

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

11

NUMERO

469.473

A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

4.5.78

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta

PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
793.814	5.5.77	ESTADOS UNIDOS
886.188	13.3.78	ESTADOS UNIDOS

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

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE N-fenil-N-(4-piperidinil)amida

71 SOLICITANTE (S)

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Turnhoutsebaan 30 - Beerse - Bélgica

72 INVENTOR (ES)

Frans Eduard Janssens, de nacionalidad belga.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Nuevos compuestos de la serie de N-fenil-N-(4-piperidinil)amidas con un grupo sustituyente (4,5-dihidro-4-R-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)alquilo o (4,5-dihidro-4-R-5-tioxo-1H-tetrazol-1-il)alquilo en la posición 1 del núcleo de piperidina, siendo útiles estos compuestos como agentes analgésicos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

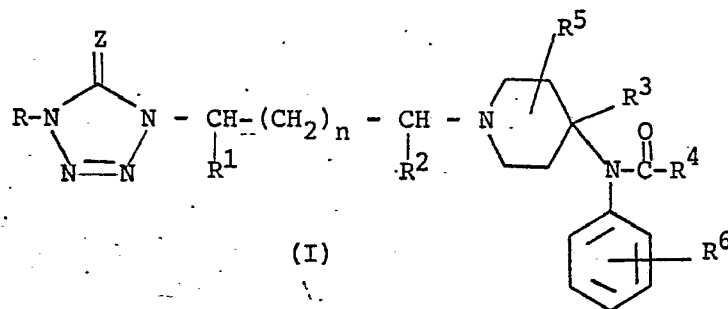
En la patente estadounidense 3.998.834 se describen diversas N-fenil-N-(4-piperidinil)amidas con propiedades analgésicas. Los compuestos de esta invención difieren de los anteriores esencialmente en la naturaleza del grupo (4,5-dihidro-4-R-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)alquilo o (4,5-dihidro-4-R-5-tioxo-1H-tetrazol-1-il)alquilo presente en la posición 1 del núcleo de piperidina.

15

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invención se refiere a nuevas N-fenil-N-(4-piperidinil)amidas que pueden ser representadas por la fórmula estructural:

20



25

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

30

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, alquinilo inferior, (alquil inferior)oxi(alquilo in-

1

férico), arilo y aril(alquilo inferior);

R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y arilo;

5

R² es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por (alquil inferior)oxicarbonilo, (alquil inferior)oximetilo y (alquil inferior)carbonilo;

10

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alquenilo inferior, alquilo-oxi inferior y arilmetilo;

R⁵ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

15

R⁶ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo-oxi inferior y trifluormetilo;

Z es un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre y

20

n es el número entero 0 o 1;

donde el radical arilo, en el sentido utilizado en las definiciones anteriores, está seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, tienilo y piridinilo, conteniendo el fenilo sustituido uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alquilo-oxi inferior y trifluormetilo.

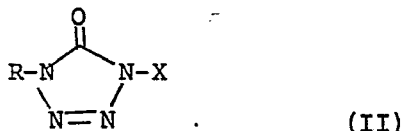
25

30

El término "alquilo inferior" en el sentido utilizado aquí incluye los radicales alquilo de cadena lineal y ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, buti-

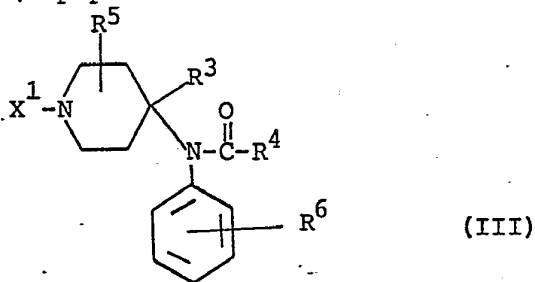
1 lo, pentilo, hexilo y similares; el término "cicloalquilo"
se refiere a radicales cicloalquilo de 3 a 6 átomos de car-
bono, v.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclo-
hexilo; el término "alquenilo inferior" se refiere a radica-
5 les alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo,
2-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo y similares
y el término "alquinilo inferior" se refiere a radicales
alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 2-
propenilo, 2-butenilo y similares.

10 Los compuestos de fórmula (I) donde Z es oxígeno, (I-a),
pueden prepararse en general por reacción de un derivado de
4,5-dihidro-1H-tetrazol-5-ona de fórmula:



15

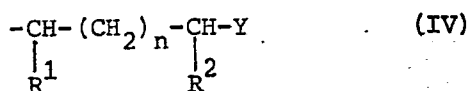
con una N-fenil-N-(4-piperidinil)amida de fórmula:



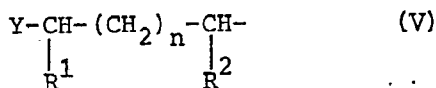
20

donde R, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente
y o bien X¹ es hidrógeno y X es un radical de fórmula:

25



o bien X es hidrógeno y X¹ es un radical de fórmula:



30

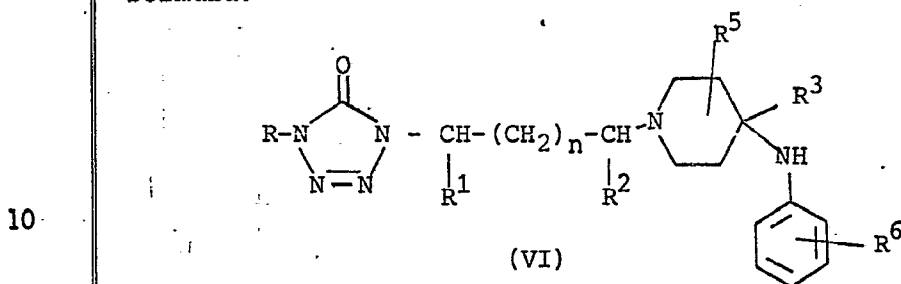
1 En las fórmulas (IV) y (V) anteriores, R^1 , R^2 y n tie-
nen el significado indicado anteriormente e Y es un resto
de un éster reactivo como, por ejemplo, halógeno, más espe-
cialmente cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi como,
5 por ejemplo, metilsulfoniloxi o 4-metilfenilsulfoniloxi.

La reacción de (II) con (III) puede llevarse a cabo
por procedimientos habituales de N-alquilación, conocidos
en general en este campo. Esta reacción se efectúa ventajosa-
mente en un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reac-
10 ción, como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, v.g.
benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares; un alca-
nol inferior, v.g. metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol y
similares; una cetona, v.g. 4-metil-2-pentanona y similares;
un éster, v.g. 1,4-dioxano, 1,1'-oxi-bis-etano y similares;
15 N,N-dimetilformamida; nitrobenceno y similares.

La adición a la mezcla de reacción de una base apropia-
da como, por ejemplo, un carbonato o hidrógeno-carbonato de
metal alcalino, o una base orgánica como, por ejemplo, N,N-
dietiletanamina o N-(1-metiletil)-2-propanamina, puede uti-
20 lizarse para absorber el ácido que se libera en el transcur-
so de la reacción. En algunos casos, es apropiado agregar
una sal de yoduro, preferiblemente un yoduro de metal alca-
lino. Para aumentar la velocidad de reacción es ventajoso
emplear temperaturas algo elevadas. En algunas circunstan-
25 cias, especialmente cuando uno de los sustituyentes R^1 y R^2
es metilo y el otro es hidrógeno, puede producirse una trans-
posición parcial durante la reacción dando lugar a una mez-
cla de isómeros de posición donde respectivamente R^1 es me-
tilo y R^2 es hidrógeno e inversamente R^1 es hidrógeno y R^2
30 es metilo. Estos isómeros de posición pueden separarse fácil-

1 mente uno de otro por técnicas de aislamiento conocidas como, por ejemplo, cristalización selectiva de un sistema disolvente apropiado o cromatografía en columna.

5 Los compuestos de fórmula (I-a) también pueden prepararse por acilación de una 4-piperidinamina apropiada de fórmula:



15 Esta reacción de acilación se efectúa convenientemente por procedimientos conocidos de N-acilación, por ejemplo por reacción de (VI) con un haluro de acilo apropiado, R^4 -CO-halógeno, que representa respectivamente un haluro de alquilcarbonilo inferior, un haluro de cicloalquilcarbonilo, un haluro de arilacetilo o un carbonohalurato de alquilo inferior, siguiendo métodos conocidos en la técnica. Cuando R^4 representa alquilo inferior o cicloalquilo, la acilación también puede realizarse con un anhídrido derivado del ácido R^4 COOH.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde Z es azufre, (I-b) pueden obtenerse generalmente a partir del correspondiente (I-a) por reacción de este último con un agente sulfurante apropiado como, por ejemplo P_2S_5 . La reacción puede llevarse a cabo convenientemente agitando y calentando las sustancias reaccionantes en mezcla en un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático como benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y

25

30

1 similares.

5 Los compuestos de fórmula (I) donde R representa hidrógeno se obtienen preferiblemente a partir del correspondiente compuesto (I) donde R representa fenilmetilo, por desbencilación de este último en la forma habitual, por ejemplo por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador apropiado como paladio en carbón.

10 En las preparaciones anteriores y subsiguientes, los productos de reacción se aislan de la mezcla de reacción y, si es necesario se purifican por aplicación de procedimientos habituales de aislamiento y purificación, generalmente conocidos en este campo.

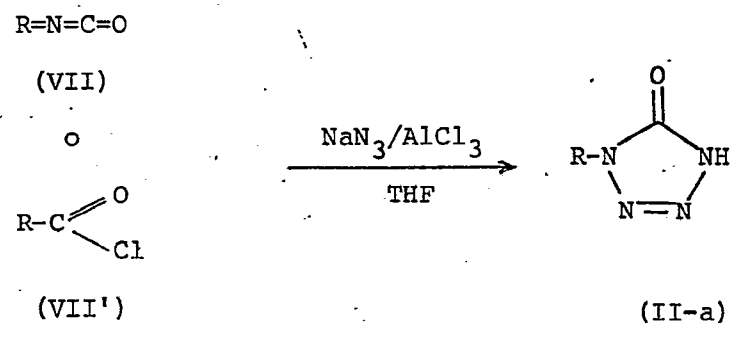
15 Varios de los compuestos de fórmula (I) presentan uno o más átomos de carbono asimétricos dentro de su estructura y, por consiguiente, existen en diferentes formas estereoquímicamente isoméricas. Más especialmente, cuando R^1 o R^2 son distintos de hidrógeno, los átomos de carbono a los que están enlazados son asimétricos mientras que puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales en los grupos alquilo inferior comprendidos en R, R^3 y R^4 .

20 Aunque en las preparaciones anteriores se obtienen esencialmente mezclas, incluidas las mezclas racémicas, de estos isómeros estereoquímicos, generalmente estas mezclas pueden resolverse en sus formas isoméricas estereoquímicamente puras mediante la aplicación de técnicas de resolución conocidas, por ejemplo por formación de sales con isómeros ópticos de ácidos asimétricos y cristalización selectiva de las sales así obtenidas. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están
25
30 incluidas dentro del alcance de la fórmula (I).

1
5
10
15
20
25
30

Como resultado de sus propiedades básicas, los compues-
tos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales de adición
de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas, mediante
tratamiento con un ácido apropiado como, por ejemplo, un
ácido inorgánico, como un ácido halohídrico, v.g. ácido clor-
hídrico, bromhídrico y similares y ácido sulfúrico, ácido
nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico
como, por ejemplo ácido acético, propanoico, hidroxiacético,
2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, propanodioico, butano-
dioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-
butanodioico, 2,3-dihidroxi-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-
propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, α -hi-
droxibencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, bence-
nosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico,
 α -hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos simi-
lares. A la inversa, la forma salina puede convertirse en
la base libre por tratamiento con un álcali.

Los materiales de partida de fórmula (II) donde X es
hidrógeno, (II-a), pueden prepararse fácilmente por reacción
de un isocianato apropiado de fórmula (VII') o de un cloru-
ro de acilo de fórmula (VII) con azida sódica, en presencia
de cloruro de aluminio, en un disolvente orgánico apropia-
do, preferiblemente un éter como tetrahidrofurano (THF).



1

La reacción se lleva a cabo convenientemente agitando y calentando una mezcla de las sustancias reaccionantes en el disolvente, durante varias horas. Cuando se emplea un cloruro de acilo de fórmula (VII') como sustancia reaccionante, hay que emplear por lo menos dos equivalentes molares de la azida y generalmente resulta apropiado utilizar un exceso adicional.

5

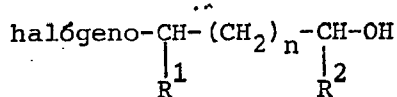
10

Los materiales de partida de fórmula (II) donde X es un radical de fórmula (IV), (II-b), pueden obtenerse por introducción de dicho radical en el correspondiente compuesto (II-a) por métodos conocidos.

En general, los materiales de partida (II-b) pueden prepararse mediante las siguientes etapas:

15

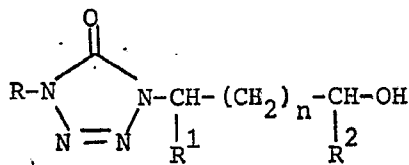
- i) reacción del compuesto (II-a) apropiado con un derivado de haloalcohol de fórmula



(VIII)

20

siguiendo procedimientos de N-alquilación conocidos en general, como los descritos anteriormente aquí, para obtener un intermediario de fórmula



(IX)

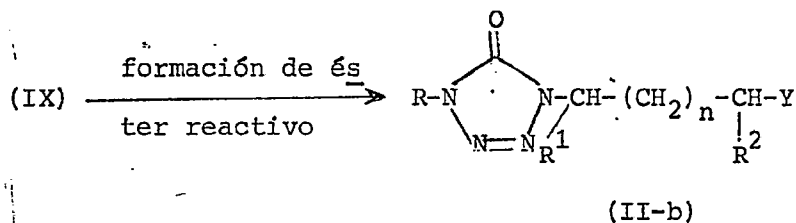
25

y

- ii) posteriormente conversión del grupo hidroxilo del compuesto (IX) así obtenido en un grupo éster reactivo, por procedimientos conocidos de preparación de ésteres reactivos a partir de los alcoholes correspondientes.

30

1



5

10

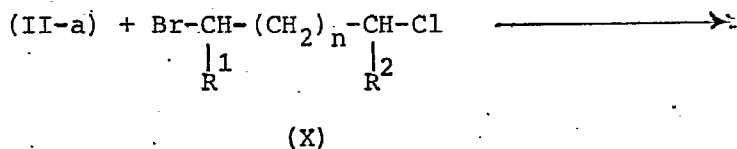
15

Los haluros se obtienen convenientemente por reacción de (IX) con un agente halogenante apropiado como, por ejemplo, cloruro de sulfinilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosforilo y similares. Cuando el éster reactivo es un yoduro, deriva preferiblemente del correspondiente cloruro o bromuro por sustitución de ese halógeno por yodo. Los ésteres sulfónicos reactivos como los metanosulfonatos y los 4-metilbencenosulfonatos se preparan convenientemente por reacción del alcohol con un haluro de sulfinilo apropiado como, por ejemplo, cloruro de metanosulfinilo y cloruro de 4-metilbencenosulfinilo respectivamente.

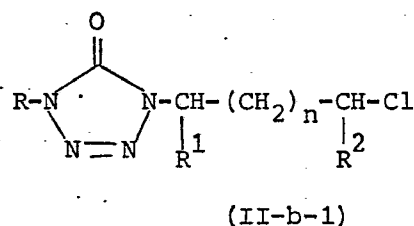
20

Cuando Y en (II-b) es cloro, (II-b-1), la introducción de la cadena cloroalquílica también puede realizarse por reacción de un compuesto (II-a) apropiado con un derivado adecuado de bromo-cloroalcano de fórmula (X), siguiendo procedimientos habituales de N-alkilación, para obtener el correspondiente compuesto (II-b-1).

25



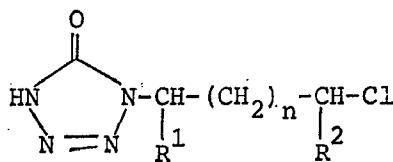
30



1

Alternativamente, los materiales de partida (II-b-1), donde R es distinto de hidrógeno o fenilo, pueden obtenerse introduciendo el sustituyente R en un precursor de fórmula:

5



(XI)

10

Esta introducción de R se realiza convenientemente por reacción de (XI) con un éster reactivo apropiado RY, donde R es el definido anteriormente pero distinto de hidrógeno o fenilo, siguiendo los procedimientos habituales de N-alquilación como los descritos anteriormente. Hay que observar que cuando Y en RY es yodo, el sustituyente cloro de (XI) puede ser reemplazado durante la reacción por yodo, especialmente cuando se emplea un exceso del yoduro alquilante. Los compuestos precursores de fórmula (XI) pueden prepararse por los procedimientos descritos en Tetrahedron, 31, 765 (1975), donde se describe específicamente el compuesto de fórmula (XI) donde R¹ y R² son ambos hidrógeno y n es 1.

15

20

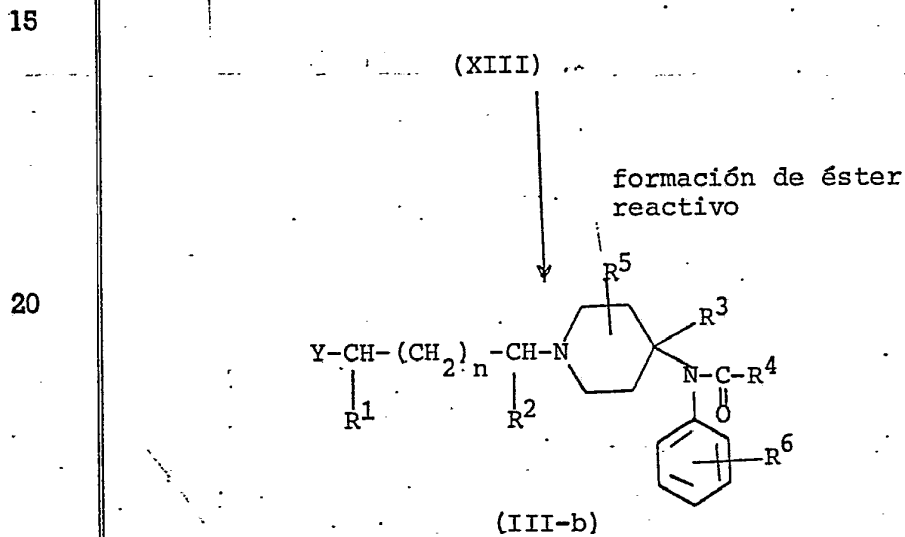
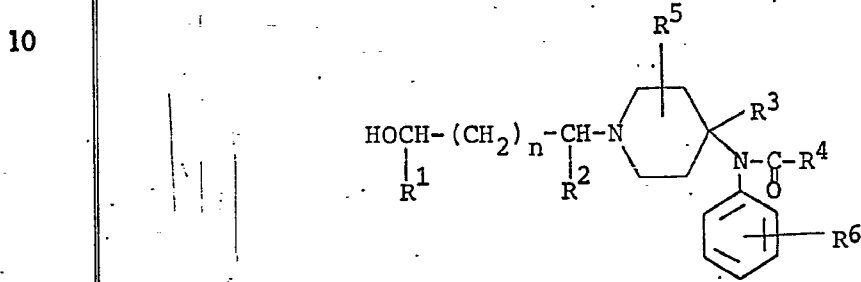
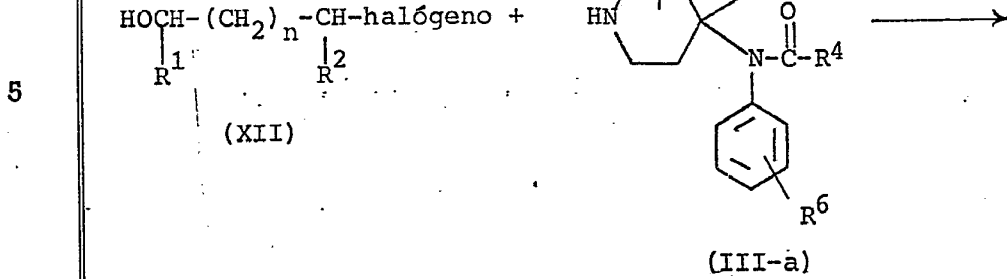
Los materiales de partida de fórmula (III) donde X¹ es hidrógeno, (III-a), pueden prepararse por los procedimientos indicados en la patente estadounidense 3.998.834, donde se describen varios de estos materiales de partida y su preparación.

25

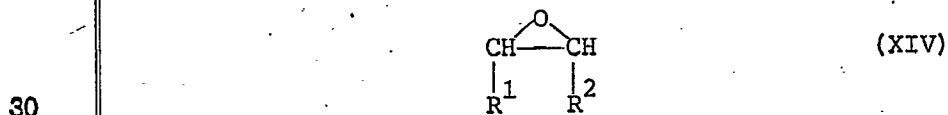
30

Los materiales de partida de fórmula (III) donde X¹ es un radical de fórmula (V), (III-b), pueden prepararse por N-alquilación de un derivado de piperidina de fórmula (III-a) con un haloalcanol de fórmula (XII), en la forma habitual, para obtener un intermediario de fórmula (XIII) y después conversión del grupo hidroxilo de este último en

1 un grupo éster reactivo como se ha descrito anteriormente.



25 Los intermediarios de fórmula (XIII), donde n es cero, también pueden obtenerse por reacción de (III-a) con un oxirano apropiadamente sustituido de fórmula:



1

Hay que observar que, cuando en la fórmula (XIV) uno de los radicales R^1 o R^2 es metilo, siendo el otro hidrógeno, se obtiene esencialmente un intermediario (XIII) donde el sustituyente metilo está situado en la posición β con respecto al nitrógeno piperidínico. Los intermediarios de fórmula (XIII) donde R^1 es fenilo y n es 0 y los métodos para su preparación también están descritos en la patente estadounidense 3.998.834.

5

10

La reacción de (XIV) con (III-a) se lleva a cabo convenientemente agitando y calentando una mezcla de las sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares; un hidrocarburo halogenado, v.g. diclorometano y triclorometano; o un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol, 2-propanol y similares; y preferiblemente en una mezcla de un hidrocarburo aromático y un alcohol inferior. La reacción puede promoverse mediante la adición de una base apropiada como, por ejemplo, un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino.

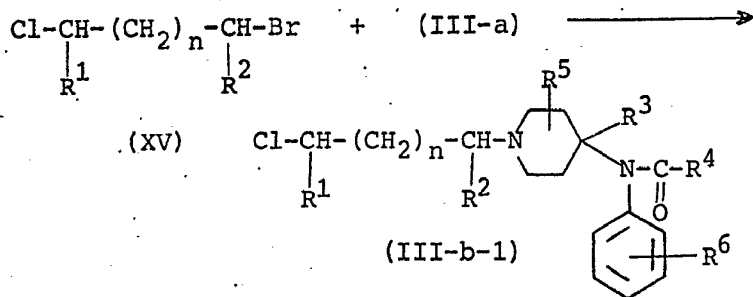
15

20

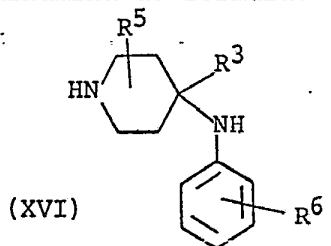
Los materiales de partida de fórmula (III-b) donde Y es cloro, (III-b-1), también pueden prepararse directamente por reacción de (III-a) con un bromo-cloroalcano de fórmula (XV), siguiendo métodos similares a los descritos aquí para la preparación de los materiales de partida (II-b-1) a partir de (II-a).

25

30



1 Los materiales de partida de fórmula (VI) pueden pre-
pararse generalmente por reacción de un éster reactivo de
fórmula (II), donde R representa un radical de fórmula (IV)
con una 4-piperidinamina de fórmula:



10 siguiendo procedimientos similares a los descritos aquí pa-
ra la preparación de los compuestos (I-a) a partir de (II)
y (III).

15 Las 4-piperidinaminas de fórmula (XVI) empleadas co-
mo materiales de partida en esta invención también pueden
prepararse siguiendo los procedimientos descritos en la
patente estadounidense 3.998.834, donde se describen espe-
cíficamente varios de estos compuestos.

20 Los materiales de partida finales de cada uno de los
procedimientos anteriores son generalmente conocidos y to-
dos ellos pueden prepararse siguiendo procedimientos cono-
cidos en este campo y descritos en la bibliografía para la
preparación de estos compuestos conocidos.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácidos farmacéuticamente aceptables presentan propieda-
des farmacológicas muy interesantes. Más especialmente, son
potentes analgésicos del tipo de morfina y como tales pueden
ser utilizados para disminuir el dolor en los animales de
sangre caliente.

30 Las propiedades analgésicas útiles de los compuestos
de fórmula (I) y de sus sales de adición de ácidos se ponen

1 claramente en evidencia por los resultados obtenidos en el ensayo de retirada de la cola de rata, descrito en *Arzneimittel-Forschung*, 13, 502 (1963) y 21, 862 (1971).

5 Los resultados de la siguiente Tabla I indican la DME, es decir, la dosis mínima efectiva al 100 %, en mg/kg, por administración intravenosa y la duración (expresada en minutos) de este efecto a la dosis indicada.

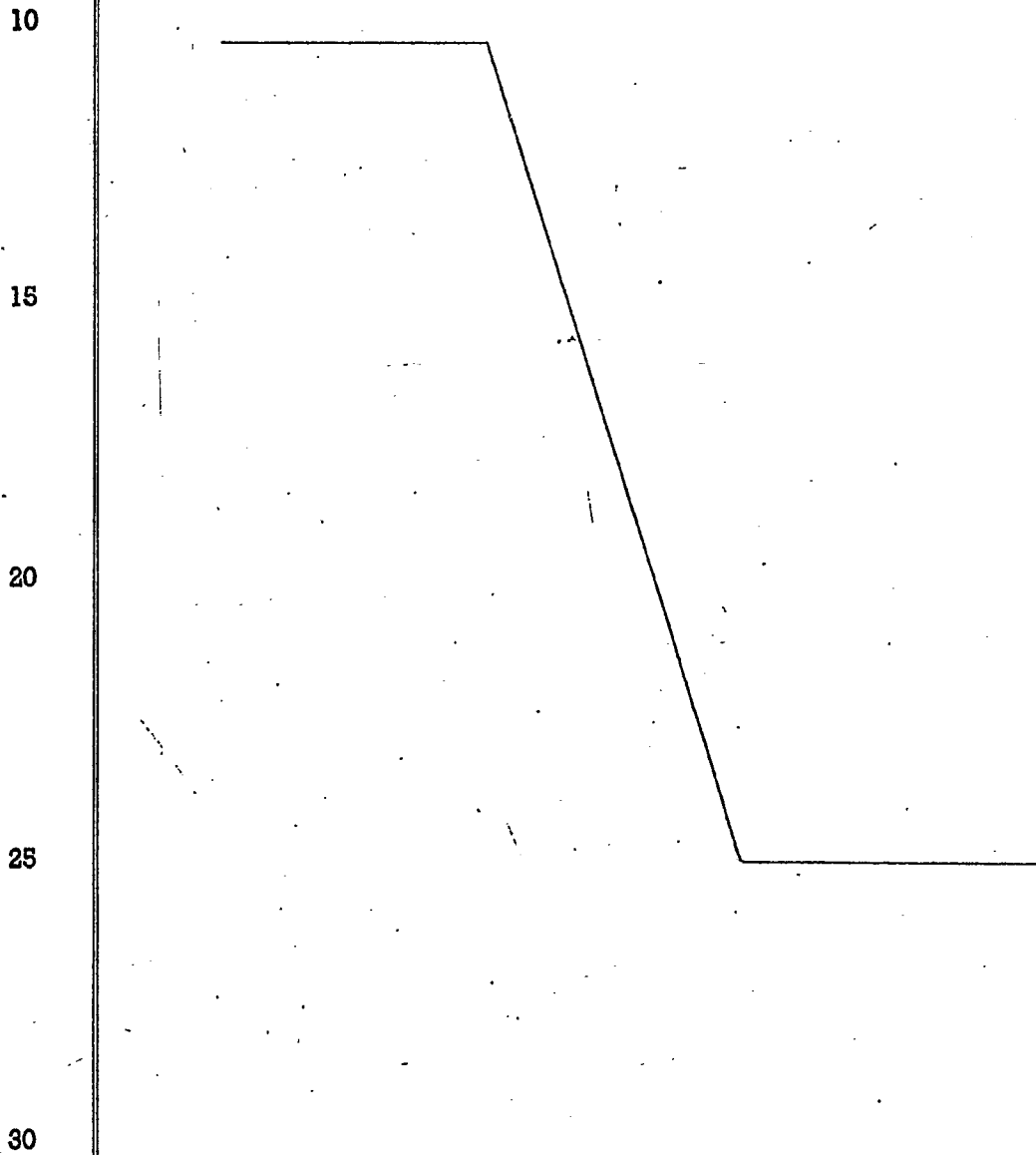
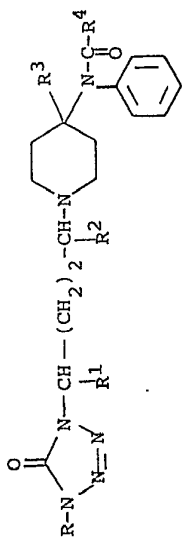
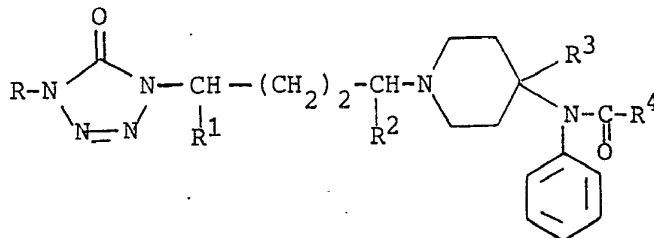


TABLA I



	R	CH-(CH ₂) _n -CH R ₁ R ₂	R ³	R ⁴	Forma básica o salina	DME en mg/kg s.c.	Duración en minutos
1	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	0,16	39
5	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	11/2 (COOH) ₂	0,16	19
	nC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	0,16	11
	iC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	2,5	41
	tC ₄ H ₉	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	2,5	18
15	nC ₅ H ₁₁	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	2,5	20
		CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	<0,63	150
20		CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	≥10	45
	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH) ₂	0,16	31
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HCl·H ₂ O	0,08	17
	iC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃ ·H ₂ O	0,63	12
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	0,16	13
25	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	10	14
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HCl·1/2H ₂ O	2,5	14

TABLE I



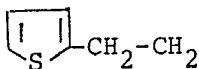

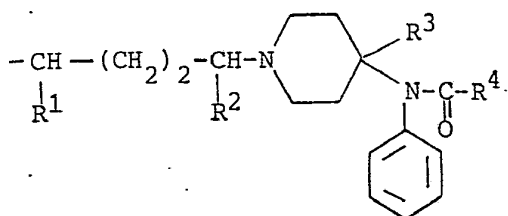
	R	$\begin{array}{c} \text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH} \\ \qquad \qquad \\ \text{R}^1 \qquad \qquad \text{R}^2 \end{array}$	R ³	R ⁴	Forma h o salir
10	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	11/2 (C
	nC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
	iC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
	tC ₄ H ₉	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
15	nC ₅ H ₁₁	CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
		CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
20		CH ₂ -CH ₂	COOCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	(COOH)
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HCl.H
	iC ₃ H ₇	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃ .
25	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃
	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃)	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃
	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	HCl.1

TABLA I



$\begin{array}{c} -\text{CH} \\ \\ \text{R} \end{array}$	R^3	R^4	Forma básica o salina	DME en mg/kg s.c.	Duración en minutos
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	0,16	39
	COOCH_3	C_2H_5	$11/2 (\text{COOH})_2$	0,16	19
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	0,16	11
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	2,5	41
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	2,5	18
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	2,5	20
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	<0,63	150
	COOCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	≥ 10	45
	CH_2OCH_3	C_2H_5	$(\text{COOH})_2$	0,16	31
	CH_2OCH_3	C_2H_5	$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,08	17
	CH_2OCH_3	C_2H_5	$\text{HNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,63	12
	CH_2OCH_3	C_2H_5	HNO_3	0,16	13
	CH_2OCH_3	C_2H_5	HNO_3	10	14
	CH_2OCH_3	C_2H_5	$\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	2,5	14

1 Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es el
representado por aquéllos donde R es un radical alquilo in-
ferior. De hecho, estos compuestos preferidos son analgésicos
muy potentes con corta duración de acción. Los analgésicos
5 con esta corta duración de acción son muy convenientes en cir-
cunstancias donde ha de eliminarse un intenso dolor agudo du-
rante un corto periodo de tiempo, por ejemplo en anestesiolo-
gía.

10 A la vista de su actividad analgésica, los compuestos
de esta invención pueden formularse en diversas formas farma-
céuticas para su administración. Para preparar las composi-
ciones farmacéuticas de esta invención, se combina en mezcla
íntima una cantidad analgésica efectiva de un compuesto par-
ticular, en forma básica o de sal de adición de ácido, como
15 ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente acepta-
ble, cuyo vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas
que dependen de la forma de preparación deseada para su admi-
nistración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientes
en forma de dosis unitarias adecuadas, preferiblemente, para
20 la administración por vía oral, rectal o por inyección paren-
teral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en
forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios
farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles,
aceites, alcoholes y similares en el caso de los preparados
25 líquidos orales como suspensiones, jarabes, elixires y solu-
ciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín,
lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y similares, en
el caso de los polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido
a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas re-
30 presentan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cu-

1 yo caso evidentemente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprende habitualmente agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para
5 favorecer la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo está constituido por una solución salina, solución glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse
10 vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Debido a su mayor solubilidad en agua sobre la forma básica correspondiente, las sales de adición de ácidos de los compuestos (I) son evidentemente más adecuadas en la preparación de las composiciones acuosas.

15 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes citadas en forma de dosis unitarias para facilidad de administración y uniformidad de posología. El término "dosis unitaria" en el sentido utilizado en la memoria y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias, que contiene
20 cada una de ellas una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de estas dosis unitarias las tabletas (incluidas las tabletas rayadas o recubiertas), cápsulas, píldoras, papelillos
25 de polvos, sellos, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de las mismas.

30 A la vista de la actividad analgésica de los compuestos de esta invención, es evidente que esta última proporciona un

1 método para prevenir o combatir el dolor en los animales de
sangre caliente, mediante la administración sistémica de una
cantidad analgésica efectiva de un compuesto de fórmula (I)
5 o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable
del mismo, en mezcla con un vehículo farmacéutico. Aunque
la cantidad de ingrediente activo a administrar puede variar
dentro de límites bastante amplios, de acuerdo con las cir-
cunstancias particulares de cada caso, se ha encontrado que
10 en general son eficaces unas dosis del orden de 0,01 mg/kg
a 1 mg/kg, administradas una o varias veces al día.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar y no
limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en
contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

15 A una mezcla agitada de 14,2 partes de isocianatoeta-
no, 29,2 partes de azida sódica y 135 partes de tetrahidro-
furano seco se añade una solución de 39 partes de cloruro
de aluminio en 225 partes de tetrahidrofurano seco. Se con-
tinúa agitando durante la noche a la temperatura de reflujo.
20 Se enfría la mezcla de reacción y se acidula con una solu-
ción de ácido clorhídrico 6N. La mezcla se evapora a seque-
dad y el producto se extrae cuatro veces con 2-propanona.
Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan.
El residuo se seca durante la noche, dando 18 partes (65 %)
25 de 1-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona.

EJEMPLO 2

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y utilizan-
do una cantidad equivalente de isocianatociclohexano y 2-iso-
cianatopropano como material de partida, respectivamente,
se obtienen:

1 1-ciclohexil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona y
5 1,4-dihidro-1-(1-metiletil)-5H-tetrazol-5-ona como residuo.

EJEMPLO 3

5 A 990 partes de tetrahydrofurano, enfriado en un
baño de hielo, se añaden poco a poco 156 partes de cloruro
de aluminio y la mezcla se agita fuertemente hasta que todo
el sólido ha pasado a solución. Esta solución se agrega rápi-
damente a una suspensión agitada de 208 partes de azida só-
dica en 225 partes de tetrahydrofurano y se continúa agitan-
do durante una hora a la temperatura de reflujo. Después de
enfriar a la temperatura ambiente, se añade gota a gota una
solución de 54 partes de cloruro de butanoílo en 225 partes
de tetrahydrofurano, a una temperatura inferior a 30°C. La
mezcla se calienta lentamente a reflujo y se continúa agitan-
do durante la noche a la temperatura de reflujo. Mientras se
enfria, se acidula la mezcla de reacción con 800 partes de
una solución de ácido clorhídrico 6N y se evapora el disol-
vente. El residuo se agita en una solución de hidrógeno-car-
bonato sódico, se añade triclorometano y se separan las ca-
pas. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico concen-
trado y se evapora el disolvente. El residuo se agita en
2-propanona. El precipitado se separa por filtración y el
filtrado se evapora, dando 32 partes de 1,4-dihidro-1-propil-
5H-tetrazol-5-ona como residuo.

EJEMPLO 4

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y empleando
una cantidad equivalente de un cloruro de acilo apropiado
como material de partida, se obtienen los siguientes com-
puestos:

20 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona como re-
25

1

residuo

1,4-dihidro-1-pentil-5H-tetrazol-5-ona

1,4-dihidro-1-(2-feniletíl)-5H-tetrazol-5-ona como residuo
sólido

5

1,4-dihidro-1-(fenilmetil)-5H-tetrazol-5-ona, p.f. 152°C y
1-ciclopropil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, p.f. 128°C .

EJEMPLO 5

10

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche,
con un separador de agua, una mezcla de 22 partes de 1-etil-
1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 45 partes de 1-bromo-2-clo-
roetano, 26 partes de carbonato sódico, 6,3 partes de yodu-
ro potásico y 240 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría
la mezcla de reacción, se añade agua y se separan las ca-
pas. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano.
Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y evapo-
ran. El residuo se purifica por cromatografía en columna
de gel de sílice, empleando triclorometano como eluyente.
Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora,
dando 28,4 partes (80 %) de 1-(2-cloroetil)-4-etil-1,4-dihí-
dro-5H-tetrazol-5-ona como residuo.

15

20

EJEMPLO 6

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y empleando
cantidades equivalentes de una 1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona
apropiada y un bromocloroalcano apropiado, respectivamente,
como materiales de partida, se obtienen las siguientes 1-(clo-
roalquil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-onas:

1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-propil-5H-tetrazol-5-ona como
residuo

30

1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-(1-metiletíl)-5H-tetrazol-5-
ona como residuo

1 1-(2-cloroetil)-4-(1,1-dimetiletil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona como residuo

1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-pentil-5H-tetrazol-5-ona como residuo

5 1-(2-cloroetil)-4-ciclohexil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona como residuo

1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-(2-feniletil)-5H-tetrazol-5-ona como residuo

10 1-(3-cloropropil)-4-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona como residuo

1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-4-(fenilmetil)-5H-tetrazol-5-ona como residuo y

1-(2-cloroetil)-4-ciclopropil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona como residuo.

15

EJEMPLO 7

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche, con un separador de agua, una mezcla de 49 partes de yodo-metano, 10,5 partes de 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 15 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 240 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 100 partes de agua y se separan las capas. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 15 partes (85 %) de 1,4-dihidro-1-(2-yodoetil)-4-metil-5H-tetrazol-5-ona como residuo.

20

25

30

EJEMPLO 8

Se agita y se calienta durante la noche a 70°C una

1 mezcla de 19,6 partes de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-
tienil)etilo, 10 partes de 1-(2-cloroetil)-1,4-dihidro-5H-
5 tetrazol-5-ona, 10 partes de carbonato sódico y 90 partes
de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción,
se añaden 100 partes de agua y el producto se extrae tres
veces con metilbenceno. Los extractos combinados se secan,
se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromato-
10 grafía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla
de triclorometano y éter de petróleo (70:30 en volumen) co-
mo eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente
se evapora, dando 15 partes (46,5 %) de 1-(2-cloroetil)-1,4-
dihidro-4-{2-(2-tienil)etil}-5H-tetrazol-5-ona como residuo.

EJEMPLO 9

15 A 4,5 partes de cloruro de sulfinilo se añade gota
a gota una mezcla de 13 partes de hidrocloreuro de N-{1-(2-
hidroxi-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fe-
nilpropanamida y 260 partes de diclorometano. Una vez com-
pletada la adición, la mezcla se agita y se calienta a re-
flujo durante algunas horas. Se enfría la mezcla de reacción
20 y se evapora el disolvente. El residuo se recoge en 2-propa-
nona. Se filtra la mezcla y el filtrado se trata con carbón
activo. Este último se separa por filtración y el filtrado
se evapora. El residuo se cristaliza en una mezcla de 2-pro-
panona y 2,2'-oxibispropano. El producto se filtra y se se-
25 ca, dando 9,2 partes (61,7 %) de monohidrocloreuro de N-{1-
(2-cloro-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fe-
nilpropanamida, p.f. 145,3°C.

EJEMPLO 10

30 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche
una mezcla de 35 partes de 2-metiloxirano, 83 partes de N-

1 {4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 25 partes de hidrógeno-carbonato sódico, 450 partes de benceno y 80 partes de metanol. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se recoge en agua. El producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidrocloreto en 2-propanol. Se filtra la sal y se cristaliza de una mezcla de 2,2'-oxibispropano y 2-propanol, dando 41,5 partes (37 %) de monohidrocloreto de N-{1-(2-hidroxiopropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida.

5
10
15
20 Se agitan 14 partes de cloruro de sulfinilo y se añade gota a gota una solución de 37 partes de monohidrocloreto de N-{1-(2-hidroxiopropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida en 360 partes de diclorometano. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante la noche a la temperatura de reflujo. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se suspende en 2-propanona. El producto se separa por filtración y se seca, dando 31,5 partes (85 %) de monohidrocloreto de N-{1-(2-cloropropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida.

EJEMPLO 11

25
30 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche, con un separador de agua, una mezcla de 1,8 partes de 1-(2-cloroetil)-4-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3,45 partes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 5 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro potásico y 240 partes de 4-metil-2-pentanona. La mezcla de reacción se vierte en agua y se separan las capas. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una

1 mezcla de triclorometano y metanol (97:3 en volumen) como
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se convierte en el hidrocloreto en
2-propanona. La sal se separa por filtración y se cristaliza
5 en 2-propanona, dando 1,5 partes (33,3 %) de monohidrato de monohidrocloreto de N-{1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 140,8°C.

EJEMPLO 12

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos como sales de adición de ácido, después de tratamiento de la base libre con un ácido apropiado:

15 monohidrato de etanodioato (2:1) de N-{1-{2-(4,5-dihidro-5-oxo-4-propil-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 103,8°C

20 monohidrato de mononitrato de N-{1-{2-{4,5-dihidro-(1-metiletíl)-5-oxo-1H-tetrazol-1-il}etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 104,5°C

etanodioato (1:1) de 1-{2-{4,5-dihidro-5-oxo-4-{2-(2-tienil)etil}-1H-tetrazol-1-il}etil}-4-((1-oxopropil)fenil-amino)-4-piperidincarboxilato de metilo, p.f. 162,9°C

25 hemihidrato de hidrocloreto de N-{1-{3-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)propil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 182°C y

30 etanodioato (1:1) de N-{1-{2-{4,5-dihidro-5-oxo-4-(fenilmetil)-1H-tetrazol-1-il}etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 166,4°C.

1

EJEMPLO 13

5

10

15

20

25

30

Se agita y se calienta a reflujó durante la noche, con un separador de agua, una mezcla de 3,6 partes de 1-(2-cloroetil)-4-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 6,4 partes de hidrocioruro de 4-{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino}-4-piperidincarioxilato de metilo, 4 partes de carbonato sódico, 0,1 partes de yoduro potásico y 240 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (97:3 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanona. La sal se filtra y se seca, dando 1,5 partes (13 %) de etanodioato de 1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-[(1-oxopropil)fenilamino]-4-piperidincarioxilato de metilo (3:2), p.f. 158,9°C.

EJEMPLO 14

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes etanodioatos.

etanodioato de 1-{2-(4,5-dihidro-5-oxo-4-propil-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-[(1-oxopropil)fenilamino]-4-piperidincarioxilato de metilo (1:1), p.f. 168,4°C

etanodioato de 1-{2-[4,5-dihidro-4-(1-metiletil)-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]etil}-4-[(1-oxopropil)fenilamino]-4-piperidincarioxilato de metilo (1:1), p.f. 184,2°C

etanodioato de 1-{2-[4-(1,1-dimetiletil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]etil}-4-[(1-oxopropil)fenilamino]-4-

- 1 piperidincarboxilato de metilo (1:1), p.f. 168,1°C
etanodioato de 1-{2-(4,5-dihidro-5-oxo-4-pentil-1H-tetra-
zol-1-il)etil}-4-((1-oxopropil) fenilamino)-4-piperidin-
carboxilato de metilo (1:1), p.f. 153,5°C
- 5 etanodioato de 1-{2-(4-ciclohexil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-te-
trazol-1-il)etil}-4-((1-oxopropil) fenilamino)-4-piperidin-
carboxilato de metilo (1:1), p.f. 173°C
etanodioato de 1-{2-{4,5-dihidro-5-oxo-4-(2-feniletíl)-1H-
tetrazol-1-il}etil}-4-((1-oxopropil) fenilamino)-4-pipe-
ridincarboxilato de metilo (3:2), p.f. 162,2°C
- 10 etanodioato de 1-{2-{4,5-dihidro-5-oxo-4-(fenilmetil)-1H-
tetrazol-1-il}etil}-4-((1-oxopropil) fenilamino)-4-pipe-
ridincarboxilato de metilo (1:1), p.f. 191,7°C
hemihidrato de etanodioato de 1-{2-(4-ciclopropil)-4,5-di-
hidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il}etil}-4-((1-oxopropil) fenil
amino)-4-piperidincarboxilato de metilo (3:2), p.f.
15 155,9°C y
etanodioato de 1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-
1-il)etil}-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxilato de me-
tilo (3:2), p.f. 172°C.

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche,
con un separador de agua, una mezcla de 2,55 partes de 1,4-
dihidro-1-(2-yodoetil)-4-metil-5H-tetrazol-5-ona, 3,45 par-
tes de N-{4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanami-
da, 2 partes de carbonato sódico, 0,2 partes de yoduro po-
tásico y 160 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la
mezcla de reacción, se añaden 100 partes de agua y se se-
paran las capas. La fase acuosa se extrae con diclorometano.
Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y

1 evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en colum-
na de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de
triclorometano y metanol (97:3 en volumen). Se recogen las
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
5 convierte en el etanodioato en 2-propanona. La sal se sepa-
ra por filtración y se cristaliza de 2-propanona, dando
2,1 partes (42 %) de etanodioato de N-{1-{2-(4,5-dihidro-
4-metil-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-(metoximetil)-4-
piperidinil}-N-fenilpropanamida (1:1), p.f. 155,9°C.

10

EJEMPLO 16

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se prepara etanodioato de 1-{2-(4,5-dihidro-4-metil-5-oxo-1H-tetra-
zol-1-il)etil}-4-{(1-oxopropil)fenilamino}-4-piperidincarbo-
xilato de metilo (1:1), p.f. 185,9°C, por reacción de 1,4-
dihidro-1-(2-yodoetil)-4-metil-5H-tetrazol-5-ona con 4-{(1-
oxopropil)fenilamino}-4-piperidincarboxilato de metilo.

EJEMPLO 17

20

25

30

Se agita y se calienta durante la noche a 70°C una mez-
cla de 3 partes de 1-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona,
9,4 partes de N-{1-(2-cloropropil)-4-(metoximetil)-4-pipe-
ridinil}-N-fenilpropanamida, 2,5 partes de carbonato sódico,
2,5 partes de N,N-dietiletanamina y 90 partes de N,N-dime-
tilformamida. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden
100 partes de agua y el producto se extrae tres veces con
metilbenceno. Los extractos combinados se secan, se filtran
y evaporan. El residuo se purifica dos veces por cromatogra-
fía en columna de gel de sílice, empleando primero una mez-
cla de triclorometano y metanol (97:3 en volumen) y después
una mezcla de acetato de etilo y etanol (99:1 en volumen)
como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora

1 el eluyente. El residuo se convierte en el hidrocloreto en
2-propanona y 2,2'-oxibispropano. La sal se separa por fil-
tración y se seca, dando 2,1 partes (18 %) de monohidroclo-
5 1-metiletil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropana-
mida, p.f. 185,4°C.

EJEMPLO 18

10 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche,
con un separador de agua; una mezcla de 1,2 partes de 1-
etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 3,9 partes de monohidro-
cloruro de N-{1-(2-cloropropil)-4-(metoximetil)-4-piperidi-
15 nil}-N-fenilpropanamida, 2 partes de carbonato sódico, 0,1
partes de yoduro potásico y 120 partes de 4-metil-2-penta-
nona. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua y
se separan las capas. La fase orgánica se seca, se filtra
y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en co-
luna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla
de triclorometano y metanol (99:1 en volumen). Se recogen
20 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo
se convierte en el nitrato en 2-propanona. La sal se separa
por filtración y se cristaliza dos veces: primero de una
mezcla de 2,2'-oxibispropano y 2-propanona y después de
2-propanona, dando 1,5 partes (30 %) de mononitrato de N-
25 {1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)-1-metil-
etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida,
p.f. 146,6°C.

EJEMPLO 19

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se prepara
mononitrato de N-{1-{2-(4,5-dihidro-5-oxo-4-fenil-1H-
tetrazol-1-il)-1-metiletil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-

1 N-fenilpropanamida, p.f. 151,2°C, por reacción de 1,4-dihidro-1-fenil-5H-tetrazol-5-ona con monohidrocloruro de N-{1-(2-cloropropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida.

5 EJEMPLO 20

Se agita y se calienta durante la noche a 70°C una mezcla de 3 partes de 1-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 8 partes de N-{1-(2-cloro-2-feniletíl)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 0,2 partes de yoduro potásico, 5 partes de carbonato sódico y 135 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se añaden 150 partes de agua, El producto se extrae tres veces con metilbenceno. Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (97:3 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en una mezcla de éter de petróleo y 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 5,7 partes (65,2) de N-{1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)-2-feniletíl}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, p.f. 125,7°C.

20 EJEMPLO 21

25 Se agita y se calienta durante la noche a 70°C una mezcla de 3 partes de 1-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, 9,4 partes de monohidrocloruro de N-{1-(2-cloropropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida, 2,5 partes de N,N-diétiletanamina, 2,5 partes de carbonato sódico y 30 90 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de

1 reacción y se añaden 100 partes de agua. El producto se
extrae tres veces con metilbenceno. Los extractos combinados
se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica dos
veces por cromatografía en columna de gel de sílice, emplean
5 do primero una mezcla de triclorometano y metanol (97:3 en
volumen) y después una mezcla de acetato de etilo y etanol
(99:1 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en
el hidrocloreto en 2-propanona y 2,2'-oxibispropano. Se fil
10 tra la sal y se seca, dando 3,9 partes (33,4 %) de monohi-
drocloruro de N-{1-[2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetra-
zol-1-il)propil]-4-(metoximetil)-4-piperidinil]-N-fenilpro-
panamida, p.f. 192,7°C.

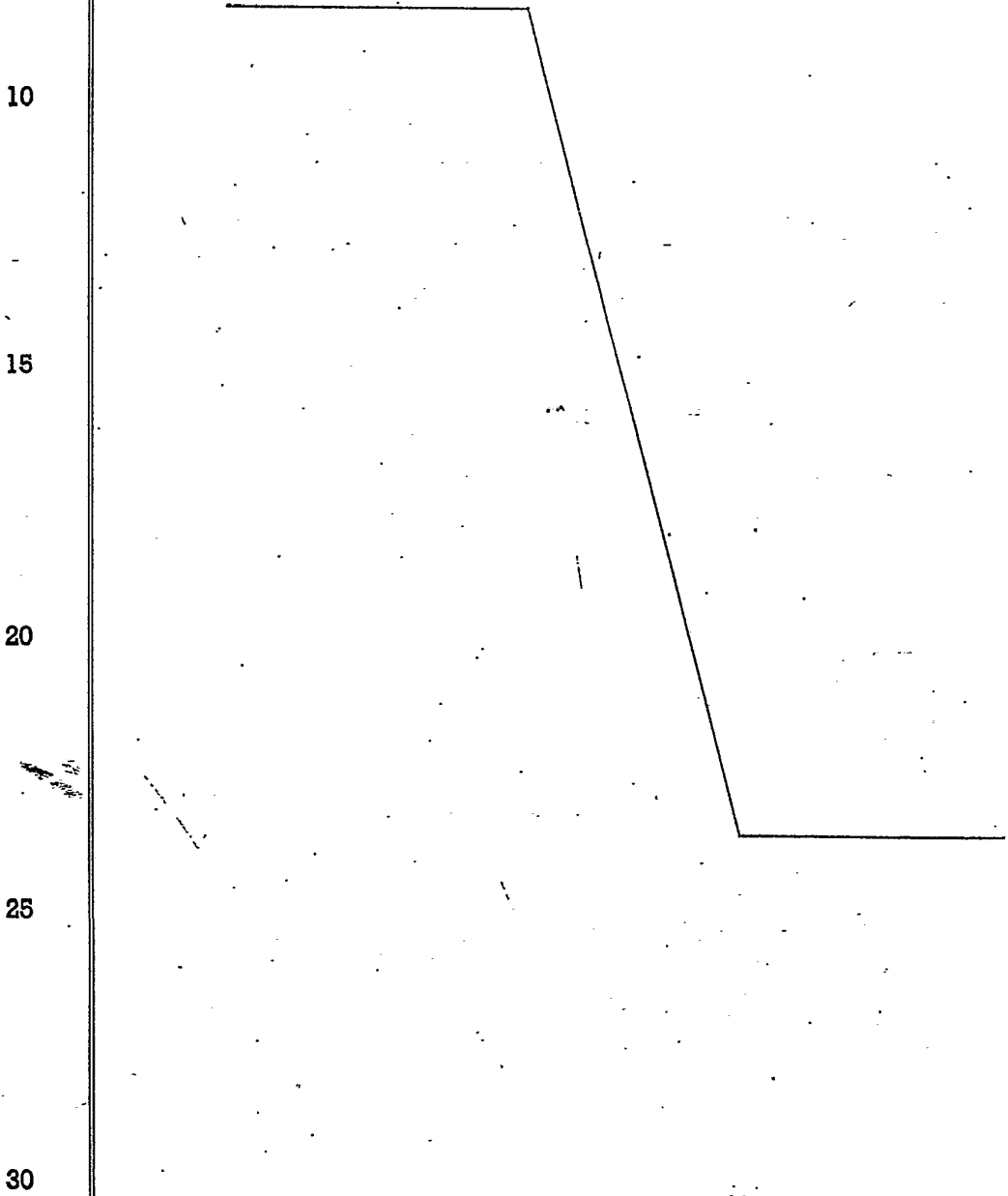
EJEMPLO 22



15 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche
una mezcla de 5,7 partes de 1-[2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-
1H-tetrazol-1-il)etil]-4-(fenilamino)-4-piperidincarboxi-
lato de metilo, 1,9 partes de cloruro de ciclopropanocarbo-
nilo, 2,7 partes de N,N-dietiletanamina y 68 partes de me-
20 tilbenceno. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 100
partes de agua y se separan las capas. La fase orgánica se
seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cro-
matografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla
de triclorometano y metanol (98:2 en volumen) como eluyen-
25 te. Se recogen las fracciones puras y se tratan con 1 parte
de ácido etanodioico. El etanodioato formado se separa por
filtración y se cristaliza en una mezcla de 2-propanona y
2,2'-oxibispropano, dando 1,5 partes (17,5 %) de etanodioa-
30 to de 4-[(ciclopropilcarbonil)fenilamino]-1-[2-(4-etil-4,5-
dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil]-4-piperidincarboxilato

1 de metilo (3:2), p.f. 181,5°C.


EJEMPLO 23

5 Siguiendo los procedimientos aquí descritos y empleando los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los siguientes compuestos de fórmula I:



	R	Z	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	O	0	H	H	COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	H	S	1	H	H	COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	H	O	0	H	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H
5		O	0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
	CH ₂ =CH-CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
	CH ₂ =CH-CH ₂	O	0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	CH≡C-CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
10	C ₂ H ₅ O-CH ₂ CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
	4-Cl-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	2-F-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	0	H	H	COOCH ₃	C ₂ H ₅	3-CH ₃	4-Cl
	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	O	0	H	H	CH ₂ OCH ₃	C ₃ H ₇	H	4-Cl
15	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	4-F
	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	O	0	H	H	COOCH ₃		3-CH ₃	3-CF ₃
	2-(tienil)etilo.	O	0	H	H	COOCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H
	2-(piridinil)etilo	O	0	H	H	COCH ₃	OC ₂ H ₅	H	4-CH ₃
20	C ₂ H ₅	S	1	H	H	COOCH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	4-OCH ₃

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


	R	Z	n	R ¹	R ²	R ³
1	H	O	0	H	H	COOCH ₃
	H	S	1	H	H	COOCH ₃
	H	O	0	H	H	CH ₂ OCH ₃
5		O	0	H	H	COOC ₂ H ₅
	CH ₂ =CH-CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅
	CH ₂ =CH-CH ₂	O	0	H	H	COCH ₃
	CH≡C-CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅
10	C ₂ H ₅ O-CH ₂ CH ₂	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅
	4-Cl-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COCH ₃
	2-F-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COCH ₃
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	0	H	H	COOCH ₃
	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	O	0	H	H	CH ₂ OCH ₃
15	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	O	0	H	H	COOC ₂ H ₅
	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	O	0	H	H	COOCH ₃
	2-(tienil)etilo	O	0	H	H	COOCH ₃
	2-(piridinil)etilo	O	0	H	H	COCH ₃
20	C ₂ H ₅	S	1	H	H	COOCH ₃

En resumen, la Patente de Invención que se solicit

25

30

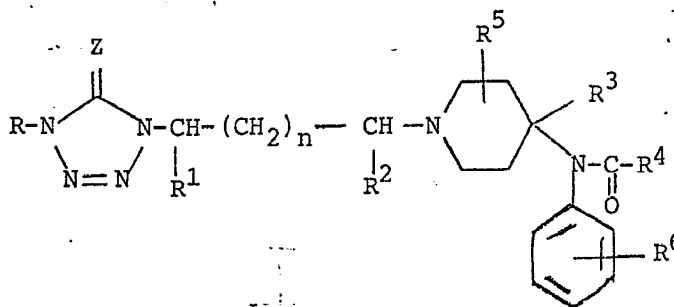
**POOR
QUALITY**

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
0	H	H	COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
1	H	H	COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H
0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H
0	H	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	3-CH ₃	4-Cl
0	H	H	COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	4-Cl
0	H	H	CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	H	4-F
0	H	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃	3-CH ₃	3-CF ₃
0	H	H	COOCH ₃		H	H
0	H	H	COOCH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H
0	H	H	COCH ₃	OC ₂ H ₅	H	4-CH ₃
1	H	H	COOCH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	4-OCH ₃

Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de N-fenil-N-(4-piperidinil)amida de fórmula:



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

R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, alquino inferior, (alquil inferior)oxi(alquilo inferior), arilo y aril(alquilo inferior);

R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y arilo;

R² es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por (alquil inferior)oxicarbonilo, (alquil inferior)oximetilo y (alquil inferior)carbonilo;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, alquilo inferior y arilmetilo;

R⁵ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

R⁶ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hi-

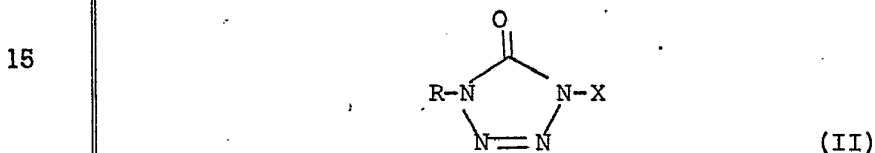
1 drógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior y trifluormetilo;

Z es un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre y

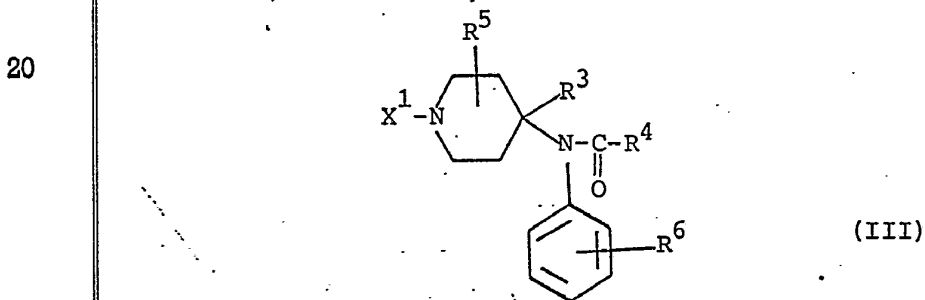
5 n es el número entero 0 o 1;

donde el grupo arilo, en el sentido utilizado en las definiciones anteriores, está seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo sustituido, tienilo y piridinilo, conteniendo el fenilo sustituido uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior y trifluormetilo; cuyo procedimiento se caracteriza por:

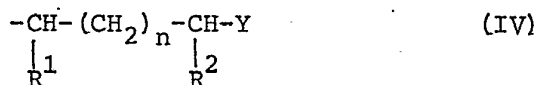
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



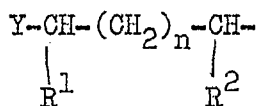
con una N-fenil-N-(4-piperidinil)amida de fórmula:



25 donde R, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente y o bien X¹ es hidrógeno y X es un radical de fórmula:



30 o bien X es hidrógeno y X¹ es un radical de fórmula:



1 y donde Y es un resto de un éster reactivo como, por ejemplo halógeno, más especialmente cloro, bromo, yodo, o un
5 grupo sulfoniloxi como, por ejemplo, metilsulfoniloxi o 4-metil-fenilsulfoniloxi, efectuándose dicha reacción, preferiblemente a temperaturas elevadas, en un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, en presencia de una base apropiada; o

10 b) si se desea, hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con un agente sulfurante apropiado con calefacción y agitación en un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, para obtener un compuesto de fórmula I donde Z es azufre;

15 c) someter a reacción de desbencilación los productos de las etapas a) y b) cuando R es fenilmetilo, para obtener un compuesto de fórmula I donde R es hidrógeno;

20 d) si se desea, preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los productos de las etapas a), b) y c) o también, si se desea, resolver las mezclas racémicas en sus formas racémicas estereoquímicamente puras.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) es 1-(2-cloroetil)-4-etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, el compuesto de fórmula (III) es N-{4-(metoximetil)-4-piredinil}-N-fenilpropanamida y el compuesto de fórmula (I) obtenido es N-{1-{2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil}-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida y sus sales de
30 adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

1 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de el compuesto de fórmula (II) es 1-(2-cloroetil)-4-metil-
1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona; el compuesto de fórmula
(III) es hidrocioruro de 4- $\left\{ \text{N-(1-oxo-propil)-N-fenilamino} \right\}$
5 -4-piperidincarboxilato de metilo y el compuesto de fórmu-
la (I) obtenido es 1- $\left\{ 2-(4,5\text{-dihidro-4-metil-5-oxo-1H-te-} \right.$
trazol-1-il)etil $\left. \right\}$ -4- $\left\{ (1\text{-oxopropil})\text{-fenilamino} \right\}$ -4-piperi-
dincarboxilato de metilo y sus sales de adición de ácidos
farmaceuticamente aceptables.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de el compuesto de la fórmula (II) es 1-(2-cloroetil)-4-
etil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, el compuesto de fórmu-
la (III) es hidrocioruro de 4- $\left\{ \text{N-(1-oxopropil)-N-fenilami-} \right.$
no) $\left. \right\}$ -4-piperidincarboxilato de metilo, y el compuesto de
15 fórmula (I) obtenido es 1- $\left\{ 2-(4\text{-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-} \right.$
tetrazol-1-il)etil $\left. \right\}$ -4- $\left\{ (1\text{-oxopropil})\text{fenilamino} \right\}$ -4-piperi-
dincarboxilato de metilo y sus sales de adición de ácido
farmaceuticamente aceptables.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el compuesto de fórmula (II) es 1-(2-cloroetil)-4-pro-
pil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona, el compuesto de fórmula
(III) es hidrocioruro de 4- $\left\{ \text{N-(1-oxopropil)-N-fenilamino} \right.$
} -4-piperidincarboxilato de metilo y el compuesto de fórmula
(I) obtenido es 1- $\left\{ 2-(4,5\text{-dihidro-5-oxo-4-propil-1H-tetra-} \right.$
25 zol-1-il)etil $\left. \right\}$ -4- $\left\{ (1\text{-oxopropil})\text{fenilamino} \right\}$ -4-piperidin-
carboxilato de metilo y sus sales de adición de ácidos far-
maceuticamente aceptables.

30 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el compuesto de fórmula (II) es 1,4-dihidro-1-(2-yodoe-
til)-4-metil-5H-tetrazol-5-ona, el compuesto de fórmula (III)

1 es N- $\left\{ 4-(\text{metoximetil})-4\text{-piperidinil} \right\}$ -N-fenilpropanamida y
el compuesto de fórmula (I) obtenido es N- $\left\{ 1-\left\{ 2-(4,5\text{-di-} \right. \right.$
hidro-4-metil-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)etil $\left. \right\} -4-(\text{metoximetil})$
-4-piperidinil $\left. \right\}$ -N-fenilpropanamida y sus sales de adición
5 de ácidos farmacéuticamente aceptables.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el compuesto de fórmula (II) es 1-etil-1,4-dihidro-5H-
tetrazol-5-ona, el compuesto de fórmula (III) es N- $\left\{ 1-(2\text{-} \right.$
cloropropil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil $\left. \right\}$ -N-fenilpropana-
10 namida, y el compuesto de fórmula (I) obtenido es N- $\left\{ 1-\left\{ \right.$
(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)-1-metiletil $\left. \right\} -$
4-(metoximetil)-4-piperidinil $\left. \right\}$ -N-fenilpropanamida y sus sa
les de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el
15 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
N-fenil-N-(4-piperidinil)amida."

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y ocho
20 páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de mayo de 1.978
BERNARDO UNGRIA

P.B.


25

30