

287037



Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 256.774, concedida el 15 de octubre de 1.960, por "Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas sustituidas"

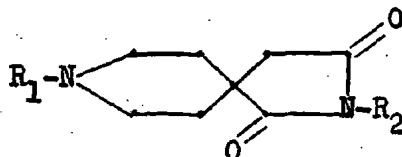
Solicitante: -----
ESANDOZ, A.G., entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de succinimidas.

En la patente nº 256 774 se describen y reivindican succinimidas de la fórmula siguiente:

287037

-2-



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo bencilo o un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono inclusive y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono inclusive.

5.

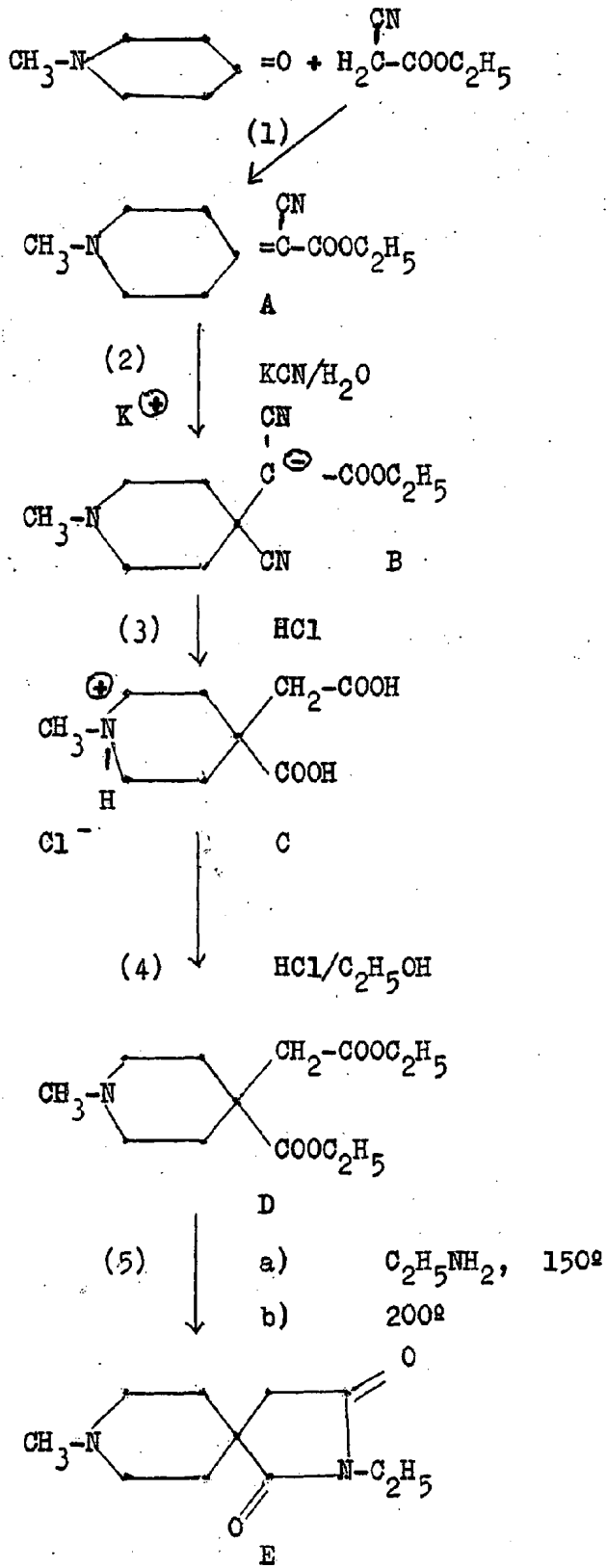
Estos compuestos previamente descritos son intermedios para la síntesis de productos farmacéuticos o poseen por sí mismos propiedades farmacodinámicas; por ejemplo, los derivados alquílicos

10.

disubstituidos tienen, inter alia, una extensa acción parasimpaticomimética. El esquema que sigue ilustra la producción de 2-etil-8-metil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona (es decir espiro-(1-metil-piperidil-4)-N-etil-succinimida):

287037

-3-



287037

-4-



- Especialmente cuando se trabajaba en escala industrial, este procedimiento se hacía difícil debido a que el producto de condensación A no podía ser obtenido en su forma pura. En las etapas subsiguientes de la reacción se encontraba la presencia de material inicial no convertido así como productos laterales y de descomposición que se formaban durante la condensación y la subsiguiente destilación que se requería. Además, el rendimiento durante esta destilación no era satisfactorio, por ejemplo 70% al usar 1 molécula-gramo (113 g) de ambos reactantes, ya que un ligero exceso de calentamiento conduce a considerable descomposición o polimerización: esta característica era particularmente pronunciada cuando se usaban grandes cantidades. Por lo tanto, no era posible calcular con precisión la cantidad de cianuro de álcali necesaria para la adición de ácido cianhídrico (2), de modo que se producía una peligrosa formación de grandes cantidades de ácido cianhídrico libre. Además, algunas veces se formaban productos laterales, por ejemplo por la interacción de cualquier piperidona y ácido cianhídrico presente, los que no podían separarse del producto B. La hidrólisis y descarboxilación (3) del producto de adición con ácido clorhídrico concentrado conducían invariablemente a una mezcla que era tan impura que no podía ser cristalizada. Además, se obtenía un jarabe viscoso y antes de que se pudiese llevar a cabo la esterificación, debía efectuarse un secado minucioso; esta operación era naturalmente muy laboriosa y moles-
5.
10.
15.
20.
25.
30.

287037

-5-



ta, especialmente cuando se trataba de grandes cantidades. La suma total de estas dificultades técnicas daba por resultado un rendimiento no satisfactorio del producto final E, después de las 5 etapas de reacción necesarias, siendo el rendimiento promedio 35%.

5. Se ha encontrado ahora, de acuerdo con este invento, que las dificultades arriba citadas pueden evitarse o reducirse al mínimo por medio de
10. la etapa de adición de los elementos de ácido cianhídrico (2) a una sal de adición ácida, por ejemplo el hidrocioruro, del producto de condensación A, en vez de la base libre A. Por ejemplo, puede simplificarse el trabajado de la mezcla de reacción por medio del uso del hidrocioruro, ya que la introducción
15. directa de cloruro de hidrógeno seco permite que se obtenga el hidrocioruro del producto de condensación en estado cristalino y con un alto grado de pureza, siendo el rendimiento 91 - 95%, basado en el uso de l-metil-4-piperidona como material inicial.
20. La adición de los elementos de ácido cianhídrico (2) se realiza con el hidrocioruro tan fácilmente como con la base libre, pero en contraste con el procedimiento antiguo, se obtiene la base libre (un aceite viscoso) en vez de la sal de metal álcali del producto de adición B. Al reaccionar el hidrocioruro del derivado piperidilidénico A con un cianuro de metal álcali se forma un cloruro de metal álcali, el que puede ser separado de la mezcla de reacción por fil-
25. tración, aunque esto no es indispensable.
- 30.

287037

15 ABR



-6-

- Se ha encontrado ahora que en la última etapa (cierre del anillo) se obtiene un producto final E por calentamiento de la sal di-etil-amónica del ácido dicarboxílico C, similar al obtenido por calentamiento del diéster D correspondiente. Así, puede omitirse completamente la etapa de esterificación (4), el secado preliminar necesario y la destilación en alto vacío del éster y de este modo se acelera el procedimiento por la eliminación de una etapa particularmente laboriosa e ineconómica. Después de la saponificación y descarboxilación (3), se convierte el hidrocloruro del ácido dicarboxílico C bruto como tal (en vez de usar el éster) en la sal dietil-amónica, la que se somete al cierre de anillo por calentamiento hasta una temperatura elevada, por ejemplo 180-200°C, sin ser aislada. No es necesario usar un recipiente a presión, ya que la reacción con solución acuosa de etilamina puede llevarse a cabo a presión atmosférica. De este modo puede llevarse a cabo este procedimiento en una sola etapa, sin aislamiento o purificación de productos intermedios que exijan mucho tiempo. El rendimiento del producto final E (basado en la cantidad de l-metil-4-piperidona usada como material inicial) en promedio, puede ser tan alto como el 70%, rendimiento que es el doble de aquél obtenido en el procedimiento antiguo.

Los nuevos aspectos arriba delineados dan por resultado un considerable ahorro de tiempo y trabajo, pudiéndose omitir una etapa en la síntesis total de las succinimidas y aumentándose considerable-

287037
287037

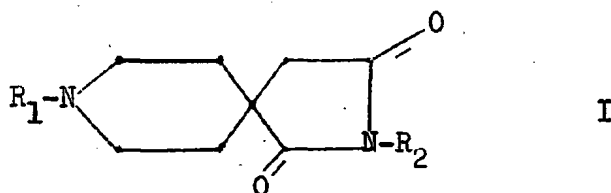


-7-

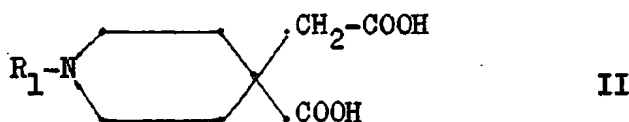
mente el rendimiento del producto final.

5. Aunque el procedimiento de este invento ha sido descrito con respecto a compuestos de la fórmula I, en la que R_1 y $R_2 = H$ o alquilo (C_1-C_6), puede aplicarse en general a la producción de todas las succinimidias de fórmula I, en la que R_2 denota hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo o aralquilo.

10. De lo que antecede puede verse que la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de succinimidias de fórmula I,



15. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo o aralquilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido dicarboxílico de fórmula II,



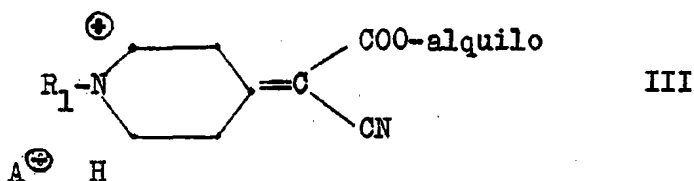
20. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo, con un compuesto de fórmula R_2-NH_2 , en la que R_2 tiene el significado

287037



-8-

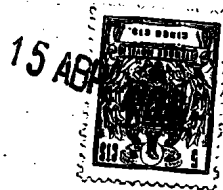
- arriba indicado, se calienta la sal diamónica resultante hasta por lo menos 150°C, se somete la succinimida resultante, cuando R₁ significa el radical bencilo y se desea producir un producto final en el que R₁ denota un átomo de hidrógeno, a desdoblamiento reductivo del radical bencilo, efectuándose la salificación con un ácido orgánico o inorgánico cuando se desea producir una sal de adición ácida del compuesto I. Constituyen ácidos adecuados para la salificación, los ácidos siguientes, por ejemplo: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, málico, acético, benzoico, hexahidrobencico, metansulfónico, fumárico, gálico e iodhídrico.
5. En el procedimiento del invento, cuando se usa un material inicial de fórmula II, en la que R₁ significa un radical alquilo (C₁-C₆) o bencilo, se prefiere obtener dicho material inicial haciendo reaccionar una sal de adición ácida de un derivado de 4-piperidilideno de fórmula III,
- 10.
- 15.
- 20.



en la que R₁ denota un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive o el radical bencilo y A[⊖] denota un anión, con un cianuro de metal álcali, hidrolizándose y descarboxilándose

287037

-9-



- el producto de adición de cianuro de hidrógeno resultante; por otra parte, cuando se usa un material inicial de fórmula II, en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, se prefiere obtener el material inicial antes citado haciendo reaccionar un éster de
5. ácido (1-benzoil-4-piperidilideno)-cianoacético con un cianuro de metal alcali e hidrolizando y descarboxilando luego con un ácido inorgánico.
- Debe notarse que al usar un material inicial
10. II, en el que R_1 significa un átomo de hidrógeno, es posible obtener el compuesto I correspondiente directamente, no habiendo necesidad de introducir y eliminar el radical bencilo como grupo protector durante la síntesis.
15. Al calentar un ácido dicarboxílico de fórmula II, en la que $R_1 = H$, con una amina primaria se esperaría que tuviese lugar una serie de reacciones: se esperaría que dos moléculas del compuesto II pasasen por una condensación intramolecular al reaccionar el grupo carboxilo de una molécula con el átomo de nitrógeno secundario de la otra, para dimerizar, o si se repite la reacción para polimerizar; además, se esperaría el cierre intramolecular del anillo entre un grupo carboxilo y el átomo de nitrógeno secundario.
20. Se esperarían reacciones distintas de la reacción deseada. Por lo tanto, es mucho más sorprendente encontrar que la reacción tiene lugar homogéneamente en la dirección deseada.
- 25.

30. Al producir un compuesto de fórmula II, en la que $R_1 = H$, por condensación de 1-benzoil-4-

287037

15



-10-

5. piperidona con un éster de ácido cianoacético para dar el éster de ácido (1-benzoil-4-piperidilideno)-cianoacético correspondiente, añadiendo a esto los elementos de ácido cianhídrico e hidrolizando el producto de adición con un ácido mineral, con lo cual tienen lugar simultáneamente la hidrólisis de los grupos nitrilo a grupos carboxilo, la descarboxilación y el desdoblamiento del grupo benzoilo, se elimina completamente el desdoblamiento hidrogenolítico del grupo bencilo, reduciéndose por lo tanto la síntesis en una etapa de reacción bastante laboriosa.

10. Los compuestos de fórmula I, en la que $R_1 = H$ y $R_2 =$ alquilo ($C_1 - C_6$) son intermedios para la producción de preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo son capaces de ser convertidos por reacción con 4-cloro-p-fluoro-butiropfenona en compuestos neurolépticamente activos, siendo el método análogo al descrito en la patente nº 271 677. Los compuestos I, en los que $R_2 =$ cicloalquilo, arilo o aralquilo, también son de valor como intermedios para la producción de preparaciones farmacéuticas o pueden ser usados como antioxidantes.

15. Debe notarse que en el procedimiento del invento, el calentamiento hasta por lo menos $150^{\circ}C$ para formar el compuesto espiro, se lleva a cabo preferentemente por calentamiento hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 180 y $200^{\circ}C$.

20. En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado; los puntos de fusión están corregidos.
- 30.

28703 15 ABR



-11-

EJEMPLO 1 - 2-etil-8-metil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-
1,3-diona y sales de la misma.

a) Hidrocloruro de éster etílico del ácido (1-metil-
4-piperidilideno)-ciano-acético.

5. 1050 g de 1-metil-4-piperidona técnica (aproximadamente 97% de pureza) (9 moléculas-gramo), 1227 g de éster etílico del ácido ciano-acético (10,8 moléculas-gramo) y 5 g de ácido acético glacial (aproximadamente 5 cc) se calientan hasta ebullición con reflujo en 4800 cc de benceno mientras se agita y separa el agua. Después de aproximadamente 2 horas la separación del agua queda prácticamente terminada; se continúa el calentamiento durante otra hora más mientras se agita. La cantidad de agua que se separa es de aproximadamente 175 cc. Se enfría la solución de la reacción hasta la temperatura del ambiente y se diluye con 4800 cc de benceno. Se pasa cloruro de hidrógeno seco a través de la misma durante aproximadamente una hora mientras se enfría con hielo y mientras se agita bien, a una temperatura interna de aproximadamente 20-25°. Se continúa agitando durante otros 15 minutos después de que la solución haya acusado una reacción ácida al Congo. Se separa el hidrocloruro precipitado por filtración, se lava el matraz de la reacción y el residuo del filtro con un total de 1200 cc de benceno y se seca durante 8 horas en un vacío de trompa de agua a 70°. El hidrocloruro de éster etílico del ácido (1-metil-4-piperidilideno)-ciano-acético se obtiene en forma de un producto cristalino de color amarillo claro que funde a 170 - 172° con descomposi-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

287037

15 ABR



-12-

ción (calentamiento a razón de 20° por minuto); rendimiento: 2005 - 2090 g ó 91 - 95% - calculado para 1-metil-4-piperidona.

b) 2-etil-8-metil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona.

5. Adición de los elementos de ácido cianhídrico.

640 g del hidrocloreuro de éster etílico del ácido (1-metil-4-piperidilideno)-ciano-acético, arriba obtenido, se suspenden en 1200 cc de etanol. Se añade una solución de 170 g de cianuro potásico (2,61 moléculas-gramo) en 260 cc de agua a la suspensión, con lo cual la solución se torna de color rojo, pudiéndose apreciar una ligera evolución de calor hacia el final de la adición. Se mantiene la solución en un baño de maría hirviente durante 15 minutos mientras se hace rotar y a continuación se reduce a la mitad de su volúmen por calentamiento hasta 60° en un vacío de trompa de agua.

10.

15.

Saponificación y descarboxilación.

Se vierten 2500 cc de ácido clorhídrico concentrado sobre el residuo viscoso y oleoso en el matraz y se calienta durante 18 horas con reflujo. La solución en ácido clorhídrico de color amarillo se evapora hasta sequedad en un vacío de trompa de agua.

20.

Sal dietilamónica y cierre del anillo.

Se disuelve el residuo cristalino en 4000 cc de solución etilamónica acuosa al 50% (peso/volumen) y se evapora hasta sequedad bajo presión atmosférica y a una temperatura de baño de 140°. Se desecha el producto de destilación. Luego se eleva la temperatura del baño a 220 - 230° y se calienta

25.

30.

287037



-13-

- la mezcla de la reacción durante 3 1/2 horas hasta una temperatura interna de $200^{\circ} \pm 5^{\circ}$, con lo cual se eliminan todavía pequeñas cantidades de un destilado que consiste principalmente de agua. Después
5. de enfriar por debajo de 100° , se disuelve el residuo en 2000 cc de agua, se alcaliniza la solución con 500 cc de solución concentrada de hidróxido sódico -el valor pH deberá ser por lo menos 12- luego se extrae una vez con 1000 cc y dos veces con porciones de 500 cc de benceno. Se lavan los extractos bencénicos combinados dos veces, cada vez con 400 cc de agua y se reduce el volumen en un vacío de trompa de agua. Se destila el residuo en un vacío elevado; punto de ebullición $105 - 110^{\circ} / 0,10$ mm Hg. Rendimiento: 384 - 400 g ó 72 - 75%, calculado para hidrocloreuro de éster etílico del ácido (1-metil-4-piperidilideno)-ciano-acético.
- 10.
- 15.
- c) Sales de la base anterior.
- Fumarato
20. Se disuelven 811 g de 2-etil-8-metil-2,8-diazaspiro (4,5)decan-1,3-diona (3,86 moléculas-gramo) y 478 g de ácido fúmarico (4,12 moléculas-gramo) en 3330 cc de metanol caliente, se filtra la solución y se deja cristalizar hasta el día siguiente en un refrigerador. Se filtra y se lava el residuo con 2000
25. cc de acetona fría. Después de secar en un vacío durante 12 horas a 80° , se obtienen 1105 g (85,5%) de fumarato, de un punto de fusión de $202 - 203^{\circ}$ (descomposición; corr.). Al reducir el volumen del licor madre,
30. se obtienen otros 70 g (5,4%) de la sal, de un punto

287637

15 ABR



-14-

de fusión de 201 - 202°.

Maleato: Punto de fusión 179 - 180° después de recristalizar de metanol/éter.

Hidrocioruro: Prismas incoloros de un punto de fusión de 255° de etanol.

5.

Hidrobromuro: Cristales incoloros de un punto de fusión de 300 - 304° (descomposición) después de recristalizar de metanol/agua/éter.

EJEMPLO 2 - 2-metil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona.

10.

Por un procedimiento análogo al descrito detalladamente en el Ejemplo 1, se hace reaccionar 1-bencil-4-piperidona con éster etílico del ácido ciano-acético para dar éster etílico del ácido (1-bencil-4-piperidilideno)-ciano-acético y se convierte el éster, en la solución de la reacción, en el hidrocioruro.

15.

Hidrocioruro: De etanol/éter, punto de fusión 167° (descomposición).

Con esta sal se lleva a cabo el procedimiento de la adición de ácido cianhídrico, luego se saponifica y descarboxila el producto de la adición, se convierte el ácido dicarboxílico resultante en la sal di-(metil-amónica) usando solución metilamínica acuosa y se lleva a cabo el cierre del anillo por calentamiento hasta una temperatura elevada. La 2-metil-8-bencil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona forma grandes prismas incoloros de un punto de fusión de 111-112° de etanol; hidrocioruro: punto de fusión 255°.

25.

Se disocia el radical bencilo por el siguiente procedimiento:

30.

Se disuelven 1175 g de hidrocioruro de

287037



-15-

- 2-metil-8-bencil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona en 8000 cc de metanol acuoso al 60%, se añaden 50 g de carbón activado conteniendo 10% de paladio y se hidrogena la mezcla mientras se agita bien a la temperatura ambiente y a presión normal. Después de 4 horas se ha absorbido 100% de hidrógeno. Después de finalizar la hidrogenación, se separa la substancia del catalizador por filtración y se evapora el filtrado en un vacío de trompa de agua hasta que se produzca la cristalización parcial. Luego se satura con carbonato potásico y se extrae tres veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y el aceite incoloro que queda se destila en un vacío. Punto de ebullición 98-99°/0,02 mm Hg; la base cristaliza al enfriar, punto de fusión del compuesto solidificado: 67°; éste es higroscópico. Rendimiento 90%, calculado para el compuesto bencílico. El hidrobromuro funde a 292 - 294° después de recristalizar de etanol/agua.
5. 10. 15. 20. EJEMPLO 3: 2-metil-2,8-diazaspiro(4,5)decan-1,3-diona.
- Primero se condensa l-benzoil-4-piperidona con éster etílico del ácido ciano-acético, se añade cianuro potásico al compuesto piperidilidénico resultante y se calienta el producto de adición hasta ebullición durante 20 horas en 80 cc de ácido clorhídrico al 25%. El ácido benzoico eliminado cristaliza al enfriar. Se lleva a cabo la extracción una vez con benceno y se evapora la fase acuosa hasta sequedad a 60° en un vacío común. Es preferible no aislar el producto bruto (fórmula II), sino trabajarlo directamente
25. 30.

28703737



-16-

como tal; el hidrocioruro del ácido ((4-carboxi-piperidil)-4)-acético puro funde a 217-219° después de recristalizar de etanol/éter.

- Se disuelven 10 g del producto bruto arriba indicado en 50 cc de solución metilamínica acuosa al 35% y se calienta lentamente hasta 140°, con lo cual se evapora el agua y el exceso de metilamina. Una vez que el contenido del matraz está seco, se eleva la temperatura del baño hasta 200° mientras se pasa una débil corriente de nitrógeno y se deja bajo estas condiciones durante 2 horas. Después de enfriar, se recoge en una pequeña cantidad de agua, de modo que se forma una papilla viscosa. Esta se extrae una serie de veces con cloroformo, la solución clorofórmica se seca sobre carbonato potásico sólido y se evapora hasta sequedad. El residuo - un aceite pardo - cristaliza completamente. Con fines de purificación puede ser destilado en un alto vacío; la 2-metil-2,8-diazaspiro (4,5)decan-1,3-diona hierve a 125° a 0,01 mm Hg. La substancia destilada y nuevamente solidificada funde a 68-70°. Esta absorbe agua rápidamente de la atmósfera.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las siguientes 2,8-diazaspiro (4,5)decan-1,3-dionas que llevan el substituyente R₂ indicado en la segunda columna de la Tabla que sigue, exentas de substituyente en la posición 8, se producen del mismo material inicial indicado en el Ejemplo 3, usando, sin embargo, la amina primaria adecuada, siendo el procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1:
- 25.
- 30.

287037



-17-

Ejemplo N°	R ₂	Punto de ebullición de la base libre	Punto de fusión del hidrocioruro (disolvente)
4	etilo	118°/0,06 mm Hg	
5	n-propilo		157° (etanol) (4)
6	isopropilo	110°/0,05 mm Hg	251° (etanol/éter)
7	n-butilo	116°/0,07 mm Hg	
8	isobutilo		193° (acetona)
9	butilo terc.		276° (descomp.; metanol)
10	ciclohexilo		284° (etanol)
11	fenilo		282° (metanol/éter) (4)
12	bencilo	196°/0,1 mm Hg	240° (etanol/agua) (4)
13	β-fenil-etilo	155°/0,04 mm Hg	161° (etanol/éter)

(4) ligeramente higroscópico.

287037

15 ABR

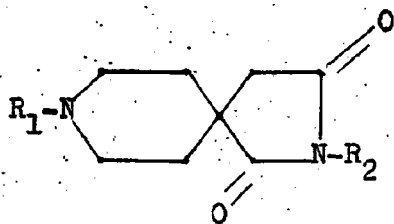


-18-

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones

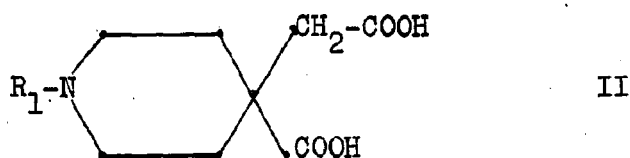
5. anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con fecha 16 de abril de 1.962, número 4.622/62 y de 18 de marzo de 18 de marzo de 1.963, nº 3.371/63 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Primer Certificado de Adición en España: "Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 256.774, concedida el 15 de octubre de 1.960, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SUCCINIMIDAS SUSTITUIDAS"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:
- 10.
- 15.
20. 1ª - Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 256.774, concedida el 15 de octubre de 1.960, por "Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidias sustituidas, especialmente succinimidias de fórmula general I



I



5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo o aralquilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizadas porque se hace reaccionar un ácido dicarboxílico de fórmula general II,



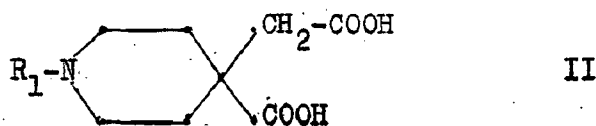
10. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo, con un compuesto de fórmula R_2-NH_2 , en la que R_2 tiene el significado antes mencionado, se calienta la sal diamónica resultante hasta por lo menos $150^{\circ}C$, se somete la succinimida resultante, cuando R_1 denota el radical bencilo y se desea producir un producto final en el que R_1 denota un átomo de hidrógeno, al desdoblamiento reductivo del radical bencilo, llevándose
15. a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico cuando se desea producir una sal de adición ácida del compuesto I.
20. 2ª - Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se usa un material inicial de fórmula II, en la que R_1 significa un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo, habiéndose obtenido dicho material inicial por reacción de una sal de adición ácida de un derivado de 4-piperidilideno de fórmula
25. III,

287 37

-19-

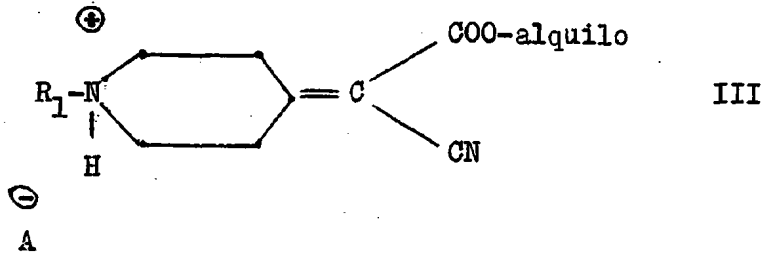


5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo o aralquilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizadas porque se hace reaccionar un ácido dicarboxílico de fórmula general II,



10. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno u un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo, con un compuesto de fórmula R_2-NH_2 , en la que R_2 tiene el significado antes mencionado, se calienta la sal diamónica resultante hasta por lo menos $150^{\circ}C$, se somete la succinimida resultante, cuando R_1 denota el radical bencilo y se desea producir un producto final en el que R_1 denota un átomo de hidrógeno, al desdoblamiento reductivo del radical bencilo, llevándose a cabo la salificación con un ácido orgánico o inorgánico cuando se desea producir una sal de adición ácido del compuesto I.
- 15.

20. 2ª - Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se usa un material inicial de fórmula II, en la que R_1 significa un radical alquilo (C_1-C_6) o bencilo, habiéndose obtenido dicho material inicial por reacción de una sal de adición ácida de un derivado de 4-piperidilideno de fórmula III,
- 25.



en la que R_1 denota un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive o el radical bencilo y A^{\ominus} denota un anión, con un cianuro de metal álcali, hidrolizándose y descarboxilándose el producto de adición de cianuro de hidrógeno resultante.

5.

3^a - Mejoras, según la reivindicación 1^a, caracterizadas porque se usa un material inicial de fórmula II, en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, habiéndose obtenido dicho material inicial por reacción de un éster de ácido (1-benzoil-4-piperidilideno)-cianoacético con un cianuro de metal álcali, e hidrolizando y descarboxilando luego con un ácido inorgánico.

10.

4^a - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 256.774, concedida el 15 de octubre de 1.960, por "Procedimiento para la obtención de nuevas succinimidas sustituidas"; tal y como queda substancialmente descritas en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 15 ABR. 1963

S A N D O Z, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER