



Case 4-2668⁺

357.068

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 PIPERIDINICOS" a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

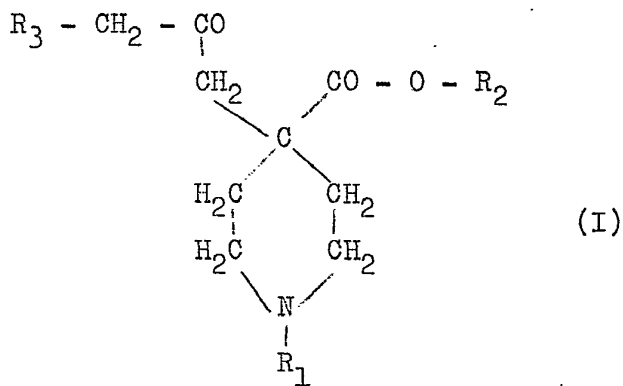
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos con propiedades valiosas farmacológicamente.

Se ha hallado sorprendentemente, que los
5. derivados piperidínicos de la fórmula general I

**POOR
QUALITY**



5.



en la que

10. R_1 significa un grupo alquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, que puede estar insubstituido o estar substituido en el grupo fenílico mediante el grupo nitro o amino, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alcoxi o el grupo 3,4-metilendioxi y en el
15. que el grupo fenílico puede estar enlazado con el grupo alquílico en lugar de directamente asimismo sobre oxígeno, los grupos carbonílicos, hidroximetilénicos, imino,



= 3 =

alcanoiloximetilénicos con 4 átomos de carbono a lo sumo o grupos alcanoiimino con 3 átomos de carbono a lo sumo, o el grupo cinámico,

R_2 significa un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,

5.

y

R_3 significa hidrógeno o el grupo metílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente en especial actividad antitusígena en índice terapéutico favorable.

10. Con excepción de los compuestos de la fórmula I, en los que R_1 significa alquilo, también muestran una acción analgésica moderadamente fuerte que puede demostrarse no solo en reacciones de dolor de condición inflamatoria sino también en reacciones de dolor de origen térmico.

15. Los nuevos derivados piperidínicos son por ello apropiados como materias activas para preparados farmacéuticos para mitigar ataques de tos, así como para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes, en los cuales no debe limitarse su utilización por la aparición de hábito y adicción.

20. En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes abajo citadas, R_1 es el grupo feniletílico, 3-fenilpropílico, 4-fenilbutílico 2-fenoxietílico, 3-fenoxipropílico, 4-fenoxibutílico,

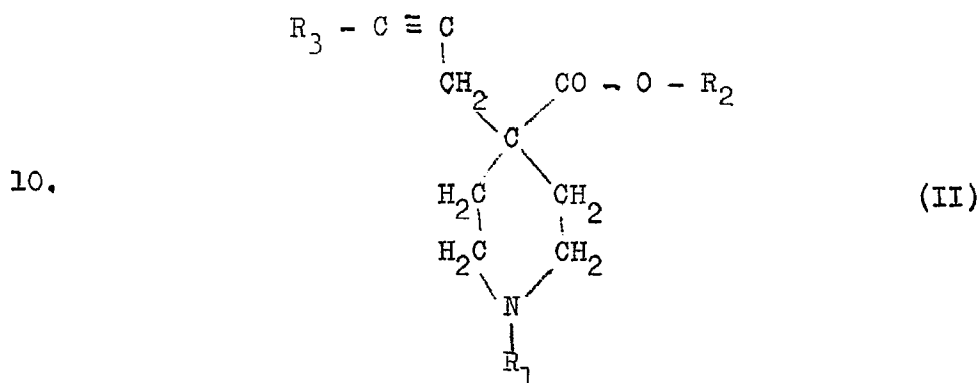


- fenacílico, 2-benzoiletílico, 3-benzoilpropílico, 2-hidroxi-2-feniletílico, 3-hidroxi-3-fenilpropílico, 4-hidroxi-4-fenilbutílico, 2-acetoxi-2-feniletílico, 2-propionoxi-2-feniletílico, 3-acetoxi-3-fenilpropílico, 3-propionoxi-3-fenilpropílico o 4-acetoxi-4-fenilbutílico o los grupos correspondientes substituidos en el núcleo bencénico análogamente a los grupos bencílicos citados, mediante grupos alquílicos, como el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-heptílico, n-octílico o n-nonílico, mediante los grupos bencílicos, p-fluorbencílico, o-, m- o p-cloro-bencílico, p-bromobencílico, 3,4-dicloro-bencílico, nitro-bencílico, amino-bencílico, p-metoxi-bencílico, p-etoxi-bencílico, p-isopropoxi-bencílico, 3,4-dimetoxi-bencílico, 3,4,5-trimetoxi-bencílico o 3,4-metilen-dioxi-bencílico; por grupos etílicos, n-propílicos y n-butílicos, que están substituidos en posición omega mediante los grupos anilino, m-fluoroanilino, p-fluoroanilino, o-cloroanilino, m-cloroanilino, p-cloroanilino, p-bromoanilino, o-anisidino, m-anisidino, p-anisidino, o-fenetidino, m-fenetidino, p-fenetidino, p-propoxi-anilino, (N-m-fluorfenil-acetamido),
20. (N-p-fluorfenil-acetamido), (N-o-clorofenil-acetamido), (N-m-clorofenil-acetamido), (N-p-clorofenil-acetamido), (N-3,4-diclorofenil-acetamido), (N-p-bromofenil-acetamido), (N-m-metoxifenil-acetamido), (N-p-metoxifenil-acetamido),
15. 5.
- 10.



(N-p-etoxifenil-acetamido) o (N-p-propoxifenil-acetamido), o está materializado por el grupo cinámico.

5. Para la preparación de los nuevos derivados piperídnicos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se trata desde temperatura ambiente a temperatura módicamente elevada, un compuesto de la fórmula general II,



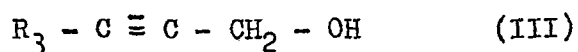
en la que

15. R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con un ácido mineral conteniendo agua, que contiene iones de mercurio, y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Como ácido mineral conteniendo agua es apropiado por ejemplo ácido sulfúrico al
20. 5-84%. La temperatura reaccional se elige baja en concentraciones de ácido ascendentes, al utilizar ácido sulfúrico al 84% se realiza la reacción de preferencia a temperatura ambiente, con ácido sulfúrico al 5-10% a 50-60°.



Los compuestos de la fórmula general II necesarios como materias de partida para este procedimiento, son asimismo nuevos. Su preparación se efectúa por ejemplo al hacer reaccionar un éster apto para reacción de la fórmula general

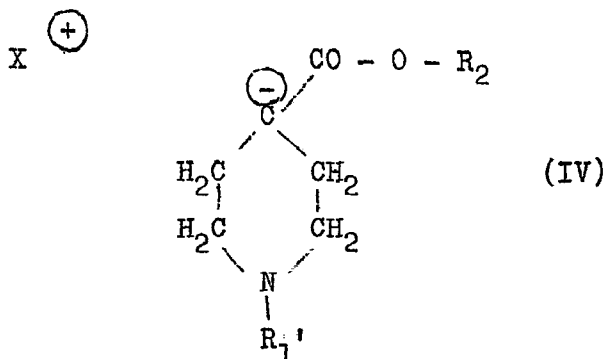
5. III,



en la que

R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con un compuesto de metal alcalino de un éster de ácido isonipecotínico que corresponde a la fórmula general IV,

10.



15.

en la que

X \oplus significa un ión de metal alcalino, en especial un ion de litio,

20.

R_1' significa un grupo que corresponde a la definición para R_1 con exclusión de aquellos grupos, que contienen un grupo carbonílico, hidroximetilénico o imino.



- Los derivados piperídínicos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, en caso deseado y en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un derivado piperídínico de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como éter dietílico, metanol o etanol, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa la sal precipitada inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico a metanol.
- 5.
- 10.

- Para la utilización como materia activa para medicamentos pueden utilizarse en lugar de bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración o no muestran acción farmacológica o muestran acción farmacológica propia. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como materias activas son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con derivados piperídínicos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido suc-
- 15.
- 20.
- 25.



cínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido embónico, o ácido 1,5-naftalin-disulfónico.

- Los nuevos derivados piperidínicos de la fórmula general I y sus sales se administran peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 5 y 600 mg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, cápsulas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 200 mg de un derivado piperidínico de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.

- Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1% y 90% de un derivado piperidínico de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden



- contener por ejemplo, todavía goma arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como formas unitarias de dosis orales son apropiadas cápsulas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blancas la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles fluidos, en donde asimismo pueden adicionarse estabilizadores.
- 5.
- 10.
- 15.

- Además pueden entrar en consideración asimismo para el tratamiento de tos por ejemplo asimismo tabletas desleibles, así como formas de aplicación oral no dosadas unitariamente, como por ejemplo jarabes y gotas para la tos elaboradas con las materias auxiliares usuales.
- 20.

- Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un derivado de piperidina de la fórmula general I o una de sus sales apropiada con una base grasa neutra, o también cápsulas recta-
- 25.



les de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, además también intravenosa contienen de preferencia una sal acuosoluble de un derivado piperidínico de la fórmula general I, como materia activa, en una combinación de preferencia de 0,5-5%, eventualmente junto con estabilizadores y sustancias tampón apropiados, en solución acuosa.
- 5.

10. El ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo, no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO

- 15,7 gramos de éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico se calientan durante 3 horas bajo agitación a 60-70° con 150 cc de ácido sulfúrico 1-n y 1,5 gramos de sulfato de mercurio (II). Luego la suspensión se filtra, el filtrado se regula alcalinamente bajo refrigeración con solución amoniacal acuosa concentrada y se extrae dos veces con cloroformo. Las soluciones de cloroformo reunidas se lavan con solución de cloruro sódico, se seca y concentra y el residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico hierve a 150-160°/0,01 Torr. De ello se prepara el clorhidrato mediante solución etérica de ácido clorhídrico y recristaliza en acetona, punto de fusión 165°.

- En forma análoga se prepara los compuestos siguientes:
15. el éster metílico del ácido 1-metil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 134-136°/12 Torr, citrato, punto de fusión 177-178° (preparado con ácido cítrico en acetona; recristaliza en metanol-dimetilformamida);
20. el éster etílico del ácido 1-metil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 130-136°/12 Torr, citrato, punto de fusión 172-173°;
- el éster etílico del ácido 1-etil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 138-151°/12 Torr, clorhidrato, punto de fusión 177-178°;



- el éster etílico del ácido 1-n-heptil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-190°/0,05 Torr (baño de aire) fumarato, punto de fusión 108-110°;
5. el éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico que hierve a 150-164°/0,01 Torr, clorhidrato, punto de fusión 165°;
- el éster etílico del ácido 1-n-octil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 123-125°/0,02 Torr, clorhidrato punto de fusión 108-111°;
10. el éster etílico del ácido 1-bencil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 143-152°/0,06 Torr, clorhidrato punto de fusión 183-184°;
- el éster etílico del ácido 1-(4-fenilbutil)-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-195°/0,1 Torr, clorhidrato punto de fusión 192-193°;
15. el éster etílico del ácido 1-(2-fenoxietil)-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 172-179°/0,1 Torr, clorhidrato punto de fusión 164-165°;
- el éster etílico del ácido 1-cinamil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-175°/0,01 Torr, clorhidrato punto de fusión 166-168°;
20. el éster etílico del ácido 1-n-nonil-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 104-106°;



- el éster etílico del ácido 1-(2-anilinoetil)-4-acetonil-isonipe-
cotínico, fumarato punto de fusión 134-137°;
5. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-propionamido)-etil]-4-
-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 109-
110°;
- el éster etílico del ácido 1-(2-benzoiletíl)-4-acetonil-isonipe-
cotínico, fumarato punto de fusión 139-142°;
- el éster etílico del ácido 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-aceto-
nil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 133-135°;
10. el éster etílico del ácido 1-(3-propionoxi-3-fenilpropil)-4-ace-
tonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 120°;
- el éster etílico del ácido 1-(3-acetoxi-3-fenilpropil)-4-aceto-
nil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 132-133°;
15. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-acetanido)-etil]-4-ace-
tonil-isonipecotínico, clorhidrato, punto de fusión 81-82°;
- el éster etílico del ácido 1-[2-(metoxifenil)-etil]-4-acetoxi-
-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 139-140°;
- el éster etílico del ácido 1-[3-(4-nitrofenil)-propil]-4-aceto-
nil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 208-209°;
20. el éster etílico del ácido 1-[3-(4-aminofenil)-propil]-4-aceto-
nil-isonipecotínico, punto de ebullición 0,01 Torr, 180 -
190°;



el éster etílico del ácido 1-[2-(4-clorofenil)-etil]-4-acetoni-
-isonipecotínico, fumarato, punto de fusión 158-160°; y

el éster etílico del ácido 1-[3-(4-metoxifenil)-propil]-4-ace-
toxi-isonipecotínico, fumarato, punto de fusión 128-130°.

5. Los ésteres alquílicos de ácido 4-(2-propinil)-isonipe-
cotínicos 1-substituidos necesarios como materias de partida
para la preparación de los compuestos precitados se pueden pre-
parar por ejemplo como sigue:

a) 20 granos de éster etílico del ácido isonicotínico se
10. hierven a reflujo durante 5 horas con 75,5 gramos de bromuro
3-fenilpropílico en 100 cc de dietilcetona. Luego la dietilce-
tona se evapora en vacío, el residuo se disuelve en agua y la
solución acuosa se extrae tres veces con éter. Al evaporar la
solución acuosa bajo vacío y luego al alto vacío permanece el
15. éster etílico del bromuro de 4-carboxi-1-(3-fenilpropil)-piri-
dinio.

b) 24,1 granos de la sal cuaternaria anterior se hidrogen-
nan a temperatura ambiente y a 3-4 atmósferas de presión en pre-
sencia de catalizador de rodio-óxido de aluminio (5% Rh) en 200
20. cc de etanol. A continuación se filtra el catalizador y lo fil-
trado se concentra. El residuo se sacude con cloroformo y se
regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada. El cloro-
formo se separa y la fase acuosa se extrae agotando con cloro-
formo. Las soluciones de cloroformo reunidas se lavan con so-
25. lución saturada de cloruro sódico, se seca y concentra y el re-



siduo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido l-
-(3-fenilpropil)-isonipecotínico hierve a 130-132°/0,08 Torr.

Análogamente a a) y b) (cuaternización en cada caso en
el alcohol existente como componente de éster) se obtienen:

5. el éster metílico del ácido l-netil-isonipecotínico, punto de
ebullición 73-75°/12 Torr;
- el éster etílico del ácido l-netil-isonipecotínico, punto de
ebullición 78-80°/11 Torr;
- el éster etílico del ácido l-etil-isonipecotínico, punto de ebu-
llición 100-107°/12 Torr;
10. el éster etílico del ácido l-n-heptil-isonipecotínico, punto de
ebullición 120°/0,01 Torr;
- el éster etílico del ácido l-n-octil-isonipecotínico, punto de
ebullición 130-135°/0,1 Torr;
15. el éster etílico del ácido l-bencil-isonipecotínico, punto de
ebullición 110-115°/0,2 Torr;
- el éster etílico del ácido l-(2-feniletíl)-isonipecotínico, pun-
to de ebullición 140-146°/0,08 Torr;
- el éster etílico del ácido l-(4-fenilbutil)-isonipecotínico, pun-
20. to de ebullición 142-153°/0,01 Torr;



- el éster etílico del ácido 1-(2-fenoxietil)-isonipecotínico, punto de ebullición 143-148^o/0,03 Torr;
- el éster etílico del ácido 1-cinamil-isonipecotínico, punto de ebullición 150-160^o/0,01 Torr;
5. el éster etílico del ácido 1-n-propil-isonipecotínico, punto de ebullición 107-110^o/0,05 Torr;
- el éster metílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-isonipecotínico, punto de ebullición 115-118^o/0,01 Torr;
- el éster etílico del ácido 1-(2-fenilpropil)-isonipecotínico, punto de ebullición 130-145^o/0,01 Torr;
10. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-propionamido)-etil]-isonipecotínico, punto de ebullición 190-216^o/0,01 Torr.

- c) En un matraz de 4 cuellos y de 350 cc se adiciona bajo nitrógeno a 11 gramos de bromobenceno en 100 cc de éter absoluto, bajo agitación, 0,98 gramos de hilo de litio recortado en pequeñas piezas y lavado con éter de petróleo, con lo cual el éter inicia la ebullición. Después que la reacción ha disminuido, se hierve a reflujo la mezcla todavía durante 2 horas y media. A la solución obtenida de litiofenilo se adiciona de una vez a 30^o 17,1 gramos de trifenilmetano en 80 cc de 1,2-dineto-
15. xietano absoluto, con lo cual la solución se tiñe de rojo oscuro a causa de la formación del trifenilmetilitio y hierve ligeramente. Tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se
- 20.



- adicionan a 28° 18,3 gramos de éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-isonipecotínico en 20 cc de éter absoluto. Bajo ligera elevación de la temperatura decolora la solución rojo oscura. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se trata de una vez con 8 gramos de bromuro propargílico (3-bromopropino) en 20 cc de éter absoluto. La mezcla se agita durante 2 horas y media a temperatura ambiente, con lo cual se tinte de amarillo y precipita bromuro de litio. A continuación, la mezcla reaccional se descompone con 10 cc de agua y se evapora en el evaporador rotativo. Al residuo se adiciona cloruro metilénico y la solución de cloruro metilénico obtenido se extrae cuatro veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se regulan alcalinamente y se extrae agotando con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan y concentran. El residuo se fija en éter, la solución de éter se seca y concentra y el residuo se destila. El éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico hierve a 170-172°/0,05 Torr. El aceite se disuelve en éter y a ello se adiciona el 95% de la dosis teórica de ácido fumarico. El fumarato se filtra por succión y recristaliza en isopropanol. El fumarato de éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico funde a 153°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

En forma análoga se preparan:

- el éster metílico del ácido 1-metil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 100-102°/12 Torr, citrato, punto de
- 25.



fusión 167-168°;

el éster etílico del ácido 1-metil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 112°/35 Torr, citrato, punto de fusión 169-170°;

5. el éster etílico del ácido 1-etil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 117-119°/12 Torr;

el éster etílico del ácido 1-n-heptil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 130-135°/0,01 Torr, fumarato 118-120°;

10. el éster etílico del ácido 1-n-octil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 128-135°/0,02 Torr, fumarato punto de fusión 119-120°;

el éster etílico del ácido 1-bencil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 131-159°/0,05 Torr, fumarato punto de fusión 157-158°;

15.

el éster etílico del ácido 1-(2-feniletíl)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 139-143°/0,08 Torr, clorhidrato punto de fusión 212-213°;

20. el éster etílico del ácido 1-(4-fenilbutil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 165-185°/0,01 Torr, fumarato punto de fusión 117-118°;

el éster etílico del ácido 1-(2-fenoxietil)-4-(2-propinil)-iso-



- nipecotínico, punto de ebullición 163-169^o/1 Torr, fumarato
punto de fusión 133-139^o;
5. el éster etílico del ácido 1-(cinamil-4-(2-propinil)-isonipeco-
tínico, punto de ebullición 170-178^o/0,02 Torr, fumarato
punto de fusión 164-165^o;
- el éster etílico del ácido 1-n-propil-4-(2-propinil)-isonipeco-
tínico, punto de ebullición 112-114^o/2 Torr, clorhidrato
punto de fusión 168-169^o;
10. el éster metílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-iso-
nipecotínico, punto de ebullición 134-139^o/0,01 Torr, fuma-
rato punto de fusión 153-154^o;
- el éster etílico del ácido 1-(2-fenilpropil)-4-(2-propinil)-iso-
nipecotínico;
15. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-propionamido)-etil]-4-
-(2-propinil)-isonipecotínico.

20. 1 gramo del éster etílico del ácido 1-[3-(4-nitrofenil)-
-propil]-4-(2-propinil)-isonipecotínico se disuelven bajo agita-
ción y a 50^o en ácido acético glacial. Luego se adiciona a go-
tas en 2 minutos una solución de 3,5 cc de ácido clorhídrico con-
centrado y 2,5 gramos de cloruro estánnico, y se calienta duran-
te 30 minutos a 90^o. Se enfría, se regula a un pH de 3,5 con 2
cc de lejía de sosa concentrada, se separa del lodo, se lava bien
con agua, se regula alcalinamente la solución ácida con amoniaco



concentrado y se extrae con éter. La solución etérica se seca y concentra. El éster etílico del ácido 1-[3-(4-aminofenil)-propil]-4-(2-propinil)-isonipecotínico se destila en el tubo de bolas a un punto de ebullición de 180-190^o y 0,01 Torr.

=====

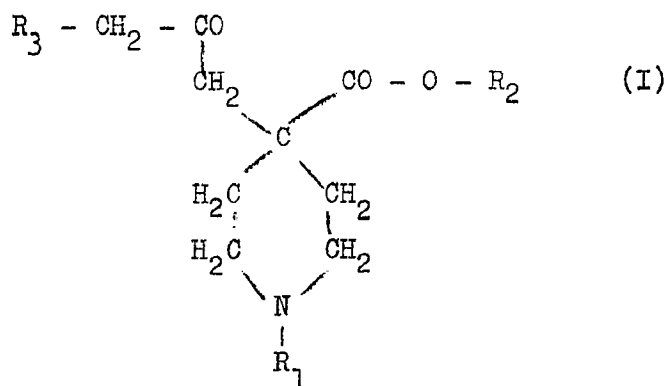


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11.356/67 del 11 Agosto 1967.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20.

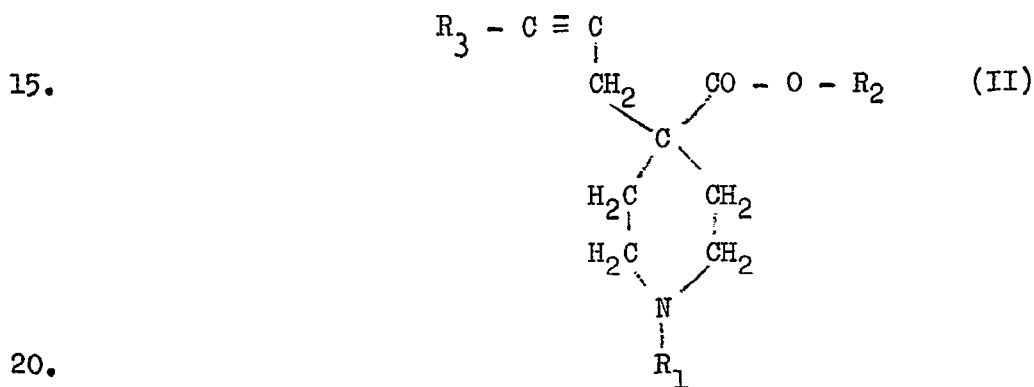
R_1 significa un grupo alquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, que puede ser insustituido o estar substituido en el grupo fenílico por el grupo nitro o amino, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alcoxi o el grupo 3,4-meti-



5. lendioxi y en el que el grupo fenílico puede estar enlazado con el grupo alquílico en lugar de directamente asimismo sobre oxígeno, el grupo carbonílico, el grupo hidroximetilénico, el grupo imino, el grupo alcanoiloximetilénico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el grupo alcanoilimino con 3 átomos de carbono a lo sumo, o el grupo cinámico,

10. R_2 significa un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo y

R_3 significa hidrógeno o el grupo metílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II



en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, se trata con un ácido mineral conte-



niendo agua, que contiene iones de mercurio y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Agosto de 1968

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Enmudo: LUIS REY PADILLA