



310950

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA Y SUS HOMOLOGOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

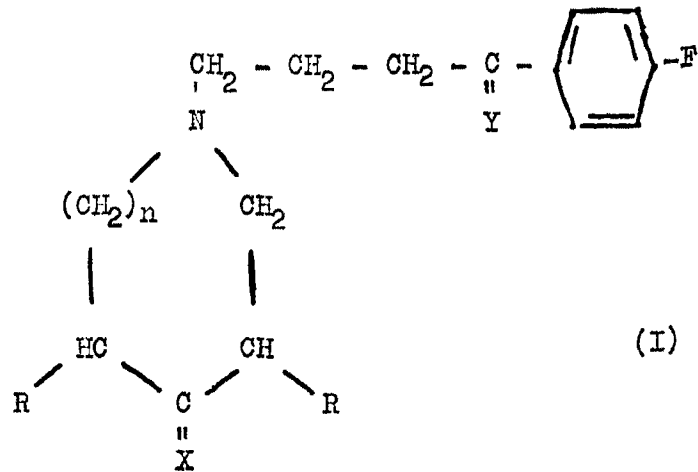
La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina y sus homólogos con propiedades valiosas farmacológicamente, procedimiento para preparación de estos compuestos, medicamentos con estos compuestos como materia activa, así como su empleo.

5.

Se ha hallado en forma sorprendente, que derivados de piperidina y sus homólogos que corresponden a la fórmula general I,

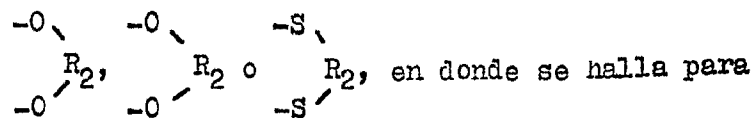


310250



en la que

X significa el radical oxo,  $(-\text{OH})_2$ ,  $(-\text{OR}_1)_2$ ,



5. un radical hidrocarburo monovalente, que contiene 7 átomos de carbono a lo sumo y  $\text{R}_2$  se halla para un radical hidrocarburo bivalente, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

Y significa el radical oxo,  $(-\text{OR}_3)_2$ , o  $\begin{array}{c} -\text{O} \backslash \\ \text{R}_4 \\ -\text{O} / \end{array}$ ,

10. en donde  $\text{R}_3$  se halla para un radical hidrocarburo monovalente y  $\text{R}_4$  para un radical hidrocarburo bivalente, cuyos radicales están de preferencia saturados, y contienen cada uno a lo sumo 5 átomos de car-



bono, **310250**

R significa hidrógeno o un radical alquílico inferior con 1-5 átomos de carbono,

n significa 0, 1 o 2

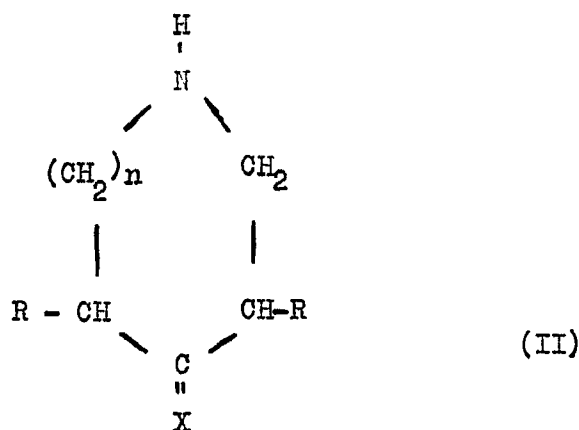
5. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos muestran propiedades valiosas farmacológicamente. En especial poseen una acción amortiguadora sobre el sistema nervioso central de animales de sangre caliente, que se puede probar farmacológicamente, por ejemplo a base de la potenciación de la acción de materias como hexobarbital y N,N-dietil-amida del ácido 2-metoxi-4-alil-fenoxiacético, la reducción de la toxicidad anfetamínica en animales mantenidos en grupos, la reducción de la motilidad y de los instintos combativos; además se puede determinar una acción antogónica frente a la
10. apomorfina. Los nuevos compuestos poseen un índice terapéutico favorable y están ampliamente exentos de efectos secundarios extrapiramidales y vegetativos. Los nuevos compuestos de la fórmula general I son adecuados como calmantes y reguladores psíquicos, por ejemplo en el tratamiento medicamentoso de
15. transtornos psíquicos, además como sedante, para lo cual pueden administrarse oral, rectal o parentéricamente, en el último caso en forma de dispersiones acuosas o de soluciones de sus sales, en dosis diarias de 10-250 mg, calculadas sobre pacientes adultos.
- 20.
25. En los compuestos de la fórmula general I y las correspondientes materias de partida abajo citadas son los radicales  $R_1$  y  $R_2$  monovalentes que presentan en todo caso agrupaciones de acetal, tiocetal o acetales mixtos, por ejemplo,

310250



- radicales metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico o isobutílico. Uno o ambos radicales  $R_2$  pueden ser por ejemplo radicales alílico, protilico, metalílico, ciclopentílico, ciclohexílico, fenílico, p-tolílico, p-isopropil-fenílico, bencílico, beta-feniletílico, gamma-fenilpropílico o cinamílico. Los radicales bivalentes  $R_2$  y  $R_4$  son por ejemplo radicales etilénico, propilénico, 1,2-dimetil-etilénico, trimetilénico, 1-metil-trimetilénico, 1,3-dimetil-trimetilénico, 2,2-dimetil-trimetilénico, 2,2-dietil-trimetilénico o tetrametilénico, además  $R_2$  puede ser por ejemplo el radical 1,2-ciclohexilénico, o fenilen-dimetilénico, 2-fenil-trimetilénico, 2-metil-2-fenil-trimetilénico o 2,4-dimetil-tetrametilénico.

15. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II,



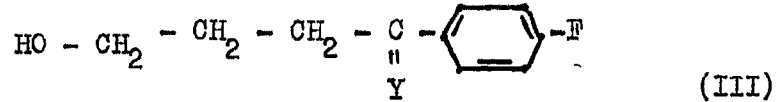
en la que

20. X, R y n : tienen la significación arriba indicada,

310250



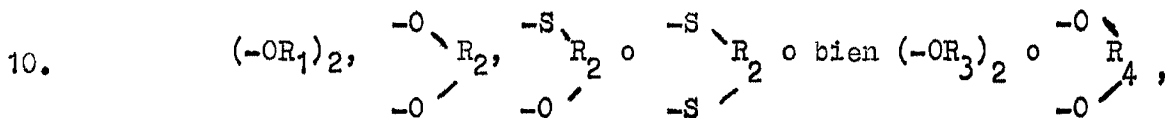
con un éster capaz de reacción de un compuesto de la fórmula general III



en la que

5. Y tiene la significación arriba indicada,

en caso deseado un compuesto obtenido de la fórmula general I se altera con respecto a sus variables X y/o Y mediante escisión o introducción de las agrupaciones acetal, tioacetal o acetal mixtas



y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal. Como ésteres capaces de reacción de los compuestos de la fórmula general III pueden entrar en consideración, en

15. especial los ésteres de hidración, como cloruros y bromuros, además por ejemplo ésteres de ácido sulfónico, como éster del ácido p-toluensulfónico y éster del ácido metansulfónico. Como agentes ligadores de ácido son especialmente adecuados los carbonatos alcalinos, además asimismo las bases terciarias orgánicas, como trietilamina, o piridina. Como disolventes,

20.

310250



se pueden utilizar los disolventes orgánicos, por ejemplo dimetilformamida, acetato etílico, cetonas, como acetona, metil-etilcetona o dietil-cetona, o hidrocarburos, como por ejemplo benceno. La reacción se realiza de temperatura ambiente a temperaturas módicamente elevadas, por ejemplo 5. las temperaturas de ebullición de los disolventes previamente citados, y en caso deseado se activa mediante pequeñas dosis en un yoduro alcalino.

En el caso deseado que sobre la reacción principal se realicen alteraciones de las variables X e Y pueden efectuarse por una parte al extinguir agrupaciones de acetal, tioacetal o acetales mixtos mediante hidrólisis, como dejando reposar o calentando en un medio ácido conteniendo agua, por ejemplo en un ácido clorhídrico alcohólico-acuoso o en 10. ácido clorhídrico y acetona conteniendo agua, o mediante 15. transacetalización, por ejemplo dejando reposar o calentando en una cetona fácilmente acetalizable, como acetona exenta de agua, en presencia de pequeñas dosis de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido p-toluensulfónico, un ácido mineral o 20. un ácido Lewis. También son posible escisiones parciales al resultar más moderadas las condiciones de reacción, al existir iguales agrupaciones acetal se ataca primero, la Y correspondiente, enlazada aralifáticamente, pero también puede desdoblarse totalmente una agrupación acetal X, fácilmente 25. extingible, diferente de Y, bajo conservación de la agrupación acetal Y. Por otra parte los compuestos de la fórmula general I pueden acetalizarse en forma usual, por ejemplo mediante tratamiento con un compuesto hidroxilo  $R_1-OH$  o bien  $R_3-OH$  o un compuesto dihidroxilo  $R_2(OH)_2$  o bien  $R_4(OH)_2$ ,



310250

- en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen la significación arriba indicada, en presencia de un agente extractor de agua, como por ejemplo el ácido p-toluensulfónico o ácido clorhídrico. Además se puede utilizar como medio reaccional un exceso en compuesto hidroxil reaccionante o un disolvente orgánico inerte, exento de agua, como por ejemplo benceno. La reacción se puede realizar en frío o, en caso necesario, en caliente y eventualmente se acelera mediante destilación azeótropa del agua puesta en libertad. Una radical oxo X se sustituye por un radical oxo Y mediante una agrupación acetal, en este sentido es fácilmente realizable una acetalización parcial.
- 5.
- 10.

- Los materiales de partida de la fórmula general II como también los ésteres capaces de reacción de los compuestos de la fórmula general III son conocidos. Los compuestos hidroxil y dihidroxil adecuados para la formación de acetal son, por ejemplo los alcanoles inferiores, los alquenoles, los cicloalcanoles, el alcohol bencílico, el beta-fenil-etanol, el gamma-fenil-propanol, el alcohol cinámico o bien los 1,2-, 1,3- o 1,4-alcandioles, los alcandioles substituidos, como el 2-fenil-1,3-propandiol, el 2-etil-2-fenil-1,3-propandiol, el 2,2-diethyl-1,3-propandiol, el cis-1,2-ciclohexandiol y el alcohol o-hidroxil-metil-bencílico de los hidroxialcandioles y alquilenditioles, por ejemplo son de citar el 2-hidroxil-etandiol, el 1,2-etilenditiol, y el 1,3-propilenditiol.
- 15.
- 20.
- 25.

- Los compuestos de la fórmula general I forman sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Para la formación de sal son adecuados, en especial los ácidos admisibles farmacológicamente, es decir ácidos que pueden tenerse en consideración en las dosificaciones de las sales para la aplica-
- 30.



310250

ción terapéutica y que no poseen ninguna acción perjudicial.

- Como ejemplos de los ácidos a tener en consideración para la formación de sal, son de citar: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etan-sulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico, y otras materias que reaccionan
5. ácido como por ejemplo 8-cloro-teofilina. Las sales de los compuestos de la fórmula I con un radical oxo X pueden precipitar, por ejemplo, a partir de soluciones exentas de agua de las bases mediante soluciones de ácidos exentas de agua
10. y se pueden aislar por ejemplo mediante evaporación de las dispersiones originadas o también mediante filtración bajo exclusión de humedad. Así son solubles en disolventes exentos de agua y exentos de grupos hidroxílicos, por ejemplo en cloruro de metileno, asimismo se pueden recrystalizar. Al
15. ponerse en contacto con disolventes conteniendo agua o con la humedad del aire se origina a partir de las sales, los hidratos, es decir los compuestos con  $(OH)_2$  en lugar del radical oxo X. Por lo tanto se pueden obtener no sólo sales de compuestos con un radical oxo X, sino también sales de
20. compuestos con  $(OH)_2$  como X, caracterizándose este último por mayor estabilidad con respecto a la forma cristalina y grosor de partículas.
- 25.

Los ejemplos siguientes explican más de cerca la preparación de los nuevos compuestos, sin salirse del ámbito de

310250



la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

- 3 g de 4,4-etilendioxi-piperidina y 6 g de fluor-gamma-cloro-butirofenona se hierven a reflujo durante 20 horas con
5. 5,5 g de carbonato potásico exento de agua y 100 mg de yoduro potásico en 50 cc de acetona exenta de agua. La mezcla se filtra y se lava con acetona. Tras evaporación del disolvente se fija el residuo en éter y se extrae 3 veces con ácido acético al 10%. Los extractos de ácido acético reunidos se sitúan alcalinos con solución de carbonato sódico y se extraen
10. con éter. Las solución etérica se seca con sulfato sódico exento de agua y se evapora. La 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butyl-4,4-etilendioxi-piperidina (= gamma-(4,4-etilendioxi-piperidino)-p-fluor-butirofenona) que permanece como aceite,
15. se transforma en el clorhidrato con la dosis equimolar del ácido clorhídrico etérico y por último cristaliza en acetona, punto de fusión 167-170 $\text{e}$ .

En forma análoga se preparan:

20. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butyl-4,4-tetrametilen-dioxi-piperidina, punto de fusión 207-208 $\text{e}$ ,
- el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butyl-4,4-(1'-metil-trimetilen-dioxi)-piperidina, punto de fusión 201-203 $\text{e}$ ,
25. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butyl-4,4-(2'-fenil-trimetilendioxi)-piperidina, punto de fusión 231-233 $\text{e}$ ,



740050

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil $\overline{7}$ -  
-4,4-(2',2'-dietil-trimetilen-dioxi)-piperidina, punto de fu-  
sión 215 $\pm$ ,

5. el clorhidrato de 4- $\overline{7}$ ,16-dioxa-3-azadispiro $\overline{5.2.5.2}$   
hexadec-3-il)-4'-fluorbutirofenona, punto de fusión 229-236 $\pm$ ,

el clorhidrato de 4-(1,4-ditia-8-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-  
-il)-4'-fluor-butirofenona, punto de fusión 232-237 $\pm$ ,

la 4-(1,5-ditia-9-azaspiro $\overline{5.5}$ undec-9-il)-4'-fluor-  
-butirofenona,

10. la 4-(6,10-dimetil-1,4-dioxa-8-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-il)-  
-4'-fluor-butirofenona,

la 4-(2-metil-1,4-dioxa-8-azaspiro $\overline{4.5}$ dec-8-il)-  
-4'-fluor-butirofenona, punto de fusión 174-176 $\pm$ , y

15. el clorhidrato de 2-metil-8- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-  
-oxo-1'-butil $\overline{7}$ -1,4-ditia-8-aza-espiro $\overline{4.5}$ decanol, punto de  
fusión 235-240 $\pm$ .

EJEMPLO 2.

20. a) 10 g de p-fluor-gamma-cloro-butirofenona (preparada  
a partir de fluorobenceno y cloruro del ácido gamma-clorobuti-  
rico según Friedel-Crafts) se hierven bajo fuerte agitación  
en el separador de agua con 6,2 g de etilenglicol y 200 mg  
de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de benceno. Después de  
unas 24 horas ya no se separa más agua. La emulsión enfriada  
se sacude con solución de carbonato sódico y luego se lava  
25. 3 veces con agua. Luego se seca la fase orgánica con sulfato  
sódico, el benceno se evapora y el residuo se destila en alto



310250

vacío. El 1-(p-fluor-fenil)-1,1-etilendioxi-4-cloro-butano pasa por destilación bajo 0,01 Torr a 88-92°.

5. De igual forma se obtiene el 2-(p-fluor-fenil)-2-(3-cloro-propil)-4-metil-m-dioxano, punto de ebullición<sub>0,001</sub>:93-96°.

- b) El 1-(p-fluor-fenil)-1,1-etilendioxi-4-cloro-butano obtenido según a) se hace reaccionar con 4,4-etilendioxi-piperidina según el método descrito en el ejemplo anterior, con lo que se obtiene la 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-butyl-4,4-etilendioxi, piperidina, punto de fusión del clorhidrato 188-190°.
- 10.

En forma análoga se obtiene:

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-butyl-4,4-dimetoxi-piperidina, punto de fusión 171°,

15. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-(1"-metil-trimetilen-dioxi)-1'-butyl-4,4-etilendioxi-piperidina, punto de fusión 197-198°,

20. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-1'-butyl-4,4-(1",2"-dimetiletalendioxi)-piperidina, punto de fusión 206-208°,

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-1'-butyl-4,4-tetrametilendioxi-piperidina, punto de fusión 207-208°,

25. el clorhidrato de 8- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-1'-butyl-1-oxa-4-tia-8-aza-espiro $\overline{4.5}$ decano, punto de fusión 190°,



310250

el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-trimetilendioxo-piperidina, punto de fu-  
sión 174-175º,

5. el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-(1'-metil-trimetilendioxo)-piperidina,  
punto de fusión 200-201º,

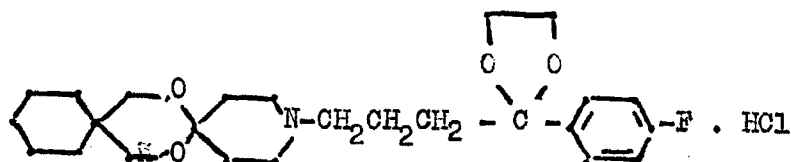
el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-(2'-butenilendioxo)-piperidina, punto  
de fusión 227º,

10. el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-dietoxo-piperidina, punto de fusión 170-  
-171º,

15. el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-(2'',2''-dietyl-trimetilendioxo)-piperidina,  
punto de fusión 177º,

el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-(2''-fenil-trimetilendioxo)-piperidina,  
punto de fusión 222-225º,

20. el clorhidrato de 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilen-  
dioxo-1'-butil]-4,4-[3'',3''-pentametileno]-trimetilendioxo]-  
-piperidina, punto de fusión 222-224º, de la fórmula





310250

el clorhidrato de 8- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-etilendioxi-1'-butil $\overline{7}$ -1,4-ditia-8-aza-espiro $\overline{4.5}$ decano, punto de fusión 218-232 $\text{e}$ .

EJEMPLO 3.

5. 200 mg del diacetal obtenido según el ejemplo 2b) y 200 mg de ácido p-toluensulfónico se dejan reposar durante unas 14 horas a temperatura ambiente en 20 cc de acetona. Luego se vierte la solución de acetona en 200 cc de una solución de carbonato sódico 2-n, y la mezcla se agota con éter varias veces. Las soluciones etéricas reunidas se lavan hasta neutralidad, se secan con sulfato sódico y concentran. La base bruta que permanece se hace reaccionar con ácido clorhídrico etérico, con lo que se obtiene el clorhidrato de 4- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil $\overline{7}$ -4,4-  
10. -etilendioxi-piperidina, ya descrito en el ejemplo 1.  
15.

En forma análoga se pueden preparar:

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-butil $\overline{7}$ -4,4-dimetoxi-piperidina, punto de fusión 134 $\text{e}$ ,

20. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-butil $\overline{7}$ -4,4-(1',2'-dimetil-etilendioxi)-piperidina, punto de fusión 200-202 $\text{e}$ ,

25. el clorhidrato de 8- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-butil $\overline{7}$ -1-oxa-4-tia-8-aza-espiro $\overline{4.5}$ decano, punto de fusión 206-208 $\text{e}$ ,

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-butil $\overline{7}$ -4,4-trimetilendioxi-piperidina, punto de fusión 184-185 $\text{e}$ ,



310250

el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-  
-butil $\overline{7}$ -4,4-(2'-butenilendioxi)-piperidina, punto de fusión  
205 $\text{e}$ , y

5. el clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-1'-  
-butil $\overline{7}$ -4,4-(1',4'-dimetiltetrametilendioxi)-piperidina,  
punto de fusión 190 $\text{e}$ .

EJEMPLO 4.

10. 5 g de clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4',4'-  
-etilendioxi-butyl $\overline{7}$ -4,4-etilendioxi-piperidina, se disuelven  
en 50 cc de acetona y a esto se ceden 3 cc de ácido clorhídri-  
co concentrado y 3 cc de agua. La solución se hierve a reflujo  
durante 30 minutos y se deja reposar durante unas 14 horas,  
luego se vierte en 500 cc de solución de carbonato sódico 2-n  
y se agota con éter. Las fases etéricas se reúnen, se secan  
con sulfato sódico y se concentra. El residuo se trata con la  
15. dosis calculada de solución de ácido clorhídrico etérico, con  
lo que se obtiene el clorhidrato de la 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-  
-4'-oxo-butyl $\overline{7}$ -4-piperidona. Puede recristalizarse en cloruro  
de metileno/éter y en aire húmedo o en disolventes húmedos se  
convierte en el clorhidrato del monohidrato, es decir en el  
20. clorhidrato de 1- $\overline{4}$ '-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butyl $\overline{7}$ -4,4-dihidro-  
xi-piperidina, punto de fusión del último 177 $\text{e}$ .

De la misma forma, se obtiene asimismo el clorhidrato  
citado a partir del monoacetal descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

25. 200 mg del clorhidrato de monohidrato obtenido se-  
gún el ejemplo 4 se disuelven en 10 cc de etanol absoluto



- y se acidifica con 1 gota de ácido clorhídrico etanólico. La solución se concentra en vacío a la mitad aproximadamente. Tras adición de éter y éter de petróleo se separa por cristalización el clorhidrato de la 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil]-4,4-dietoxi-piperidina (= gamma-(4,4-dietoxi-piperidino)-p-fluor-butirofenona), punto de fusión 168°.

EjemPlo 6.

- a) 30 g de clorhidrato de 4,4-dihidroxi-piperidina 20 g de 2,3-butandiol y 1 g de ácido p-toluensulfónico se hierven bajo fuerte agitación en el separador de agua en 500 cc de benceno. Cuando no se convierte más agua, se decanta el benceno y al residuo se ceden bajo agitación 100 cc de solución de carbonato potásico al 50% y 220 cc de cloroformo. Tras separar la capa de cloroformo se extrae la fase acuosa todavía tres veces con cloroformo. Las fases de cloroformo reunidas se lavan con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. La 4,4-(1',2'-dimetil-etilendioxi)-piperidina que permanece se destila bajo vacío de trompa de agua, punto de ebullición 96-97°/11 Torr.
- En igual forma se puede preparar mediante reacción de 4,4-dihidroxi-piperidina con 1,4-butandiol, la 4,4-tetrametilendioxi-piperidina, punto de ebullición 113-115°/11 Torr, con cis-1,2-ciclohexandiol, la 4,4-(1,2-cis-ciclohexilendioxi)-piperidina, punto de ebullición 128-130°/10 Torr, y con pirocatequina, la 4,4-(p-fenilendioxi)-piperidina la 4,4-dimetoxi-piperidina, punto de ebullición<sub>10</sub>:75°, el 2-metil-1,5-dioxa-9-azaspiro<sub>5.5</sub>undecano, punto de ebullición<sub>10</sub>:107°.



310250

el 1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecano, punto de ebullición<sub>12</sub>:  
114<sup>o</sup>,

el 1-oxa-4-tia-8-azaspiro[4.5]decano, punto de ebullición<sub>10</sub>:  
116-119<sup>o</sup>,

5. el 7,12-dioxa-3-azaspiro[5.6]dodec-9-eno, punto de ebullición<sub>12</sub>:  
128<sup>o</sup>,

el 8,11-dimetil-7,12-dioxa-3-azaspiro[5.6]dodecano, punto de  
ebullición<sub>12</sub>: 119-120<sup>o</sup>.

- b) Mediante reacción de los acetales descritos bajo a)
10. con dosis equimolares de p-fluor-gamma-cloro-butirofenona se preparan análogamente al ejemplo 1, la 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil]-4,4-(1'',2''-dimetil-etilendioxi)-piperidina, la 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil]-4,4-tetrametilendioxi-piperidina, la 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil]-4,4-(1'',2''-cis-ciclohexilendioxi)-piperidina o bien la 1-[4'-(p-fluor-fenil)-4'-oxo-butil]-4,4-(o-fenilendioxi)-piperidina y sus clorhidratos.
- 15.

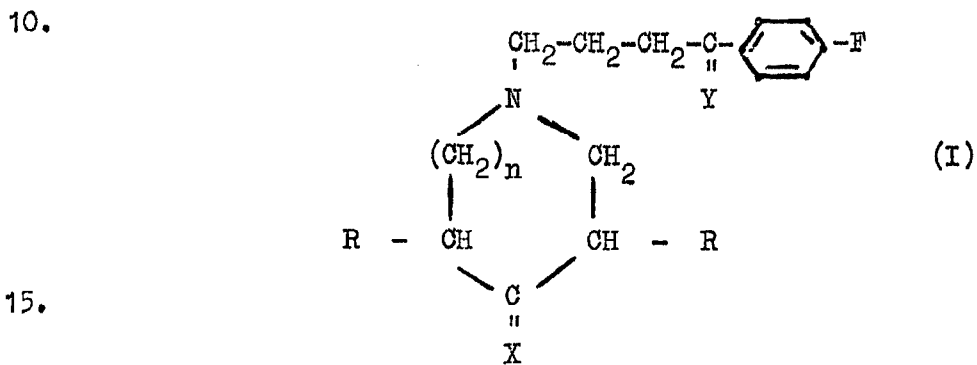


# 310250

## N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 2994/64, depositada el 9 de Marzo de 1.964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina y sus homólogos, caracterizado por el hecho de que los compuestos de la fórmula general I,



en la que

- X significa el radical oxo,  $(-\text{OH})_2$ ,  $(-\text{OR}_1)_2$ ,  $\begin{array}{c} -\text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} -\text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$
20. o  $\begin{array}{c} -\text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$ , en donde  $\text{R}_1$  se halla para un radical hidro-



310250

carburo monovalente que contiene 7 átomos de carbono a lo sumo y  $R_2$  se halla para un radical hidrocarburo bivalente que contiene 2 a 10 átomos de carbono;

Y significa el radical oxo,  $(-OR_3)_2$ , o  $\begin{matrix} -O \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ , en donde

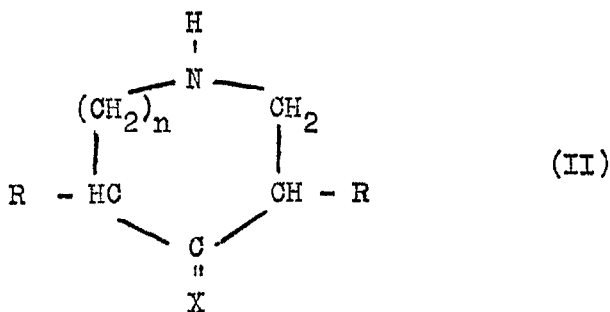
5.  $R_3$  se halla para un radical hidrocarburo monovalente y  $R_4$  se halla para un radical hidrocarburo divalente, cuyos radicales están preferentemente saturados y contienen cada uno 5 átomos de carbono a lo sumo,

R significa hidrógeno o un radical alquílico inferior y

10. n significa cero, 1 ó 2,

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos se preparan haciendo reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II,

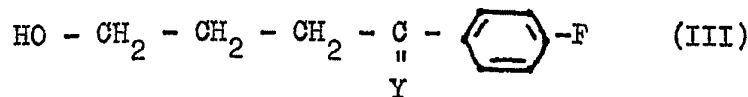
15.



20.

en la que X,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $n$  tienen la significación arriba indicada,

25. con un éster capaz de reaccionar de un compuesto de la fórmula general III,





310250

en la que Y tiene la significación arriba  
indicada,

y, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula general I,  
se altera con respecto a sus variables X e Y mediante desdo-

5. blamiento o introducción de agrupaciones de acetal, tioacetal  
o mezclas de acetal  $(-OR_1)_2$ ,  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} -S \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ , ó  $\begin{matrix} -S \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$  ó  
bien  $(-OR_3)_2$  ó  $\begin{matrix} -O \\ \diagup \\ R_4 \end{matrix}$ , y, si se desea, un compuesto de la

fórmula general I se transforma en una sal con un ácido inor-  
gánico u orgánico.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos deri-  
vados de piperidina y sus homólogos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por  
15. una sola cara.

Madrid, a 8 de marzo de 1965.

J:R. GEIGY A.G.

p. a. JAIME ISERN

p. p.