

AÑO \_\_\_\_\_

Expediente núm. \_\_\_\_\_

240902



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN 240902

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, de nacionalidad

domiciliado en Dagenham, Essex, Inglaterra.

calle de \_\_\_\_\_ núm. \_\_\_\_\_

por:

Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos<sup>®</sup>.

Nº 6902

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.



240902

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos".

=====

*Solicitante:* MAY & BAKER LIMITED, entidad inglesa, residente en Dagenham, Essex, Inglaterra.

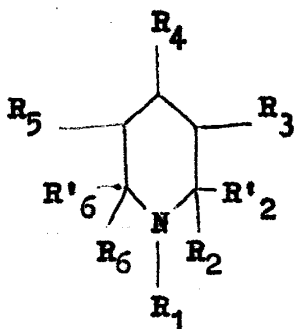
=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos, a saber, las piperidinas sustituidas representadas por la fórmula general plana siguiente:



240902

I



5. en la que R<sub>1</sub> representa un radical alcohilo inferior o un radical aralcohilo, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub> representan cada uno un radical alcohilo inferior, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior y R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior o un radical aralcohilo, así como sus sales de adición con ácidos y sus sales cuaternarias. Por "radical alcohilo inferior" es preciso entender un radical alcohilo que no contenga más de cuatro átomos de carbono.

10. Los compuestos según la presente invención presentan una actividad ganglioplégica importante y tienen, debido a este hecho, propiedades que les hacen extremadamente interesantes para el tratamiento de la hipertensión.

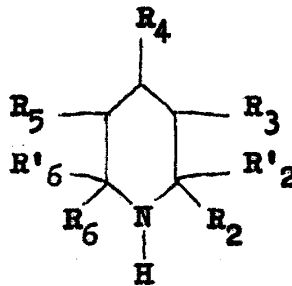
15. Los compuestos preferentes de la invención son aquellos para los cuales en la fórmula general precedente, R<sub>1</sub> representa un radical metilo, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R'<sub>6</sub> representan radicales metilo o etilo, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan átomos de hidrógeno o radicales metilo y R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior; en particular, se puede citar la pentametil-1,2,2,6,6, piperidina, la hexametil-1,2,2,4,6,6 piperidina y la etil-4



240902

pentametil-1,2,2,6,6 piperidina, así como sus sales. Entre estos compuestos, es la pentametil-1,2,2,6,6 piperidina y sus sales de adición con los ácidos los que son más activos para el tratamiento de la hipertensión.

5. Según un modo de ejecución del presente invento, estos nuevos compuestos pueden prepararse mediante tratamiento de un compuestos de la fórmula general plana siguiente:



II

10. en la que los diferentes símbolos tienen los significados anteriormente indicados, por métodos conocidos de alquilación o de aralcohilación capaces de transformar el radical amina secundario  $>NH$  en el radical  $>NR_1$  en el que  $R_1$  tiene la significación anteriormente dada. Tales métodos comprenden:

15. a) el empleo de un agente de alquilación tal como un éster reactivo (yoduro de metilo o para-tolueno sulfonato de metilo) en presencia de un agente de condensación.
20. b) cuando  $R_1$  representa un radical metilo la reacción con ácido fórmico y formaldehído.
- c) cuando  $R_1$  representa un radical metilo la



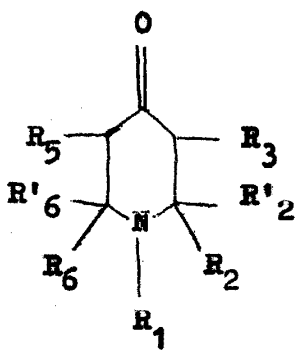
240902

5. conversión del radical  $>NH$  en el radical  $>NCHO$  o el radical  $>NCOOC_2H_5$  por métodos conocidos, después la conversión de los radicales  $>NCHO$  ó  $>NCOOC_2H_5$  en el radical  $>NCH_3$  por métodos conocidos, por ejemplo el tratamiento con hidruro de litio-aluminio en un disolvente conveniente.

10. d) cuando  $R_1$  representa un radical alcohilo (que no sea metilo) o aralcohilo la conversión del radical  $>NH$  en el radical  $>NCOOR$  en el que  $R$  es tal que  $-CH_2R$  es idéntico a  $R_1$ , por métodos conocidos, después conversión del radical intermedio  $>NCOOR$  en radical  $>NCH_2R$  por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general plana

15.



III

20. en la que los diferentes símbolos tienen la significación indicada anteriormente, por métodos conocidos para la reducción del radical carbonilo  $>C=O$  de la piperidina en el radical metileno  $\geq CH_2$  sin que haya abertura del ciclo. Por ejemplo la reducción puede efectuarse con ayuda de la hidracina y de un hidróxido de un metal alcalino en un alcohol con punto de ebullición elevado

240902

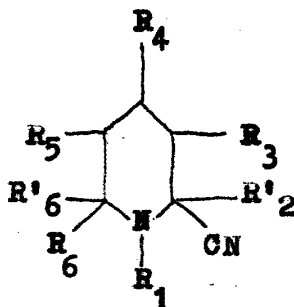


o per transformación previa del radical carbonilo en el radical tiocetal, después tratamiento de este último con un catalizador de hidrogenación, tal como el níquel Raney para reducir el radical tiocetal en un radical metileno. De preferencia, la reducción se efectúa con el hidrato de hidracina y el hidróxido de potasio en el dietileno glicol.

5.

Los nuevos compuestos de fórmula I pueden también prepararse según otro modo de ejecución del invento a partir de los compuestos de la fórmula general plana:

10.

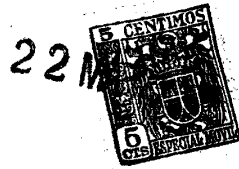


IV

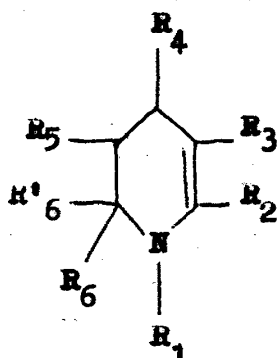
15. en la que los diferentes símbolos tienen los valores antes indicados, por métodos conocidos, para efectuar la reducción de una doble unión etilénica, por ejemplo, por hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como el níquel Raney o un metal noble o un catalizador a base de una sal de metal noble.

20.

Los nuevos compuestos de la fórmula I, en la fórmula de los cuales,  $R'_2 = CH_3$  pueden también prepararse, según otro modo de ejecución del invento, a partir de los compuestos de la fórmula



240902

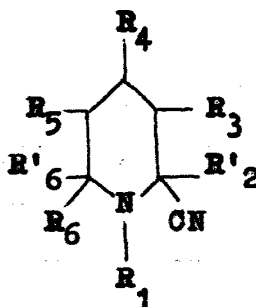


V

5. en la que los diferentes símbolos tienen los significados antes indicados, por los métodos conocidos para ejecutar la fijación de un radical metilo sobre un átomo de carbono etilénico activado por un radical amino terciario adyacente, por ejemplo, por reacción de una sal conveniente de un
10. compuesto de fórmula V con yoduro de metilo-magnesio en el seno de un disolvente conveniente.

Los nuevos compuestos de la fórmula I en la fórmula de los cuales  $R_2 = CH_3$  pueden también prepararse, según otro modo de ejecución del invento a partir de

15. compuestos de fórmula



VI

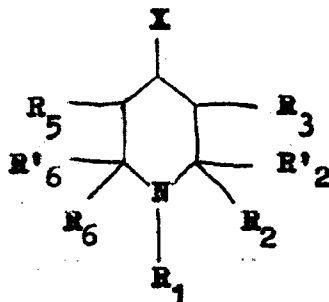
20. en la que los diferentes símbolos tienen las significaciones anteriormente indicadas, por los métodos conocidos para realizar el reemplazamiento de un radical ciano-CN por un



radical metilo  $-CH_3$ , por ejemplo, por reacción del derivado ciano con el yoduro de metilo-magnesio en un disolvente conveniente.

5. Los compuestos de fórmula VI se preparan a su vez por aplicación de métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de una sal conveniente de un compuesto de fórmula V con un cianuro alcalino en un disolvente conveniente.

10. Los nuevos compuestos de fórmula I en la fórmula de los cuales  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno pueden, por último, prepararse, según un último modo de ejecución del invención, a partir de los compuestos de la fórmula general



VII

15. en la que X representa un átomo de halógeno y los otros símbolos tienen los significados anteriormente expresados, por métodos conocidos para realizar el reemplazamiento de un átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno, por ejemplo, por reacción con el cinc y el ácido acético.
20. Por "métodos conocidos" debe entenderse todo método previamente utilizado e descrito en la literatura química.



240902

- Cuando se las utiliza en terapéutica, las bases de fórmula I se emplean en forma de sales de adición con los ácidos o de sales cuaternarias, siendo los aniones o los radicales de las referidas sales relativamente inofensivos con respecto al organismo animal en las dosis terapéuticas de sales utilizadas, de modo que las propiedades fisiológicas de la base no son perjudiciales por efectos secundarios del anión. Como ejemplos de tales sales se pueden citar los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, metanosulfonatos, y etanodisulfonatos. Actualmente las sales preferibles son el tartrato ácido y el clorhidrato. Las sales de adición con los ácidos y las sales cuaternarias pueden prepararse por métodos conocidos.

La invención se ilustra, pero no se limita, en los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1.

- Se añaden, por debajo de 30°, 30 g. de tetrametil-2,2,6,6 piperidina preparados por el método de Leonard et Nommensen (J.A.C.S.(1949) 71, 2810) a 25,2 g. de ácido fórmico a 90%. Se calienta la mezcla a 67 - 70° C. y se añaden 22,6 g. de formaldehído al 40%. Se calienta la mezcla a 95 - 100° durante 17 horas 1/2 más. Se añaden 145 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N y se evapora la solución en vacío. Se recristaliza el residuo sólido en la metil-etilcetona y se obtienen 26,4 g. de clorhidrato de pentametil-1,2,2,6,6 piperidina que funde a 249 - 253° (desc.).
- Per tratamiento del clorhidrato antedicho con

22 MAR



240902

hidróxido de sodio acuoso se obtiene la pentametil-1,2,2,6,6-piperidina en forma de un aceite incoloro que hierve a 55 - 56° a 7 mm.

EJEMPLO 2.

5. 692 g. de pentametil-1,2,2,6,6 piperidina preparados como en el ejemplo 1, se disuelven en una solución de 670 g. de ácido d. tártrico en 3,15 l. de agua. Se concentra la solución en vacío y se obtienen 1361 g. de un sólido blanco. Se disuelve este sólido en 8,15 l. de etanol puro hirviendo, se filtra y se deja refrigerar: se obtienen 1242 g. de tartrato ácido de pentametil-1,2,2,6,6 piperidina que funde a 162,5 - 165° en forma de prismas incoloros.

EJEMPLO 3.

15. Se hacen reaccionar 100 g. de forono con metilamina (Orthner, Ann, 156, 251) y se añade la pentametil-1,2,2,6,6 piperidona-4 bruta no destilada obtenida a 152 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidracina a 600 g/l y 600 cm<sup>3</sup> de dietileno glicol. Se añaden 102 g. de hidróxido de potasio y se calienta la solución a reflujo a 120 - 125° (temperatura interna) durante 21 horas. Se deja destilar entonces la solución, alcanzando la temperatura interna 220°. Se satura el destilado acuoso con hidróxido de potasio sólido y el aceite que precipita se extrae con éter y se seca en sulfato de sodio. La solución etérea secada se filtra, es concentrada en vacío, y el residuo destilado: se obtienen 26,5 g. de pentametil-1,2,2,6,6 piperidina en forma de un aceite incoloro, que hierve a 55 - 56° en 7 mm. n<sub>D</sub> 21,5 = 1,462.



240902

EJEMPLO 4.

5. Se reducen 7,6 g. de pentametil-1,2,2,6,6, tetrahidro-1,2,3,6 piridina en etanol, per hidrógeno en presencia de níquel Raney a 97° y bajo presión de 5 kg/cm<sup>2</sup> durante 4 horas 1/2. Se filtra el producto de reducción, se concentra en vacío y se destila: se obtiene la penta- metil-1,2,2,6,6 piperidina en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 5.

10. Se calientan a reflujo durante una hora con anhídrido acético 30 g. de tetrametil-2,2,6,6 piperidina preparados por el método Leonard et Nommensen (J.A.C.S. (1949) 71, 2810). La solución enfriada se vierte en hielo (1 litro) y se la deja reposar. La mezcla resultante se extrae con éter. La capa etérea se neutraliza con 15. carbonato de potasio anhidro, se filtra y se seca en sulfato de magnesio. La solución etérea se filtra y se concentra en vacío y se obtienen 45,6 g. de un aceite amarillo. Este último se destila en vacío y se obtiene el 20. acetyl-1 tetrametil-2,2,6,6, piperidina en forma de un aceite amarillo, que hierve a 115 - 117° a 0,1 mm.

Una muestra de 15,4 g. del derivado acetilado preparado antedicho, en solución en éter, se añade en 80 minutos a una suspensión calentada a reflujo de 15,9 g. de hidruro de litio-aluminio en 350 cm<sup>3</sup> de éter. La suspen- 25. sión se agitó y se calentó a reflujo durante 5 horas más. La suspensión enfriada se trató después con precaución con 14,9 cm<sup>3</sup> de agua, después con 14,9 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sodio a 15% y finalmente con 33,8 cm<sup>3</sup> de agua. La solución se filtró y el sólido se extrajo varias veces con éter. Los 30. extractes etéreos reunidos se extrajeron con ácido clorhí-



240902

5. drico 2N. Los extractos ácidos se alcalinizan fuertemente con hidróxido de sodio a 50% y la base precipitada se extrajo con éter. Los extractos etéreos se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío, se obtiene un residuo que pesa 12,3 g. Este residuo se fracciona en vacío y se obtiene 1,87 g. de etil-1 tetrametil-2,2,6,6 piperidina que hierve a 88 - 88,5° a 13 mm.

EJEMPLO 6.

10. Operando como se ha descrito en el ejemplo 5 se reducen 22,2 g. de benzilo-1 tetrametil-2,2,6,6 piperidina preparados por el método Leonard et Nemmsen (loc.cit.) y se obtienen 8,5 g. de benzilo-tetrametil-2,2,6,6, piperidina que hierve a 152-155° a 10 mm;  $n_{19} = 1,5159$ .

15. EJEMPLO 7.

20. Se reducen 4,7 g. de etil-4 pentametil-1,2,2,6,6 tetrahydro-1,2,3,6 piridina en 100 cm<sup>3</sup> de metanol per hidrógeno en presencia de níquel Raney a presión de 33 kg/cm<sup>2</sup> y a 124° durante 3 horas de modo que se obtenga 1,9 g. de etil-4 pentametil-1,2,2,6,6, piperidina que hierve a 79 - 80° a 8 mm.

25. El etil-4 pentametil-1, 2, 2, 6, 6, tetrahydro-1,2,3,6 piridina de partida se prepara como sigue: se disuelven 18 g. de etil-4 tetrametil-2,2,6,6, piperidina-el-4 (Clarke et Francis, Ber. 45,2060) en 90 cm<sup>3</sup> de formaldehido en solución acuosa a 400 g/l g se calienta la solución a 95 - 100° durante 20 horas. La solución enfriada se acidifica fuertemente con ayuda de ácido clorhídrico concentrado (16,7 cm<sup>3</sup>) y se la concentra en vacío al baño de vapor. El residuo se disuelve en agua y

30.

1958 22 MAR. 1958

240902

se hace muy alcalino y la base que se precipita se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran en vacío para formar 17,6 g. de un sólido blanco que funde a 66,5 - 70°. Este sólido blanco se recristaliza en éter de petróleo (40-60°) y se obtienen 13,5 g. de etil-4 pentametil-1,2,2,6,6, piperidina-cl-4 que funde a 70 - 72° 5.

5. 15,4 g. de etil-4 pentametil-1,2,2,6,6, piperidina-cl-4 se disuelven en 150 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico a 500 g/l y se calienta la solución a reflujo durante 4 horas. La solución enfriada se alcaliniza con hidróxido de sodio a 100 g/l y la base precipitada se extrae con éter. El extracto etéreo se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. Se obtienen así 8 g. de un aceite castaño. Este aceite después de destilación da 15. 3,4 g. de etil-4 pentametil-1,2,2,6,6 tetrahidro-1,2,3,6 piridina que hierve a 76 - 80° a 7 mm.

EJEMPLO 8.

Como se ha descrito en el ejemplo 7, se reducen 20. 3,3 g. de hexametil-1,2,2,4,6,6, tetrahidro-1,2,3,6 piridina y se obtiene 1,4 g. de hexametil-1,2,2,4,6,6 piperidina en forma de un aceite incoloro que hierve a 61 - 62° a 7 mm.

El hexametil-1,2,2,4,6,6, tetrahidro-1,2,3,6 piridina de partida se prepara a partir de pentametil-2,2,4,6,6 piperidina-cl-4 por metilación y deshidratación de la 25. hexametil-1,2,2,4,6,6 piperidina-cl-4 de un modo similar al descrito en el ejemplo 3 para la preparación de la etil-4 pentametil-1,2,2,6,6 tetrahidro-1,2,3,6 piridina.

EJEMPLO 9.

30. Se añaden 7 g. de dietil-2,6 trimetil-2,3,6

240902

- piperidina a temperatura inferior a 30° a 4,15 g. de ácido fórmico a 90 %: La mezcla se calienta a 65 - 70° después se añaden 4,1 cm<sup>3</sup> de formaldehído a 40%. La solución se calienta a 95 - 100° durante 17 horas más. Se añaden
5. 26,5 g. de ácido clorhídrico 2N y se concentra la solución en vacío. Se disuelve el residuo en 25 cm<sup>3</sup> de agua y se alcaliniza en gran medida la solución con hidróxido de sodio a 50%. La base precipitada se extrae con éter. La solución etérea se seca en sulfato de magnesio, se filtra
10. y se concentra en vacío. El residuo se destila para dar finalmente 6,2 g. de dietil-2,6 tetrametil-1,2,3,6 piperidina que hierve a 130 - 133° a 26 mm;  $n_{29,5} = 1,4717$ .
- La dietil-2,6 trimetil-2,3,6 piperidina
15. de partida se prepara como sigue: se añaden sucesivamente 16,3 g. de dietil-2,6 trimetil-2,3,6 piperidona-4 (Traube, Ber. 41, 778, 1908) y 17,3 cm<sup>3</sup> de una solución de hidrato de hidracina a 600 g/l a una mezcla de 85 cm<sup>3</sup> de dietileno glicol y de 11,63 g. de hidróxido de potasio en placas y se calienta la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se
20. comienza a destilar lentamente y se continúa durante 4 horas, alcanzando la temperatura interna de 240°. El residuo se destila al vapor hasta que el destilado no sea básico. Los destilados combinados se acidifican con ácido acético, se extrae con éter y después se alcalinizan. La extracción
25. y la eliminación del disolvente dan un aceite que, después de destilación fraccionada, permite obtener 6,75 g. de dietil-2,6 trimetil-2,3,6 piperidina en forma de un líquido amarillo que hierve a 105 - 115° a 20 mm.

EJEMPLO 10.

30. 12,8 g. de pentametil-1,2,6,6 piperidina



240902

- en 25 cm<sup>3</sup> de metanol se ponen en reacción con 15 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, en tubo cerrado, a 100°, durante 15 horas. El producto bruto (24,6 g.) obtenido se recristaliza en etanol y se obtiene el yoduro de hexametil-1,1,2,2,6,6, piperidinio que funde a 210 - 211° en forma de cristales de color crema.
- 5.

EJEMPLO 11.

- Se disuelven 151,88 g. de yoduro de hexametil-1,1,2,2,6,6, piperidinio en una solución de 38,3 g. de ácido d. tártrico en 2,5 litros de agua. La solución se añade con agitación a una solución de 92,9 g. de tartrato de plata en 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada. La suspensión resultante se filtra y el filtrado es concentrado en vacío hasta un reducido volumen. El concentrado se trata a reflujo con 500 cm<sup>3</sup> de acetona durante una hora. El sólido blanco (131,5 g) que se precipita, se filtra de la solución enfriada, se seca y se recristaliza en etanol; se obtienen 91 g. de tartrato ácido de hexametil-1,1,2,2,6,6 piperidinio en forma de un sólido/blanco que funde a 171-172°.
- 10.
- 15.

- Se deja el tartrato ácido de hexametil-1,1,2,2,6,6 piperidinio en una atmósfera en la que la humedad relativa es igual a 66% y se obtiene así el tartrato sesquihidratado de hexametil-1,1,2,2,6,6 piperidinio que funde a 172-174,5°.
- 20.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como por la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud
- 25.
- 30.

22 M

240902



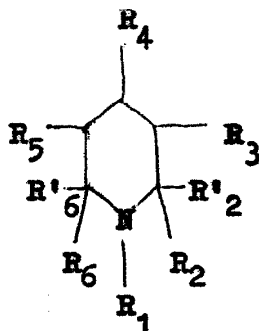
de patente presentada en Inglaterra con fecha 22 de marzo 1957, nº 9573/57, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y per lo que se solicita Patente de Invención por 20 años

5.

en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos, o sea piperidinas sustituidas de la fórmula general plana

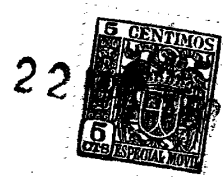
10.



15.

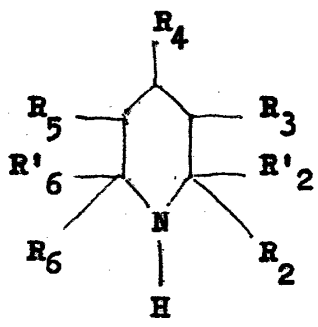
en la que R<sub>1</sub> representa un radical alcohilo inferior o un radical aralcohilo, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub> representan cada uno un radical alcohilo inferior, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior y R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior o un radical aralcohilo que comprende la alcohilación de un compuesto de la fórmula general plana

20.



22

240902



5.

en la que los diferentes símbolos tienen los significados anteriormente expresados por métodos conocidos de alcoholación y de aralcoholación que permiten transformar el radical amine secundario  $>NH$  en el radical  $>NR_1$ .

10.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque la alcoholación se efectúa con un éster reactivo que contiene el radical R<sub>1</sub>.

15.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizándose porque la alcoholación se efectúa con el yoduro de metilo o el paratolueno sulfonato de metilo en presencia de un agente de condensación.

20.

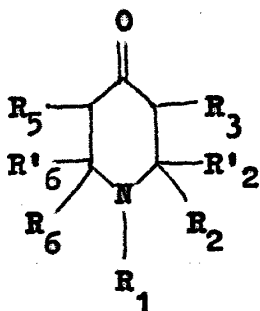
4<sup>a</sup>.- Procedimiento según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque la alcoholación se efectúa con ácido fórmico y formaldehído.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de piperidinas sustituidas que responden a la fórmula general plana definida en la reivindicación 1<sup>a</sup> (siendo R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno) que tiene la reducción de un compuesto de la fórmula general plana



22

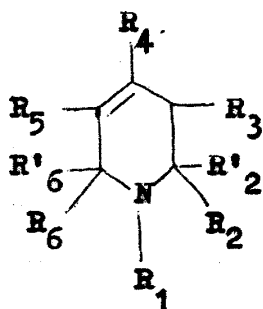
240902



5. en la que los diferentes símbolos tienen las significaciones anteriormente indicadas en la reivindicación 1ª, por los métodos conocidos para reducir el radical carbonilo  $>C=O$  de la piperidona en el radical metileno  $>CH_2$ :

10. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizándose porque la reducción se efectúa por el hidrato de hidracina y el hidróxido de potasio en dietileno glicol.

15. 7ª.- Procedimiento para la preparación de piperidinas sustituidas que responde a la fórmula general plana definida en la reivindicación 1ª, que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general plana



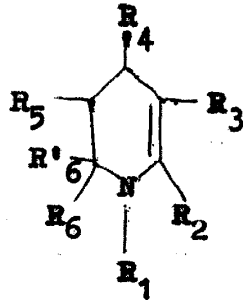
20. en la que los diferentes símbolos tienen los significados dados en la reivindicación 1ª, por métodos conocidos para la reducción de una doble unión etilénica.

25. 8ª.- Procedimiento según reivindicación 7ª, caracterizándose porque la reducción se efectúa por el hidrógeno en presencia de un catalizador al Níquel Raney.



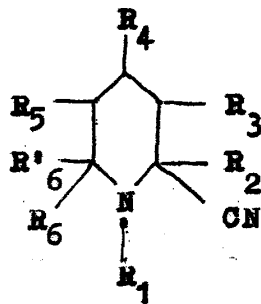
240902

5. 9.º.- Procedimiento para la preparación de piperidinas sustituidas que responde a la fórmula general plana definida en la reivindicación 1ª, (y para las cuales R'₂ es un radical metilo) que lleva la fijación de un radical metilo en un compuesto de fórmula



10. en la que los diferentes símbolos tienen los significados expuestos en la reivindicación 1ª, por métodos conocidos, para fijar un radical metilo sobre un átomo de carbono etilénico activado por un radical amino terciario adyacente.

15. 10.º.- Procedimiento para la preparación de piperidinas sustituidas que responden a la fórmula general plana definida en la reivindicación 1, (y para las cuales R'₂ es un radical metilo) a partir de un compuesto de la fórmula general plana



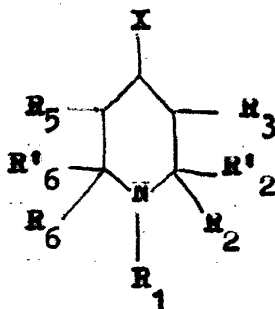
20.

240902



en la que los diferentes símbolos tienen los significados expuestos en la reivindicación 1ª, que comprende la transformación del radical ciano en un radical metilo por métodos conocidos.

5. 11ª.- Procedimiento para la preparación de piperidinas sustituidas que responde a la fórmula general definida en la reivindicación 1ª, (para las cuales  $R_4$  es un átomo de halógeno) a partir de un compuesto de la fórmula general plana



10. en la que X representa un átomo de halógeno y los otros símbolos tienen los significados dados en la reivindicación 1ª, que comprende el reemplazado del átomo de halógeno por un átomo de hidrógeno por métodos conocidos.

15. 12ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 MAR. 1958  
MAY & BAKER LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.