



302230

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 1,2,3,6-TETRAHIDRO-PIRIDINA", a favor de la razón social suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

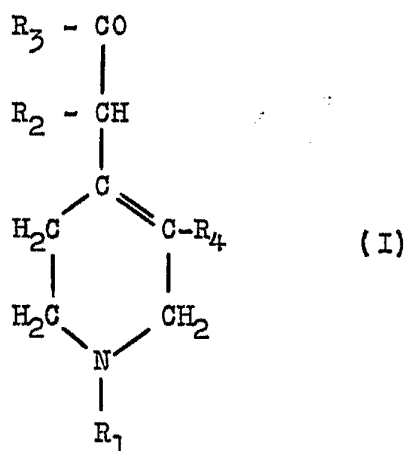
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,6-tetrahidropiridina con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Se ha hallado sorprendentemente, que derivados de 1,2,3,6-tetrahidropiridina que corresponden a la fórmula general I,



302230

5.



10.

en la que

15.

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo inferior con 12 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquenilo con 3-5 átomos de carbono, el radical ciclopropilo o un radical fenilalquilo con 7-9 átomos de carbono,

20.

$R_2$  significa hidrógeno, o el radical metilo,  
 $R_3$  significa un radical alquilo con 4 átomos de carbono a lo sumo, el radical fenilo, un radical fenilalquilo con 7-9 átomos de carbono, el radical estirilo, o junto con  $R_2$  un radical trimetileno a hexametileno eventualmente metilsustituído, y

25.

$R_4$  significa hidrógeno o el radical metilo,



302230

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad analgésica característica en aplicación oral y parentérica y fuerte actividad antitusígena. En

5. contraposición a otros analgésicos no poseen propiedades parasimpaticolíticas, sino que más bien actúan parasimpaticomimeticamente. Al mismo tiempo son relativamente poco tóxicas y por ello son apropiadas, por ejemplo para calmar y suprimir dolores de diferentes géneros y también excitaciones de tos. En los compuestos
10. de la fórmula general I y las materias de partida abajo citadas, correspondientes se representa  $R_1$  por ejemplo mediante hidrógeno, radicales alkilo, como el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo,
15. n-octilo, n-decilo o n-dodecilo; mediante radicales alkenilo, como el radical alilo, crotilo o gamma,gamma-dimetilalilo, mediante el radical ciclopropilmetilo o mediante radicales fenilalkilo, como el radical bencilo, beta-fenil-etilo, o gamma-fenil-propilo.  $R_3$  es
20. por sí sola, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, tercibutilo, fenilo, bencilo, alfa-metil-bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo o estirilo (beta-fenil-vinilo).
- 25.

$R_3$  forma además junto con  $R_2$  por ejemplo el radical trimetileno, tetrametileno, 1-metil-tetrametileno, pentametileno o hexametileno.

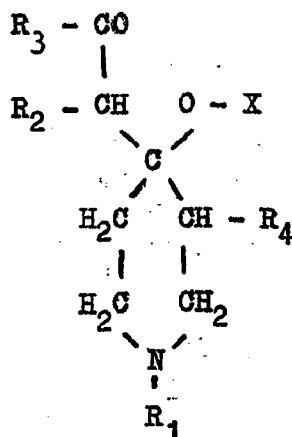
30. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se trata un compuesto de la fórmula gene-

17 J



302230

ral II



(II)

en la que

X significa hidrógeno o un radical acilo y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

5.

con un agente desdoblador de agua o bien ligador de ácido, según la significación de X, o se expone a una temperatura bastante elevada para el desdoblamiento de X-OH. Un radical acilo X es de preferencia uno de un ácido de alcano inferior, como por ejemplo el radical acetilo o propionilo, que se introduce fácilmente a temperatura ambiente, por ejemplo mediante tratamiento de compuestos de la fórmula general II, que contiene como X un átomo de hidrógeno, con anhídrido acético o bien anhídrido de ácido propiónico.

10.

15.



1957

302230

El desdoblamiento del agua o bien de ácido

se deja efectuar en parte bajo condiciones suaves, a consecuencia del enlace del grupo hidroxilo o bien grupo acilo en un átomo de carbono terciario con agentes de

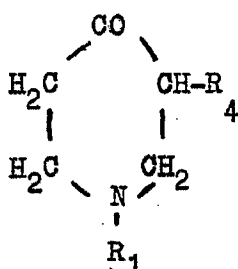
5. diferente clase. Así es satisfactorio un calentamiento de varias horas en lejía de sosa 1-n de 70-90° para el desdoblamiento de agua como de ácido acético o de ácido propiónico. Como otros agentes básicos para el desdoblamiento de agua o ácido en caliente se citan las bases
10. de nitrógeno, como piperidina, quinoleína, lutidina, colidina y piperazina, y como agentes ácidos desdobladores de agua, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente o temperatura módicamente elevadas hasta aproximadamente 60°, además ácido polifosfórico a temperaturas de 100-150° y anhídridos y haluros
15. de ácidos inorgánicos, como anhídrido fosfórico, anhídrido bórico, tricloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo o cloruro de tionilo en disolventes orgánicos inertes adecuados, como por ejemplo cloroformo a su temperatura
20. de ebullición, así como ácidos orgánicos, anhídridos y haluros de ácido, como ácido fórmico, ácido oxálico, ácido p-toluolsulfónico, anhídrido acético, anhídrido ftálico, cloruro acetílico y bromuro acetílico desde temperaturas módicamente elevadas a temperaturas de ebullición. Como otros agentes para desdoblar agua, son
25. adecuados, por ejemplo bisulfato potásico, sulfóxido dimetílico, isocianato de fenilo y resinas intercambiables de iones, por ejemplo productos de condensación de ácidos fenolsulfónicos y formaldehído.

30. Las materias de partida de la fórmula general II con hidrógeno como radical x, se dejan prepa-



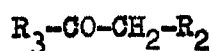
302230

rar sorprendentemente en forma sencilla, al hacer reaccionar en presencia de una materia básica o ácida presente en fase homogénea o heterogénea, una 4-piperidona de la fórmula general III



(III)

5. con una cetona de la fórmula general IV



(IV)

en la que

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen la significación indicada bajo la fórmula general I.

10. Como agentes de condensación básicos pueden entrar en consideración por una parte bases inorgánicas, como hidróxido sódico y bases orgánicas, como piperidina, piperazina, y en un medio exento de agua o en ausencia de disolventes, asimismo alcoholatos alcalino-metálicos, y por otra parte intercambiadores iónicos



1967

302230

- básicos, de preferencia los intercambiadores con grupos de amonio cuaternario, como por ejemplo Amberlite IRA 400 (OH<sup>+</sup>), pero también los débilmente básicos como Amberlite IR 4B, que en principio o eventualmente también se pueden aplicar en procedimiento continuo.
- 5a. Como medios de reacción se pueden utilizar, según la solubilidad del material de partida, por ejemplo agua, un alcohol conteniendo agua y finalmente asimismo un alcohol inferior exento de agua u otro disolvente polar.
10. Como ejemplos de agentes de condensación ácidos son de citar sales amónicas, como por ejemplo acetato amónico, solo o en combinación con ácido acético glacial y eventualmente un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, así como intercambiadores iónicos ácidos, como
15. por ejemplo Amberlite IR 120 H<sup>+</sup>, en agua o en un alcohol inferior conteniendo agua.
- Las condensaciones se efectúan de preferencia de temperatura ambiente a módicamente elevada, es decir la zona de temperatura ventajosa para obtener materias
20. de partida de la fórmula general II que se halla entre aproximadamente 20 y 60°. A temperaturas más elevadas se inicia generalmente el desdoblamiento de agua tras efectuarse la formación del compuesto hidroxí, con lo que se origina, como producto principal, directamente el
25. compuesto correspondiente con doble enlace cíclico, es decir un compuesto de la fórmula general I.
- En los compuestos de la fórmula general III se trata de las 4-piperidonas y 3-metil-4-piperidonas eventualmente substituídas de acuerdo con la invención, en
30. posición 1. Compuestos de esta fórmula general ya son

302230

17 J



- conocidos y además son preparables en forma análoga. Cetonas adecuadas de la fórmula general IV son por ejemplo metilalkil-cetonas con grupo alkilo de cadena rectilínea o ramificada, como por ejemplo acetona,
5. butanona, metil-n-propil-cetona, metil-isopropil-cetona, metil-n-butyl-cetona, metil-isobutil-cetona, metil-sec.butyl-cetona y pinacolina, en cuya utilización se producen compuestos con un átomo de hidrógeno  $R_2$ ; además la dietilcetona y etil-sec.alkil-cetonas, como
10. etil-isopropil-cetona, que forma compuestos de la fórmula general I con un grupo metilo como  $R_2$ , y además cicloalcanonas, como ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona y ciclooctanona, así como cetonas aromático-alifáticas y aralifático-aralifáticas, como acetofenona, propiofenona, bencil-metil-cetona, (alfa-fenil-etil)-metil-cetona, (beta-fenil-etil)-metil-cetona,
15. (gamma-fenil-propil)-metil-cetona y benzalacetona.

- Para la preparación de las materias de partida de la fórmula general II puede entrar en consideración todavía otro procedimiento, como por ejemplo la condensación de los compuestos líticos de N-ciclohexil-iminas de cetonas de la fórmula general IV con piperidonas de la fórmula general III y a continuación hidrólisis ácida, así como la adición de agua en la correspondiente solución acuosa moneralácida de la definición que contiene
20. 4-propinil-4-piperidinoles  $R_1$  sustituidos en iones de mercurio.
- 25.

- Como ácidos inorgánicos y orgánicos, que entran en consideración para la formación de sal con bases de acuerdo con la invención para la preparación de
30. materias activas cristalizadas analgésicas y antitusi-



302230

genas y en parte también para la purificación de las bases, son de citar por ejemplo:

- ácido clorhídrico,
- ácido bromhídrico,
- 5. ácido sulfúrico,
- ácido nítrico,
- ácido fosfórico,
- ácido metansulfónico,
- ácido etindisulfónico,
- 10. ácido beta-hidroxietansulfónico,
- ácido acético,
- ácido propiónico,
- ácido maleico,
- ácido fumárico,
- 15. ácido láctico,
- ácido málico,
- ácido tartárico,
- ácido cítrico,
- ácido benzoico,
- 20. ácido salicílico,
- ácido fenilacético, y
- ácido mandélico.

- Los ejemplos siguientes aclaran la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, sin embargo se advierte que la misma no es la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 25.



302230

EJEMPLO 1.

- a)
5. En una mezcla de 120 g de Amberlite IRA (OH<sup>o</sup>) lavada hasta neutralidad, que primero se agitó durante 15 minutos con lejía de sosa 2-n a temperatura ambiente, y 176 g de acetona se deja instilar a temperatura ambiente, bajo buena agitación y en el término de 5 horas, 67,8 g de 19metil-4-piperidona y la mezcla se agita ulteriormente a continuación durante 19 horas. Luego se filtra el intercambiador de iones, se lava con metanol y lo filtrado se evapora en vacío en el vaporizador de rotación. El producto bruto se destila al alto vacío, con lo que se obtiene el 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-propano de punto de ebullición<sub>0,01</sub> 75<sup>o</sup>. Para transformar en una sal cristalizada se disuelve la base anterior en acetona y se trata bajo agitación con
10. una solución saturada de ácido cítrico en acetona, hasta que la solución reacciona ácida. La sal precipitada se filtra y recristaliza en acetona/metanol. El citrato de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona muestra un punto de fusión de 103-105<sup>o</sup>.
- 15.
- b)
20. 5,1 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se hierven a reflujo durante 1 hora con 50 cc de cloruro etílico. A continuación se evapora la mezcla en el evaporador de rotación, el residuo se trata con hielo, se hace alcalino con lejía potásica concentrada y se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre
25. sulfato sódico y se evapora, y el residuo se destila, con lo que el producto reacciona hierve bajo 0,01 torr, a 65-68<sup>o</sup>.



302230

El destilado anterior se disuelve en acetona, y se trata bajo agitación gradualmente con solución saturada de ácido cítrico en acetona, hasta que la solución reacciona ácida (pH 4).

5. El citrato precipitado de 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona se filtra y recristaliza en metanol/acetona, punto de fusión 153-154°.

Según el procedimiento anteriormente descrito pueden prepararse, por ejemplo asimismo los siguientes compuestos:

10.

1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-butanona, citrato punto de fusión 135-136°.

en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-butanona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 95°, (citrato, punto de fusión 145-146°);

15.

1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-pentanona, citrato punto de fusión 131-133°,

en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-pentanona, punto de ebullición<sub>0,003</sub> 119-121° (citrato punto de fusión 126-128°);

20.

1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-metil-2-butanona, citrato punto de fusión 122-123°,

en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-metil-2-butanona, punto de ebullición<sub>0,005</sub> 85° (citrato punto de fusión 132-134°);

25.

1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-hexanona, citrato punto de fusión 117-119°,

en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-hexanona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 116-118°;

302230

17



- 1-(1',3'-dimetil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piperidil)-  
-2-propanona, citrato punto de fusión 120<sup>o</sup>,  
en 1-(1',3'-dimetil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona,  
citrato punto de fusión 120<sup>o</sup>;
5. 2-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-ciclohexa-  
nona, citrato punto de fusión 126-129<sup>o</sup>,  
en 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-ciclohexanona,  
punto de ebullición<sub>0,01</sub> 125<sup>o</sup>;
10. 2-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metil-  
-ciclohexanona, punto de fusión 95-96<sup>o</sup>,  
en 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-6-metil-ciclo-  
hexanona, punto de ebullición<sub>0,002</sub> 119-124<sup>o</sup>;
15. 1-(1'-n-propil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-  
-propanol, clorhidrato, punto de fusión 148-149<sup>o</sup>,  
en 1-(1'-n-propil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propa-  
nona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 80-82<sup>o</sup>, clorhidrato  
punto de fusión 137-139<sup>o</sup>;
20. 1-(1'-n-hexil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propa-  
nona,  
en 1-(1'-n-hexil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona,  
punto de ebullición<sub>0,005</sub> 98<sup>o</sup>;
25. 1-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-pro-  
panona, clorhidrato, punto de fusión 184-186<sup>o</sup>,  
en 1-(1'-bencil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona,  
clorhidrato, punto de fusión 166-168<sup>o</sup>;
30. 1- $\sqrt{1}$ -(beta-feniletíl)-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil $\sqrt{7}$ -  
-2-propanona, clorhidrato, punto de fusión 177-179<sup>o</sup>,  
en 1- $\sqrt{1}$ -(beta-feniletíl)-4'-hidroxi-4'-piperidil $\sqrt{7}$ -2-  
-propanona, clorhidrato, punto de fusión 127-129<sup>o</sup>;
- 1-(1'-alil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propa-  
nona, punto de ebullición 74-80<sup>o</sup>/0,01, citrato punto de  
fusión 75-78<sup>o</sup>,



3 2230

- en 1-(1'-alil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, citrato, punto de fusión 75-78°;
- alfa-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-acetofenona, citrato punto de fusión 143-145°;
5. en alfa-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-acetofenona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 123-125°, clorhidrato punto de fusión 146-147°;
- 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-fenil-2-propanona,
10. en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-fenil-2-propanona, punto de ebullición 0,003 132-135°; y
- 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-benciliden-2-propanona,
- en 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-benciliden-2-propanona, citrato punto de fusión 165-167°.
- 15.

EJEMPLO 2.

- 3 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se hierven a reflujo durante 3 horas en 30 cc de anhídrido acético. Luego se evapora la mezcla reaccional bajo vacío, el residuo se trata con agua, se hace alcalino con lejía de potasa concentrada y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca bajo sulfato sódico y se evapora, el residuo se destila y el producto reaccional obtenido de punto de ebullición<sub>0,01</sub> 65-68°
20. se transforma en el citrato de 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona descrito en el ejemplo 1.
- 25.

EJEMPLO 3.

3 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-

17 JUL



302230

- propanona se calientan a 60° durante 30 minutos con 10 cc de ácido sulfúrico concentrado. Tras el enfriado se vierte la mezcla reaccional sobre hielo, la solución obtenida de ácido sulfúrico se pone alcalina con lejía potásica concentrada y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el residuo se destila al alto vacío. El producto reaccional obtenido de punto de ebullición 0,01 65-68° se transforma en el citrato de 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona descrito en el ejemplo 1.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4.

- 3 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se calienta a 120° durante 5 horas con 10 g de ácido polifosfórico. Tras en enfriado se descompone la mezcla reaccional con hielo y se acaba como en el ejemplo 3. descrito. Se obtiene el citrato allí citado.
- 15.

EJEMPLO 5.

- 2 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se hierven a reflujo durante 3 horas en 10 cc de cloroformo absoluto con 1,73 g de oxiclорuro de fósforo. La mezcla reaccional se descompone con hielo, y se acaba ulteriormente en forma análoga al ejemplo 3 para obtener el citrato allí citado.
- 20.

- En lugar del oxiclорuro de fósforo puede utilizarse usualmente en sucesión totalmente igual, asimismo 1,32 g de cloruro de tionilo o 1,51 h de tricloruro de fósforo.
- 25.



1957

302230

EJEMPLO 6.

5. 2 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se calienta a reflujo durante 20 horas con 10 cc de piperidina. Luego se destila la piperidina bajo presión reducida, el residuo se trata con lejía de sosa y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora, el residuo se destila al alto vacío, y el producto reaccional de punto de ebullición  $0,01$  65-68° se transforma en el
10. citrato de 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona de punto de fusión 153-154° (ver ejemplo 1).

EJEMPLO 7.

15. 2 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se calientan a 60° durante 6 horas con lejía de sosa 1-n. Tras el enfriado se extrae con cloroformo y se procede ulteriormente en forma análoga al ejemplo 6. para obtener el citrato allí citado.

EJEMPLO 8.

20. 2 g de 1-(1'-metil-4'-acetoxi-4'-piperidil)-2-propanona se calientan a 70° durante 5 horas y a continuación a 90° durante 5 horas, con 10 cc de lejía de sosa 1-n. Tras el enfriado se extrae con cloroformo y se trabaja ulteriormente en forma análoga al
25. ejemplo 6 para obtener el citrato allí citado.

En lugar del compuesto acetoxi anterior se puede utilizar asimismo 2 g de 1-(1'-metil-4'-propioniloxi-



302230

-4'-piperidil)-2-propanona.

EJEMPLO 9.

2 g de 1-(metil-4'-acetoxi-4'-piperidil)-2-propanona se abandonan durante 15 horas con 5 cc de ácido sulfúrico concentrado, y a continuación se calienta a 60° durante 15 minutos. Tras tratamiento con hielo y acabado analogamente al ejemplo 3 se obtiene el citrato allí citado.

En lugar del compuesto acetoxi anterior también se puede utilizar 2 g de 1-(1'-metil-4'-propioniloxi-4'-piperidil)-2-propanona.

EJEMPLO 10.

a) 12 g de clorhidrato finamente pulverizado del 4-piperidinol se adicionan a -20° a 20 g de hidróxido sódico finamente pulverizado en 80 cc de cloroformo. Luego se adiciona lentamente 2 cc de agua, con lo que se eleva la temperatura. Se enfría cuidadosamente de forma que no se eleve por encima de 10°. Luego se adiciona el sulfato sódico, se filtra la mezcla reaccional y lo filtrado se evapora en el evaporador de rotación, por último durante 5 minutos al alto vacío, con lo que permanece el 4-piperidinol.

9 g de magnesio se ponen en 20 cc de éter absoluto, se adicionan 0,1 g de cloruro mercurico y se añaden gota a gota de -10° a -5°, 44,5 g de bromuro de propargilo en 100 cc de éter absoluto. A continuación todavía se agita durante 20 minutos a -5°. Luego se añaden gota a gota de -5 a -0°, 28,95 g de 4-piperidinol



302230

- en 250 cc de benceno absoluto, con lo que se calienta la mezcla reaccional. Se agita durante 30 minutos a 0° y a continuación durante 14 horas a temperatura ambiente. Luego se adiciona hielo y ácido acético glacial, se separa la fase bencénica y se extrae con ácido acético 2-n. Las soluciones de ácido acético se reúnen, se sacuden con éter y después se sitúa alcalino. La base puesta en libertad se extrae con cloroformo y se evapora, con lo que permanecen 9,3 g de un aceite. La destilación produce un aceite de punto de ebullición<sub>0,05</sub> 100-140° (baño de aire) que cristaliza. El 4-(2'-propinil)-4-piperidinol así obtenido funde a 76-78°.
- 5.
- 10.
- b) 1,6 g del producto de a) se abandonan durante 3 horas a temperatura ambiente con 16 cc de ácido sulfúrico 2-n y 200 mg de sulfato de mercurio. La mezcla reaccional se pone alcalina, y se extrae con cloroformo, se seca la solución de cloroformo y se evapora. El residuo se destila en el tubo de bolas, con lo que se obtiene la (4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, punto de fusión 98-100°.
- 15.
- 20.
- c) 1 g de 1-(4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona se disuelve en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado, con lo que se presenta un calentamiento y tinción oscura. A continuación se calienta la solución durante 5-10 minutos a 60-80°. Luego se vierte sobre hielo, se sitúa alcalino con lejía de sosa concentrada y se extrae con cloroformo. El residuo obtenido tras secado y evaporado de la solución se destila al alto vacío. La 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-
- 25.

= 18 =

31 2230



-4'-piridil)-2-propanona pasa en la destilación bajo 0,01  
torr. a 80-90° de temperatura de baño de aire.



N O T A

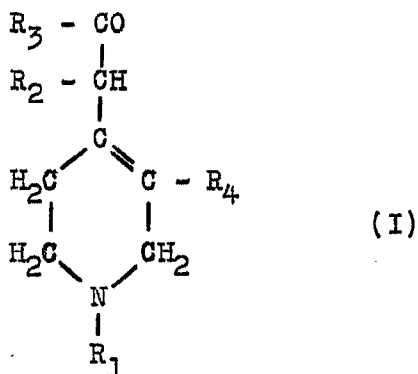
Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza Nº 9053/63 del 19 de Julio de 1.963.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, de la fórmula general I

10.

15.



en la que

20.

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo con 12 átomos de carbono a lo sumo, un radical alqueno con 3-5 átomos de carbono, el radical ciclopropilmetilo, o un radical fenilalquilo con 7-9 átomos de carbono,



3.2230



1934

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación que se especifica en el índice anexo.

Madrid, a 17 de julio de 1964.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.