 partes de carbonato sódico, 0,4 partes de yoduro potásico y 200 partes de butanol se añaden 4,7 partes de 1-yodopropano y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 22 horas.

20

Después se añaden otras 4,5 partes de 1-yodopropano y se continúa agitando y refluendo durante 27 horas y media. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo semisólido se disuelve en metilbenceno. La solución se filtra para separar algunas impurezas y el filtrado se evapora de nuevo. El residuo se cristaliza en 1,1'-oxibietano a -10°C, dando 0,9 partes de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-(1-propil-4-piperidinil)bencenacetamida, p.f. 118,6°C.

25

EJEMPLO 43

30

A una solución agitada de 4 partes de N-(4-clorofenil)-

1 N-(4-piperidinil)bencenacetamida y 3 partes de N,N-dietil-  
etanamina en 200 partes de benceno se añaden poco a poco 4  
partes de 1-yodopropano y la mezcla se agita y se calienta  
a reflujo durante 47 horas. Después se añaden otras 4 par-  
5 tes de 1-yodopropano y se continúa agitando y refluendo du-  
rante 20 horas y 20 minutos. Se enfría la mezcla de reacción  
y se filtra. El filtrado se lava con agua, se seca y se eva-  
pora a vacío. A partir de la base libre oleosa se prepara el  
hidrocloruro en la forma convencional en 1,1'-oxi-bi-etano.  
10 La sal sódica precipitada se separa por filtración y se se-  
ca, dando 3,5 partes de hidrocloruro de N-(4-clorofenil)-N-  
(1-propil-4-piperidinil)bencenacetamida, p.f. 233,5°C.

EJEMPLO 44

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 y emplean-  
do una cantidad equivalente respectivamente de un yodoalcano  
apropiado y de una N-aril-N-(4-piperidinil)arilacetamida  
apropiada en lugar del 1-yodopropano y de la N-(4-clorofenil)-  
N-(4-piperidinil)bencenacetamida utilizado en dicho ejemplo,  
se obtienen los siguientes compuestos:

20 hidrocloruro de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)-  
2-tiofenacetamida, p.f. 258°C  
hidrocloruro de N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)-2-  
tiofenacetamida, p.f. 220,5°C  
25 hidrocloruro de N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperidinil)ben-  
cenacetamida, p.f. 215°C  
hidrocloruro de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-piperi-  
dinil)bencenacetamida, p.f. 224°C y  
N-(4-clorofenil)-N-(1-propil-4-piperidinil)-2-tiofenacetami-  
30 da, p.f. 241°C.

EJEMPLO 45

1 Se agita y se calienta a reflujo durante 17 horas una  
mezcla de 4,5 partes de N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)-2-  
pirimidinamina, 3,4 partes de cloruro de 3-metilbencenaceti-  
5 lo, 2 partes de carbonato sódico y 180 partes de dimetilben-  
ceno. Se añaden gota a gota otras 9 partes de cloruro de 3-  
metilbencenacetilo. Una vez completada la adición, se con-  
tinúa agitando a la temperatura de reflujo durante 67 horas.  
Se enfría la mezcla de reacción, se agrega agua y se separan  
10 las capas. La fase orgánica se extrae con una solución di-  
luída de ácido clorhídrico. Las fases acuosas combinadas se  
lavan con benceno y se alcalinizan con una solución diluída  
de hidróxido sódico mientras se enfría en un baño de hielo.  
El producto se extrae dos veces con triclorometano. Los ex-  
15 tractos combinados se secan, filtran y evaporan. El residuo  
se convierte en la sal etanodioato en 2-propanol. Se separa  
la sal por filtración y se cristaliza dos veces: primero en  
etanol y después en metanol, dando 1 parte de etanodioato de  
20 N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)-3-metil-N-(2-pirimidinil)-  
bencenacetamida, p.f. 204,1°C.

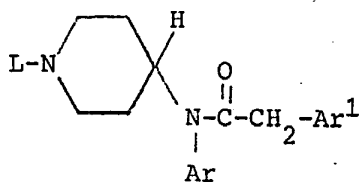
EJEMPLO 46

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45 y emplean-  
do cantidades equivalentes respectivamente de una N-aril-4-  
piperidinamina apropiada y de un cloruro de arilacetilo apro-  
piado como materiales de partida, se obtienen los siguientes  
compuestos en forma básica o en forma de una sal de adición  
de ácido después de tratar con el ácido apropiado:

30

1

5



10

15

20

25

30

L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	P.f., °C
	3-piridinilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-buteno dioato	219,6
	3-piridinilo	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(E)-2-buteno dioato	250,3
	2-piridinilo	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	205,9
	2-piridinilo	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	107,8
	2-piridinilo	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	119,2
	2-piridinilo	2-tienilo	base	129,4
	2-piridinilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	108,8
	2-pirimidinilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	223,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-piridinilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	129,4
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-piridinilo	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	117,7
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-piridinilo	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	146,6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-piridinilo	2-tienilo	base	126,7
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-piridinilo	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	100
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	102,6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	72,1
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	83,3
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	190,6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-piridinilo	2-tienilo	(COOH) <sub>2</sub>	196,1
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-pirimidinilo	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	195,7

1

EJEMPLO 47

Se agita y se calienta a reflujo durante 32 horas una mezcla de 5 partes de 1-(1-metiletil)-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxilato de metilo, 24 partes de cloruro de 4-clorobencenacetilo, 4 partes de carbonato sódico y 180 partes de dimetilbenceno. Se enfría la mezcla de reacción, se lava con una solución diluída de hidróxido sódico y se extrae con una solución diluída de ácido clorhídrico: se obtienen tres capas. Las fases oleosa y acuosa se combinan y alcalinizan con una solución diluída de hidróxido sódico. El producto se extrae con 4-metil-2-pentanona. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanol. La sal se filtra y se cristaliza en una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bipropano, dando 5 partes (48 %) de etanodioato de 4-{N-(4-clorofenil)acetil-N-fenilamino}-1-(1-metiletil)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 154,2°C.

5

10

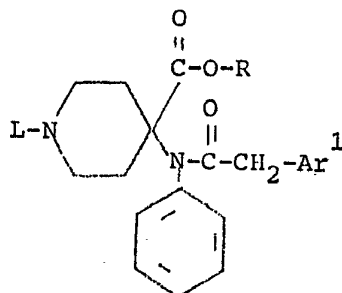
15

EJEMPLO 48









Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47 y empleando cantidades equivalentes respectivamente de un 4-arilamino-4-piperidincarboxilato apropiado y de un cloruro de arilacetilo apropiado como materiales de partida, se obtienen los siguientes compuestos en forma básica libre o en forma de sal de adición de ácido después de tratar con el ácido apropiado:

20

25



30

	L	Ar <sup>1</sup>	R	Forma básica o salina	P.f. °C
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	198,4
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-butenodioato	168,5
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-tienilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	156,8
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	191,5
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH-	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	170
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	152,2
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	165,5
10	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	2-tienilo	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	173,6
		4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-butenodioato	195,6
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-butenodioato	203,3
15		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-butenodioato	207,8
		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(E)-2-butenodioato	188,1
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	197,2
		2-tienilo	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	166,4
20		3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl <sub>3</sub>	base	94
		3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	189,5

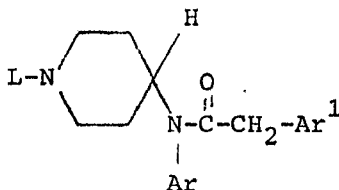
EJEMPLO 49

A una mezcla agitada de 4,4 partes de 1-(1-metiletil)-N-fenil-4-piperidinamina, 5,3 partes de carbonato sódico y 180 partes de benceno se añaden gota a gota 5 partes de cloruro de bencenacetilo. Una vez completada la adición, se prosigue la agitación durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se enfría, se lava sucesivamente con agua, una solución de hidrógeno-carbonato sódico y de nuevo con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidrocioruro en 2,2'-oxi-bipropano y 2-propanol. La sal forma-










1 da se filtra y se cristaliza en una mezcla de 2-propanol y  
2,2'-oxi-bipropano, dando 2,5 partes de hidrocloreto de N-  
{1-(1-metiletil)-4-piperidinil}-N-fenilbence nocetamida,  
5 p.f. 184,4°C.

EJEMPLO 50

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 y emplean-  
do cantidades equivalentes respectivamente de una N-aril-4-  
piperidinamina apropiada y de un cloruro de arilacetilo apro-  
piado como materiales de partida, se obtienen los siguientes  
15 compuestos en forma básica o en forma de sal de adición de  
ácido después de tratar con el ácido apropiado:



L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	P.f.°C	
20	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	173,6
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	204,8
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-tienilo	(E)-2-butenodio_ ato	168,1
	CH <sub>3</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	95,5
25	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	115
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	90,7
	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2-tienilo	(COOH) <sub>2</sub>	153
	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	161
	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-tienilo	HCl	227,5
30		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	125,1

1	L	Ar	Ar <sup>1</sup>	Forma básica o salina	P.f. °C
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(E)-2-butenodioato	161,3
5		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-tienilo	base.	119
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	121,8
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	base	139,8
		3-piridinilo	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	base	149,9
10		3-piridinilo	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2HCl.1/2H <sub>2</sub> O	236,6
		3-piridinilo	2-tienilo	base	159,8
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	265,8
15		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	HCl	255,4

EJEMPLO 51

Una suspensión de 1,25 partes de amida sódica en 56 partes de benceno se agita en atmósfera de nitrógeno y se calienta a una temperatura de 40°C. Después se añade gota a gota una solución de 6 partes de N-(4-clorofenil)-1-(1-metiletíl)-4-piperidinamina en 56 partes de benceno. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas 45 minutos. Se enfría la mezcla a 25°C y se añade una mezcla de 7,8 partes de cloruro de 3,4-diclorobencenacetilo y 88 partes de benceno. Después de agitar y calentar a reflujo durante 2 horas más, se enfría la mezcla de reacción y se añaden 80 partes de agua. La mezcla se acidula con una solución diluída de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se alcaliniza con solución de hidróxido sódico y la base libre se extrae con triclorometano. El extracto se seca,

1 se filtra y evapora. El residuo se disuelve en una mezcla  
de 80 partes de 1,1'-oxi-bi-etano y 120 partes de hexano. La  
solución se enfría durante la noche a -10°C, se filtra pa-  
ra separar algunas impurezas y el filtrado se evapora de  
5 nuevo. El residuo se disuelve en 120 partes de 1,1'-oxi-bi-  
etano, se trata con carbón activo, se filtra y evapora. Este  
último residuo se cristaliza en hexano a -10°C, dando 2,2  
partes de 3,4-dicloro-N-(4-clorofenil)-N-{1-(1-metiletil)-4-  
piperidinil} bencenacetamida, p.f. 101,7°C.

10

EJEMPLO 52

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 y emplean-  
do cantidades equivalentes respectivamente de una N-aril-4-  
piperidinamina apropiada y de un cloruro de arilacetilo apro-  
piado como materiales de partida, se obtienen los siguien-  
tes compuestos en forma básica o en forma de sal de adición  
15 de ácido después de tratar con el ácido apropiado:

4-bromo-N-(4-clorofenil)-N-{1-(1-metiletil)-4-piperidinil}  
bencenacetamida, p.f. 118,1°C

20

hidrocloruro de 4-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-N-{1-(1-metil-  
etil)-4-piperidinil} bencenacetamida, p.f. 268,2°C y  
N-(4-clorofenil)-4-(1-metiletil)-N-{1-(1-metiletil)-4-pi-  
peridinil} bencenacetamida, p.f. 104,9°C.

EJEMPLO 53

25

Se disuelven 5 partes de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-  
{1-(1-metiletil)-4-piperidinil} bencenacetamida en una mezcla  
de 60 partes de 1,1'-oxi-bi-etano y 16 partes de 2-propano-  
na. La solución resultante se acidula con un exceso de 2-pro-  
panol previamente saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso.  
La sal precipitada se filtra y se seca, dando 7,5 partes de  
30 hidrocloruro de 4-cloro-N-(4-clorofenil)-N-{1-(1-metiletil)-

1 4-piperidinil) bencenacetamida, p.f. 266,6°C.

EJEMPLO 54

5 A partir de 6 partes de (E)-2-butenodioato de N-{1-(1-metiletil)-4-piperidinil}-N-fenil-2-tiofenacetamida se libera la base libre en la forma habitual con una solución diluída de hidróxido sódico. El producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanol. Se separa la sal por filtración y se seca, dando 3,2 partes de etanodioato de N-{1-(1-metiletil)-4-piperidinil}-N-fenil-2-tiofenacetamida, p.f. 167,4°C.

EJEMPLO 55

15 A partir de una solución acuosa de 2,8 partes de dihidrocloruro de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1-propil-4-piperidinil)-2-tiofenacetamida, se libera la base libre por alcalinización con solución de hidrógeno-carbonato sódico. La base libre se extrae con 1,1'-oxi-bi-etano y el extracto se seca y evapora. El residuo oleoso se disuelve en 56 partes de hexano y, después de enfriar a -10°C, precipita la base libre sólida. Se filtra y se seca, dando 1,6 partes de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1-propil-4-piperidinil)-2-tiofenacetamida, p.f. 62,5°C.

EJEMPLO 56

25 A partir de 3,9 partes de (E)-2-butenodioato de N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)-3-metil-N-(3-piridinil) bencenacetamida, se libera la base libre en la forma habitual con una solución diluída de hidróxido sódico. Después de extraer con 2,2'-oxi-bipropano, este último se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el etanodioato en etanol. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de

30

1 etanol y 2,2'-oxi-bipropano, dando 3 partes de etanodioato de N-(1-ciclopentil-4-piperidinil)-3-metil-N-(3-piridinil)-bencenacetamida, p.f. 192,6°C.

EJEMPLO 57

5 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 50 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxamida 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  
10 con lo que se forma un precipitado. Se filtra, se lava con agua y 2-propanona y se seca, dando 43 partes de dihidrocloruro de ácido 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, p.f. 261-263°C (desc.).

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 19 partes de dihidrocloruro de ácido 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxílico, 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  
20 se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con una mezcla de metilbenceno y 2,2'-oxi-bipropano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan. El residuo oleoso se disuelve en 200 partes de 2,2'-oxi-bipropano y se introduce en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocloreuro precipitado se separa por  
25 filtración, se lava con 2-propanol, se filtra de nuevo y se seca, dando 11,5 partes de dihidrocloruro de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de etilo, p.f. 212-214,4°C.

30 A una solución agitada y a reflujo de 101,4 partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxilato de

1 etilo en 640 partes de benceno seco se añade gota a gota  
una solución de 172 partes de dihidro-bi(2-metoxietoxi)alu-  
minato sódico al 70 % en benceno en 160 partes de benceno  
5 seco. Una vez completada la adición, se continúa agitando  
durante 2,5 horas a 80°C. Se enfría la mezcla de reacción,  
se vierte sobre agua de hielo, se alcaliniza con solución  
de hidróxido sódico y el producto se extrae con benceno. El  
extracto se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y  
10 evapora. El residuo se convierte en el hidrocloruro en 2-  
propanol y 1,1'-oxi-bi-etano. Se filtra la sal, se hierve en  
2-propanol y después de enfriar, se filtra el producto. Se  
hierve una vez más en acetonitrilo y la sal se filtra de nue-  
vo después de enfriar. La base libre se libera en la forma  
habitual. Después de extraer con 1,1'-oxi-bi-etano, este  
15 último se lava con agua, se seca y se evapora, dando 56,6  
partes de 4-(fenilamino)-1-(fenilmetil)-4-piperidinmetanol  
como residuo oleoso.

A una solución de 32 partes de 4-(fenilamino)-1-(fe-  
nilmetil)-4-piperidinmetanol en 90 partes de benceno se añaden  
20 0,2 partes de cloruro de N,N,N-trietilbenceno metanami-  
nio y 150 partes de una solución de hidróxido sódico al 60%.  
Después de agitar fuertemente, se añaden gota a gota 10,9  
partes de sulfato de dimetilo a una temperatura inferior a  
25 30°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando  
a la temperatura ambiente, primero durante dos horas y media  
y después de una segunda adición de 2,6 partes de sulfato  
de dimetilo, durante hora y media. La mezcla de reacción se  
enfría en agua de hielo y se añaden 200 partes de agua. Se  
30 separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con ben-  
ceno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se

1           secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por  
cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mez-  
cla de triclorometano y 3 % de metanol saturada de amoniaco,  
5           como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora  
el eluyente, dando 24,8 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-  
1-(fenilmetil)-4-piperidinamina como residuo.

          Una mezcla de 10 partes de 4-(metoximetil)-N-fenil-  
1-(fenilmetil)-4-piperidinamina y 200 partes de ácido acéti-  
10          co se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambien-  
te con 2 partes de catalizador de paladio al 10 % en carbón.  
Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidró-  
geno, se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El  
residuo oleoso se disuelve en agua, se enfría y se alcaliniza  
15          con hidróxido amónico. El producto se extrae con triclorome-  
tano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y eva-  
pora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en co-  
lumna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano  
y metanol (90:10 en volumen), saturada de amoniaco gaseoso,  
20          como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el elu-  
yente se evapora, dando 4,5 partes de 4-(metoximetil)-N-fe-  
nil-4-piperidinamina como residuo oleoso.

          Se agita y se calienta a reflujo durante 10,25 horas  
una mezcla de 10 partes de 2-bromopropano, 9 partes de 4-(me-  
25          toximetil)-N-fenil-4-piperidinamina, 4,9 partes de N,N-dietil-  
etanamina y 72 partes de N,N-dimetilacetamida. Después de  
enfriar, se filtra el hidrobromuro de N,N-dietiletanamina for-  
mado y el filtrado se diluye con agua. El producto se extrae  
con metilbenceno. El extracto se lava bien con agua, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatogra-  
30          fía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tri-

1       clorometano y metanol (90:10) como eluyente. Se recogen las  
fracciones puras y se evapora el eluyente, dando 5,7 partes  
(42,6 %) de 4-(metoximetil)-1-(1-metiletil)-N-fenil-4-piperidina-  
ridinamina como residuo oleoso.

5               A una mezcla agitada de 5,5 partes de 4-(metoxime-  
til)-1-(1-metiletil)-N-fenil-4-piperidinamina en 56 partes  
de benceno se añade gota a gota una solución de 13,8 partes  
de cloruro de bencenacetilo en 45 partes de benceno a 26-32°C.  
Una vez completada la adición, se continúa agitando primero  
10       durante una hora a 26-32°C y después durante 3,60 horas a  
38-55°C. Después de enfriar, se filtra el producto precipita-  
do y se convierte en el hidrocloreto en una mezcla de 2-pro-  
panol y 2-propanona (5:1 en volumen). Se filtra la sal y se  
disuelve en etanol absoluto. Después de permanecer durante  
15       72 horas a la temperatura ambiente, se filtra el producto pre-  
cipitado, se lava con una pequeña cantidad de 2-propanona y  
se seca, dando 1,05 partes de hidrocloreto de N-[4-(metoxime-  
til)-1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-N-fenilbencenacetamida,  
p.f. 249,1°C.

20

EJEMPLO 58

      Repitiendo el procedimiento de las etapas 1 a 4 del  
Ejemplo 57 y empleando una cantidad equivalente de un sulfato  
de dialquilo inferior apropiado en la etapa 5 del mismo, se  
preparan los siguientes compuestos intermedios a partir de  
25       las sustancias de partida apropiadas:

4-(metoximetil)-N-(3-metilfenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
amina

4-(metoximetil)-N-(4-metilfenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
amina

30

4-(metoximetil)-N-(2-metilfenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-

1 amina  
N-(4-fluorfenil)-4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
amina  
4-(etoximetil)-N-fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinamina y  
5 4-(etoximetil)-N-(4-fluorfenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
amina.

EJEMPLO 59

10 Siguiendo el procedimiento de la etapa 7 del Ejemplo  
57 y empleando cantidades equivalentes respectivamente de una  
N-aril-4-alkil (inferior) oximetil-1-(fenilmetil)-4-piperidin-  
amina apropiada y de un cloruro de arilacetilo apropiado co-  
mo sustancias de partida, se preparan los siguientes produc-  
tos intermedios:

15 N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-fenilben-  
cenacetamida

N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-(3-metil-  
fenil)bencenacetamida

N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-(4-metil-  
fenil)bencenacetamida

20 N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-(2-metil-  
fenil)bencenacetamida

N-(4-fluorfenil)-N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperi-  
dinil}bencenacetamida

25 N-{4-(etoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-fenilben-  
cenacetamida

N-{4-(etoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-(4-fluor-  
fenil)bencenacetamida

N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-fenil-4-  
metilbencenacetamida

30 N-{4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil}-N-fenil-4-

1 metoxibencenacetamida y  
N-{ 4-(metoximetil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinil }-N-fenil-2-  
tiofenacetamida.

EJEMPLO 60

5 Siguiendo el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo  
57, se preparan los siguientes compuestos a partir de los  
precursores fenilmetílicos apropiados:

N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-fenilbencenacetamida  
N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-(3-metilfenil)bencenace-  
10 tamida

N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-(4-metilfenil)bencenace-  
tamida

N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-(2-metilfenil)bencenace-  
tamida

15 N-(4-fluorfenil)-N-{ 4-(metoximetil)-4-piperidinil } bencenace-  
tamida

N-{4-(etoximetil)-4-piperidinil }-N-fenilbencenacetamida

N-{4-(etoximetil)-4-piperidinil }-N-(4-fluorfenil)bencenace-  
tamida

20 N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-fenil-4-metilbencenace-  
tamida

N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-fenil-4-metoxibencenace-  
tamida y

N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil }-N-fenil-2-tiofenacetamida.

25

EJEMPLO 61

A una mezcla agitada de 7,5 partes de N-(4-clorofenil)-  
1-(1-metiletil)-4-piperidinamina y 80 partes de 4-metil-2-  
pentanona se añaden gota a gota 9 partes de carbonato de 4-  
30 {(2-cloro-2-oxoetil)fenil}etilo. Una vez completada la adición,  
la mezcla se calienta a reflujo y se continúa agitando duran-

1 te una hora a la temperatura de reflujo. Después de enfriar,  
se filtra el producto precipitado y se agita durante 30 mi-  
5 nutos en una mezcla de agua alcalina y triclorometano. Se  
separan las capas y la fase orgánica se seca, se filtra y  
evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía  
en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-  
rometano y metanol (90:10 en volumen) como eluyente. Se re-  
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente, dando  
10 5,5 partes de carbonato de [4-{2-[(4-clorofenil)-[1-(metil-  
etil)-4-piperidinil]amino]-2-oxoetil}fenil]etilo como re-  
siduo oleoso.

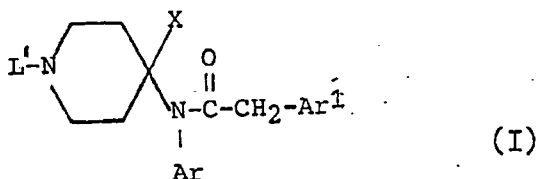
Se agita durante 90 minutos a 45°C una mezcla de 5,5  
partes de carbonato de [4-{2-[(4-clorofenil)[1-(1-metil-  
15 etil)-4-piperidinil]amino]-2-oxoetil}fenil]etilo y 50 par-  
tes de una solución de hidróxido sódico al 10 %. La mezcla  
de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se aci-  
dula con ácido acético hasta pH 5,5-6. El producto se ex-  
trae con triclorometano y el extracto se seca, se filtra  
y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía  
20 en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-  
rometano y metanol (80:20 en volumen) como eluyente. Se  
recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El  
residuo oleoso se convierte en el hidrocloreuro en 4-metil-  
2-pentanona. Se filtra la sal y se seca a vacío durante 12  
25 horas a 60°C, dando 1,9 partes de monohidrocloreuro de N-(4-  
clorofenil)-4-hidroxi-N-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]ben-  
cenacetamida, p.f. 242,9°C.

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

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto químico seleccionado entre el grupo formado por una N-aril-N-(4-piperidinil)arilacetamida de fórmula:



10 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, donde

15 L' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo(inferior) C<sub>1-6</sub> y alquenilo inferior C<sub>3-6</sub>.

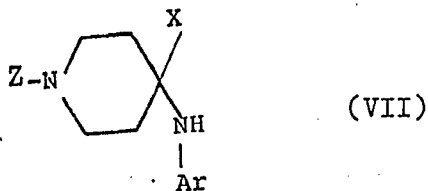
20 Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo monosustituído y disustituído, piridinilo y 2-pirimidinilo, donde cada sustituyente en el fenilo monosustituído y disustituído está seleccionado independientemente entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior C<sub>1-6</sub>.

25 Ar<sup>1</sup> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo monosustituído y disustituído y tienilo donde cada sustituyente en el fenilo monosustituído y disustituído está seleccionado independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior C<sub>1-6</sub> hidroxilo y alquil(inferior)oxi C<sub>1-6</sub>; y

30 X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquil(inferior)oxicarbonilo C<sub>1-6</sub> y alquil(inferior)oximetilo C<sub>1-6</sub>.

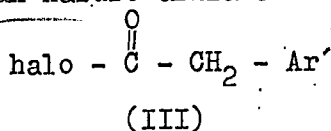
20

1 cuyo procedimiento se caracteriza por:  
5 acilar un compuesto de fórmula:



donde Z es L' (como se describe anteriormente) o un grupo protector P con un haluro arilacetilo de fórmula

10

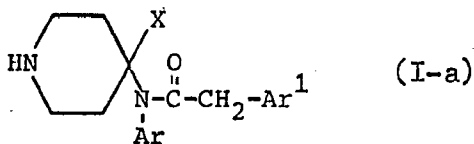


15

en un disolvente orgánico inerte frente a la reacción apropiado preferiblemente en presencia de una base, y, en este caso donde Ar' en el compuesto final (I-b) es mono o di-hidroxifenilo solo, o conjuntamente con otros sustituyentes, preferiblemente agregando un grupo protector adecuado a dicho hidroxilo o hidroxilos en los compuestos de partida (III) y después de que se prepara el producto final, separar dichos grupos protectores mediante hidrólisis alcalina, y, en este caso donde Z en el compuesto (VII) es P, eliminar dicho grupo P a fin de preparar un compuesto de fórmula:

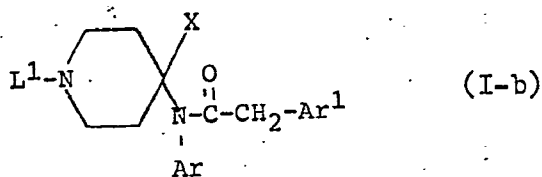
20

25



y posteriormente N-alquilar un compuesto de fórmula (I-a) para preparar un compuesto de fórmula

30



5

siendo efectuada preferiblemente dicha N-alquilación por  
reacción del compuesto (I-a) con un éster reactivo apropia-  
do de fórmula  $L^1-Y$ , donde Y es halo, metanosulfonilo, o  
4-metilbencenosulfonilo, en un disolvente orgánico apropia-  
do, inerte frente a la reacción, preferiblemente en presen-  
cia de una base y si se desea, preparar sales de adición  
de ácidos farmacéuticamente aceptables de los productos  
obtenidos.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de un compuesto químico seleccionado en-  
tre el grupo formado por N-(4-clorofenil)-N-(1-metiletil)-  
-4-piperidinil)bencenacetamida y sus sales de adición de  
ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por ha-  
cer reaccionar N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenace-  
tamida con 2-bromopropano y, si se desea, preparar una sal  
de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del produc-  
to obtenido.

15

20

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
para la preparación de un compuesto químico seleccionado en-  
tre el grupo formado por N-(4-clorofenil)-N-(1-etil-4-pipe-  
ridinil)bencenacetamida y sus sales de adición de ácidos far-  
macéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccio-  
nar N-(4-clorofenil)-N-(4-piperidinil)bencenacetamida con  
yodo-etano y, si se desea, preparar una sal de adición de  
ácido farmacéuticamente aceptable del producto obtenido.

30

1

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto químico seleccionado entre el grupo formado por 3-cloro-N-(1-ciclohexil-4-piperidinil)-N-fenilbencenacetamida y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar 1-ciclohexil-N-fenil-4-piperidinamina con cloruro de 3-clorobencenacetilo y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del producto obtenido.

5

10

5. 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 SELECCIONADO ENTRE EL GRUPO FORMADO POR UNA N-ARIL-N-(4-PIPERIDINIL)ARIL-ACETAMIDA.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y ocho páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 22 septiembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P. P.



25



30