



18 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	445.476	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2437/75	26 de Febrero de 1.975	Suiza
2766/75	5 de Marzo de 1.975	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIPERIDINA

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ A.G., entidad suiza.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Davilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)

Dr. Jean-Michel Bastian

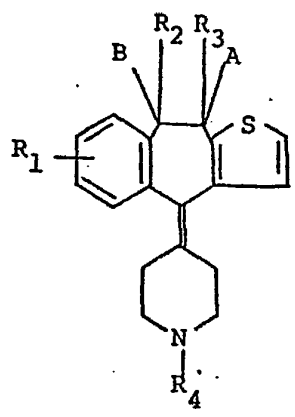
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de piperidina de fórmula I,

5



I

10

en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con un número atómico de 9 a 35, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15

R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

A y B juntas forman un enlace o, cuando

R_3 es hidrógeno, cada una de A y B también significa hidrógeno,

20

y sus sales de adición de ácido, así como con procedimientos para la producción de los mismos.

25

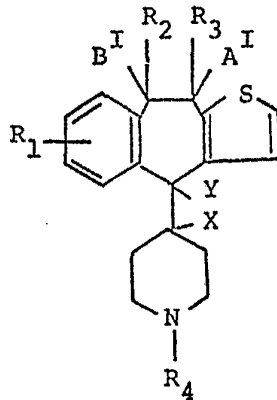
El sustituyente R_1 preferentemente significa hidrógeno. Un sustituyente R_1 con otros significados preferentemente se encuentra en una posición 6 ó 7 de la estructura de benzocicloheptatiófono. Cuando R_1 es halógeno tal como definido previamente, entonces preferentemente significa cloro. Los grupos alquilo previamente definidos, representados por los sustituyentes

R_1 , R_2 , R_3 o R_4 , preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente significan grupos metilo.

5 Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno o cloro, que se encuentra preferentemente en la posición 7 de la estructura del anillo, cada una de R_2 y R_4 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente un grupo metilo, y R_3 es hidrógeno, metilo o etilo.

10 De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante un procedimiento caracterizado porque

15 a) se separa agua de compuestos de fórmula II,



II

20

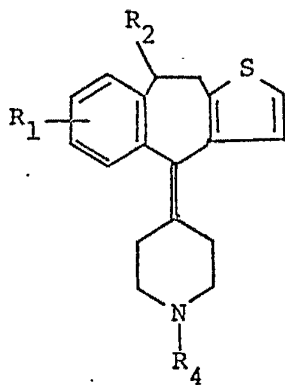
en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados,

25

A^I y B^I juntas forman un enlace, o
 A^I es hidroxilo y B^I es hidrógeno, o,

cuando R_3 es hidrógeno, cada una de A^I y B^I también es hidrógeno, y X e Y forman un enlace, cuando A^I es hidroxilo, o X es hidrógeno e Y es hidroxilo, cuando A^I y B^I juntas forman un enlace o cada una de A^I y B^I es hidrógeno,

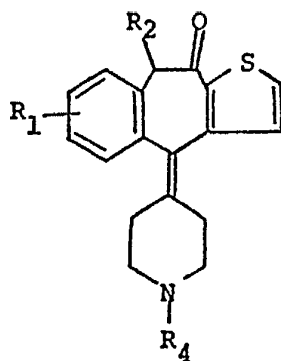
o b) se producen compuestos de fórmula Ia,



Ia

en donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados previamente indicados,

reduciendo compuestos de fórmula III,



III

5

en donde R₁, R₂ y R₄ tienen los significados
previamente indicados,

10

y, si se desea, los compuestos resultantes de fórmula I
se convierten en sus sales de adición de ácido.

15

La separación de agua de los compuestos de
fórmula II de acuerdo con la variante a) del procedi-
miento puede efectuarse en forma conocida para la sepa-
ración de agua de carbinoles análogos, p.ej. dejando
actuar sobre los compuestos de fórmula II agentes de
separación de agua, adecuados. La reacción puede efec-
tuarse facultativamente con la adición de un disolvente
orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción,
p.ej. un alcohol inferior. Como agentes de separación de
agua pueden usarse, p.ej., ácidos minerales o ácidos
orgánicos fuertes o también anhídridos o halogenuros de
ácido, p.ej. anhídrido acético o cloruro de tionilo.

20

25

Como ejemplos de ácidos adecuados pueden mencionarse los
ácidos minerales, tales como los ácidos halogenhídricos,
p.ej. soluciones alcohólicas de cloruro de hidrógeno o

ácido clorhídrico concentrado/ácido acético glacial, o los ácidos orgánicos, tales como los ácidos trifluoroacético y bencenosulfónico. La temperatura de la reacción preferentemente es entre aprox. 0° y 100°C.

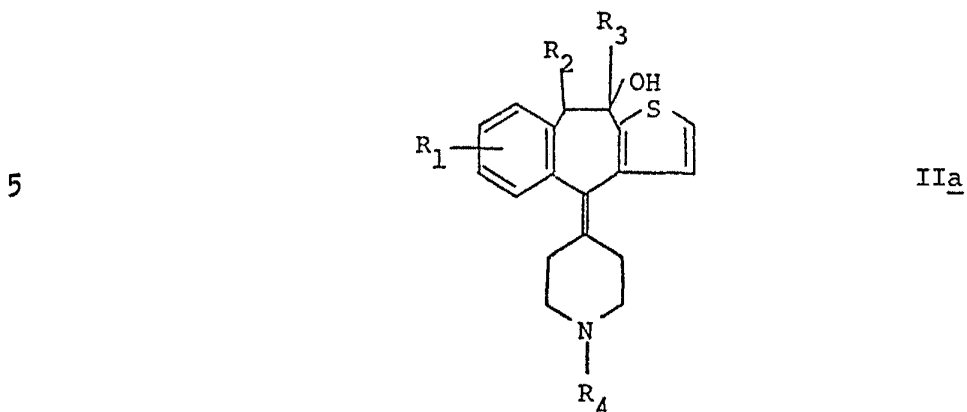
5 La reducción de los compuestos de fórmula III de acuerdo con la variante b) del procedimiento puede efectuarse de acuerdo con los métodos usuales para la reducción del grupo carbonilo al grupo CH₂. Procedimientos de reducción adecuados son, p.ej.: la reducción de
10 de acuerdo con Clemmensen o el método según Wolff-Kishner y sus modificaciones. Así, los compuestos de fórmula III pueden reducirse, p.ej., de acuerdo con Clemmensen con cinc amalgamado/ácido clorhídrico, facultativamente con la adición de un disolvente orgánico inerte bajo las con-
15 diciones de la reacción, tal como p.ej. un hidrocarburo aromático tal como tolueno, o un disolvente miscible con agua, p.ej. un alcohol inferior, ácido acético, o un éter tal como dioxano. De acuerdo con Wolff-Kishner pueden convertirse primero los compuestos de fórmula III en sus
20 hidrazonas, y éstas pueden tratarse a continuación con bases fuertes, p.ej. hidróxidos o alcoholatos de metal alcalino. La reducción según Wolff-Kishner se efectúa preferentemente de acuerdo con la variante del procedi-
25 miento de Huang-Minlon, p.ej. dejando reaccionar los com-
 puestos de fórmula III con hidrato de hidracina en

presencia de un hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico, miscible con agua, de alto punto de ebullición e inerte bajo las condiciones de la reacción, p.ej. un polialcohol tal como di- o trietilenglicol, a temperaturas entre aprox. 50 y 150°C, y calentando a continuación la mezcla de la reacción hasta temperaturas entre aprox. 200 y 250°C durante otras 3 a 6 horas aproximadamente, después de la separación mediante destilación del agua formada. De acuerdo con otro método, los compuestos de fórmula III pueden reaccionarse primero con tosilhidracina de acuerdo con el método descrito en Chem.Ind. 1964, 153, para obtener las tosilhidrazonas correspondientes, y éstas pueden reducirse a continuación con borohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula I, obtenidos de acuerdo con la invención, pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en forma de por sí conocida en sus sales de adición de ácido y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I de la invención pueden formar sales de adición de ácido, p.ej. con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos tal como ácido maleico.

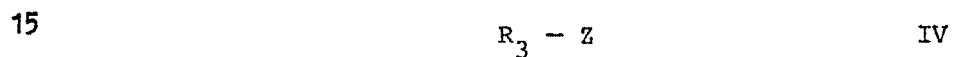
Los materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

a') Los compuestos de fórmula IIa,



10 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,

pueden obtenerse, p.ej., reaccionando en forma de
por sí conocida compuestos de fórmula III con
compuestos organometálicos de fórmula IV,

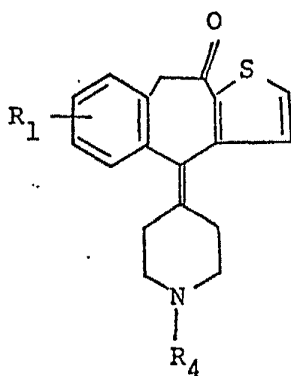


en donde R_3 tiene el significado previamente
indicado, y

Z es litio o un radical $-Mg-Hal$,

20 en donde Hal es cloro, bromo o yodo,
p.ej. bajo las condiciones de una reacción de Grignard.

b') Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse,
p.ej., alquilando en forma de por sí conocida com-
puestos de fórmula V,



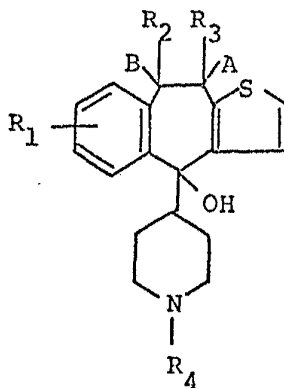
5

en donde R_1 y R_4 tienen los significados
previamente indicados,

10

p.ej. mediante reacción con un halogenuro de
alquilo correspondiente.

c') Los compuestos de fórmula IIb,



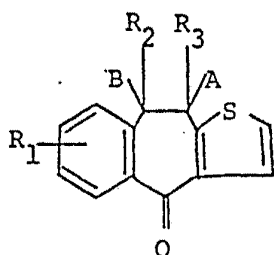
15

20

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A y B tienen los signi-
ficados previamente indicados,

pueden obtenerse, p.ej., reaccionando en forma de
por sí conocida compuestos de fórmula VI,

25

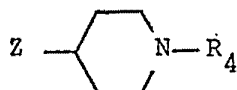


VI

5

en donde R₁, R₂, R₃, A y B tienen los significados previamente indicados, con compuestos de fórmula VII,

10

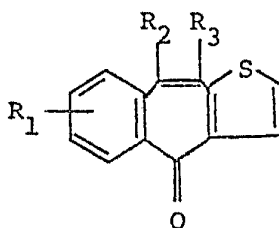


VII

en donde R₄ y Z tienen los significados previamente indicados, p.ej. bajo las condiciones de reacción de una reacción de Grignard.

15

d') Los compuestos de fórmula VI_a,

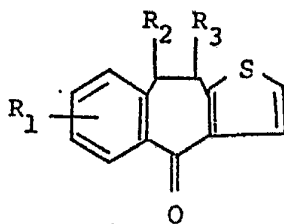


VI_a

20

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados previamente indicados, pueden obtenerse, p.ej., monobromando en forma de por sí conocida compuestos de fórmula VI_b,

25



VIb

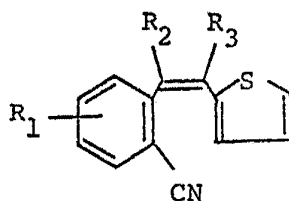
5

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
previamente indicados,

en la posición 9 ó 10 de la estructura del anillo
mediante reacción con N-bromosuccinimida, y sepa-
rando bromuro de hidrógeno del producto de la reacción.

10

e') Los compuestos de fórmula VIb pueden obtenerse,
p.ej., hidrogenando catalíticamente el doble enlace
en compuestos de fórmula VIII,



VIII

15

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
previamente indicados,

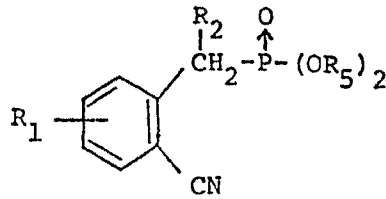
20

hidrolizando el grupo nitrilo al grupo carboxilo
en el producto de reducción, y a continuación
ciclizando el ácido resultante o sus derivados de
ácido reactivos, preferentemente en presencia de
ácido polifosfórico.

25

f') Los compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse,
p.ej., condensando los alquil(o-ciano- α -alquil-

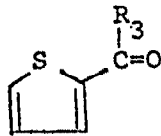
bencil)fosfonatos de fórmula IX,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados
previamente indicados, y

R_5 es alquilo inferior,

10 con un 2-tiofenaldehído de fórmula X,



15 en donde R_3 tiene el significado previamente
indicado,

bajo las condiciones de reacción de una reacción
de Wittig, modificada según Horner.

20 En cuanto no se describa la producción de los
materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden pro-
ducirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en
forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a
procedimientos conocidos.

25 Los compuestos de fórmula I y sus sales de
adición de ácido fisiológicamente tolerables se carac-
terizan por propiedades farmacológicas interesantes y,

por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.

5 En ensayos con animales, los compuestos particularmente son capaces de inhibir la secreción de la hormona luteinizante, p.ej. en el ensayo funcional de la inhibición de la ovulación en ratas.

10 Debido a los efectos arriba indicados, los compuestos pueden usarse para ejercer una influencia sobre la función de los ovarios y de los testículos o sobre las funciones de órganos dependientes de los mismos, p.ej. para influir sobre la próstata.

En ensayos con animales, los compuestos además exhiben las propiedades típicas de los antidepresivos y, por ejemplo, ejercen un efecto antagonístico hacia los síntomas inducidos por la tetrabenacina.

15 Debido a sus propiedades antidepresivas, los compuestos pueden usarse como agentes antidepresivos y en la psiquiatría para el tratamiento de depresiones de orígenes diversos.

20 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables, pueden usarse como medicamentos junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales en preparaciones galénicas, p.ej. tabletas, cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden producirse de acuerdo con métodos
25 de por sí conocidos.

En los Ejemplos siguientes no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 4-(9-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-iliden)-1-metilpiperidina

5 Una solución de 17,0 g de 9,10-dihidro-9-metil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta(1,2-b]tiofen-10-ol (mezcla de isómeros) en 300 cc de solución 5 normal de ácido clorhídrico en isopropanol se calienta hasta ebullición durante 20 minutos y se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en 10 agua, se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica y se extrae con benceno. Las soluciones de benceno se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El compuesto 15 del título obtenido como aceite se convierte en el clorhidrato en acetona/éter. P.F.: sinterización a partir de 182°, descomposición a partir de 190°.

El material inicial puede producirse como sigue:

20 a) 24,5 g de 4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona se disuelven con ebullición en 750 cc de ciclohexano. Después de enfriar hasta 50°, se añaden a esta temperatura 10,7 g de butilato terc. de potasio, y la suspensión 25 resultante se enfría hasta 20°. Se añaden lentamente, por

gotas, a esta temperatura 2,4 g de yoduro de metilo, se sigue agitando durante 1 hora, se vierte la mezcla de la reacción sobre 100 cc de agua y 100 cc de benceno, y se separa la fase orgánica. La 9-metil-
5 4-(1-metil-4-piperidiliden-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona, obtenida como residuo aceitoso después de concentrar mediante evaporación, puede usarse en estado bruto para la reacción siguiente (P.F. del hidrogenfumarato 213-215° de etanol).

10 b) Una solución de 25,0 g de la cetona arriba obtenida en 350 cc de etanol se reduce con un total de 3,0 g de borohidruro de sodio, disueltos en 13 cc de agua y 0,4 cc de solución de sosa cáustica al 40 %. Tiempo
15 de la reacción 4 horas a 40°, y 1 hora a la temperatura de ebullición. Después de la adición de 35 cc de metanol, la mezcla de la reacción se calienta hasta ebullición durante 30 minutos, se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en cloroformo y agua, y la fase orgánica se sigue elaborando, con lo cual se
20 obtiene 9,10-dihidro-9-metil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10-ol, isómero α con un P.F. de 220-222°, e isómero β con un P.F. de 236-237°.

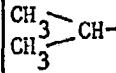
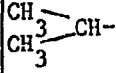
25 EJEMPLO 2: 4-(9,10-dimetil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-iliden)-1-metilpiperidina

El compuesto del título se produce en forma análoga al Ejemplo 1, a partir de 9,5 g de 9,10-dimetil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10-ol en 180 cc de solución 5 normal de cloruro de hidrógeno en isopropanol. P.F. 266-267° (recristalizado de acetona).

El material inicial se obtiene como sigue:

- a) Una solución de 11,0 g de 9-metil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona en 150 cc de benceno se añade, por gotas, en una atmósfera de nitrógeno a 25-30°, a una solución de 43 cc de metilolitio 2 molar en éter dietílico, diluido con 150 cc de éter dietílico. La mezcla de la reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre 500 cc de solución de cloruro de amonio al 20 %, la fase orgánica se separa y se sigue elaborando. El 9,10-dihidro-9,10-dimetil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10-ol, sólido, obtenido, se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

Los siguientes derivados de 4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofeno de fórmula I también se obtienen en forma análoga a los Ejemplos 1 y 2 mediante separación de agua de los 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-10-oles correspondientes:

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A+B	Constantes físicas
2A	7-Cl	CH ₃ -	H	CH ₃ -	en-lace	P.F.: desde 190° S** desde 200° D***
2B	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	"	P.F.: ClH*: 235 - 236 °
2C	H		H	CH ₃ -	"	P.F.: desde 203° D***
2D	H	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	"	Valor Rf ^Δ 5,9
2E	7-Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	"	Valor Rf ^Δ 5,7
2F	H		CH ₃ -	CH ₃ -	"	Valor Rf ^Δ 6,0

S = sinterizar * D = descomposición. *ClH = clorhidrato

Δ Cromatograma de capa delgada: adsorbente gel de sílice, eluyente benceno/etanol/amoníaco 84:15:1.

EJEMPLO 3: 4-(9,10-dihidro-9-metil-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-iliden)-1-metilpiperidina

Una solución de 12,0 g de 9,10-dihidro-9-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol en 180 cc de isopropanol y 180 cc de solución 7 normal de cloruro de hidrógeno en isopropanol se calienta hasta ebullición durante 3 horas, se evapora hasta sequedad, el residuo se recoge en 100 cc de agua, se alcaliniza con solución concentrada de sosa cáustica y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido como residuo aceitoso, se convierte en el hidrogenmalato en etanol. P.F. del hidrogenmalato

193-194° (de etanol).

El material inicial puede producirse como sigue:

- 5 a) Una solución de 73,0 g de 2-tiofenaldehído y 170,0 g de dietil-1-(o-cianofenil)etilfosfonato en 800 cc de dimetilformamida anhidra se añade por gotas, a 20-30° en una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 39,0 g de metilato de sodio en 500 cc de dimetilformamida anhidra, se sigue agitando a 40°
- 10 durante 1 hora, se enfría la mezcla de la reacción hasta 10-15°, y se diluye con aprox. 5 litros de agua de hielo, y después de la elaboración posterior se obtiene el 2-[1-(2-tienil)-2-propenil]benzoni-
nitrilo con un P.E. de 200-210°/0,1-0,2 mm Hg.
- 15 b) Una solución de 125,0 g del producto arriba obtenido en 1250 cc de etanol se hidrogena en presencia de 32,0 g de paladio al 5 % sobre óxido de aluminio durante 24 horas a 100° y a 16 atmósferas de presión de hidrógeno para obtener 2-[1-(2-tienil)-2-propil]-
- 20 benzonitrilo con un P.E. de 205-210°/0,1 mm Hg.
- c) Una solución de 110,0 g del producto arriba obtenido en 100 cc de éter dietilenoglicolmonometílico se añade lentamente, por gotas, a 180°, a una mezcla de 220 g de hidróxido de potasio en 350 cc de éter
- 25 dietilenoglicolmonometílico, la mezcla se agita a la

misma temperatura durante 3 horas, se enfría hasta aprox. 70°, y después de la elaboración posterior se obtiene el ácido 2-[1-(2-tienil)-2-propil]benzoico con un P.F. de 94-95°.

- 5 d) Una mezcla de 12,0 g del ácido arriba obtenido y 120 g de ácido polifosfórico se agita durante 2 horas a 70-80°, se vierte sobre 500 cc de agua y se sigue elaborando. La 9,10-dihidro-9-metil-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona resultante tiene un
- 10 P.E. de 190-198°/0,05 mm Hg.
- e) 2,4 g de magnesio activado con yodo se reaccionan con 12,0 g de 4-cloro-1-metilpiperidina en 100 cc de tetrahidrofurano anhidro a la temperatura de ebullición durante 2 horas, la mezcla de la reacción se
- 15 enfría hasta 10°, y se le añade una solución de 12,0 g de 9,10-dihidro-9-metil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ona en 70 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y a la temperatura de ebullición
- 20 durante otra hora, la mezcla de la reacción se enfría, se vierte sobre 150 cc de solución de cloruro de amonio al 20%, y la fase orgánica se separa y se sigue elaborando. El 9,10-dihidro-9-metil-4-(1-metil-4-piperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-ol,
- 25 obtenido como aceite espeso, se usa para la etapa siguiente sin mayor purificación.

Los derivados mencionados en los Ejemplos 1, 2 y 2A a 2F, así como los derivados siguientes de 4-(alquilpiperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofeno, también se obtienen en forma análoga al Ejemplo 3 mediante separación de agua de los derivados de 4-(alquilpiperidil)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]-tiofen-4-ol correspondientes:

Ej.No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cada una de A y B	Constantes físicas
3A	7-Cl	CH ₃ -	H	CH ₃ -	H	P.F. 135 - 137 °
3B	H	CH ₃ -	H	C ₂ H ₅ -	"	Valor Rf ^Δ 5,8
3C	H	C ₂ H ₅ -	H	CH ₃ -	"	Valor Rf ^Δ 7,2

^Δ Cromatograma de capa delgada: adsorbente gel de sílice, eluyente benceno/etanol/amoníaco 84:15:1.

EJEMPLO 4: 4-(9,10-dihidro-9-metil-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-4-iliden)-1-metilpiperidina

16,0 cc de hidrato de hidracina y 15,5 g de hidróxido de potasio se añaden a una solución de 25,0 g de 9-metil-4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]-ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona en 350 cc de dietilenoglicol, la mezcla de la reacción se calienta hasta 150° durante 1 hora, y hasta 205-210° durante 3 horas, con agitación, se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre 2 litros de agua. La suspensión acuosa se extrae 3 veces con cloruro de metileno, los extractos se lavan con agua y con solución saturada

de sal común, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El residuo aceitoso se disuelve en etanol, se descolora con carbón animal y se convierte en el hidrogenmalato. P.F. 193-194° (de etanol).

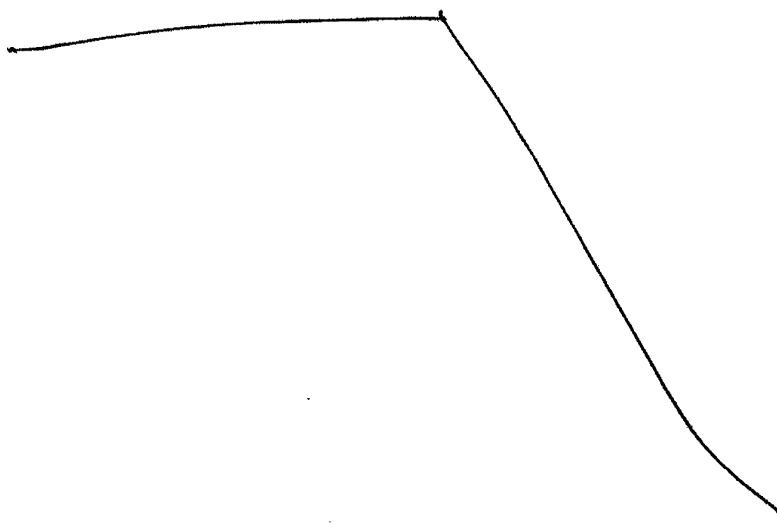
5

Los derivados de 9,10-dihidro-9-alkil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofeno de fórmula Ia, mencionados en los Ejemplos 3A a 3C, también se obtienen en forma análoga al Ejemplo 4 mediante reducción de los derivados de 9-alkil-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-ona correspondientes.

10

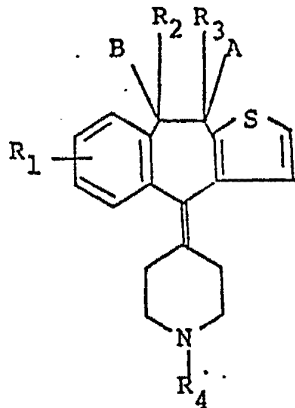
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15



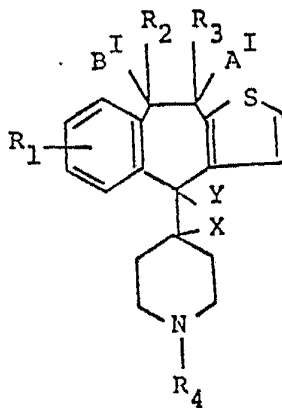
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de piperidina, de fórmula I,



I

5 en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con un número atómico de 9 a 35, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_2
es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y A y B juntas forman un enlace o, cuando R_3 es hidrógeno, cada una de A y B también
10 significa hidrógeno; y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula II:



II

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados
previamente indicados, A^I y B^I juntas forman un
enlace, o A^I es hidroxilo y B^I es hidrógeno, o,
cuando R_3 es hidrógeno, cada una de A^I y B^I tam-
5 bién es hidrógeno, y X e Y forman un enlace, cuando
 A^I es hidroxilo, o X es hidrógeno e Y es hidroxilo,
cuando A^I y B^I juntas forman un enlace o cada una de
 A^I y B^I es hidrógeno; con agentes separadores de
agua, en caso dado en presencia de un disolvente
10 orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción,
a temperaturas entre 0 y 100°C aproximadamente.

2.- Procedimiento para preparar derivados
de piperidina, tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 23 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 MAYO 1977 .

SANDOZ, A.G.

