



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(12) FECHA DE PRESENTACION	47677	
7-7-76		

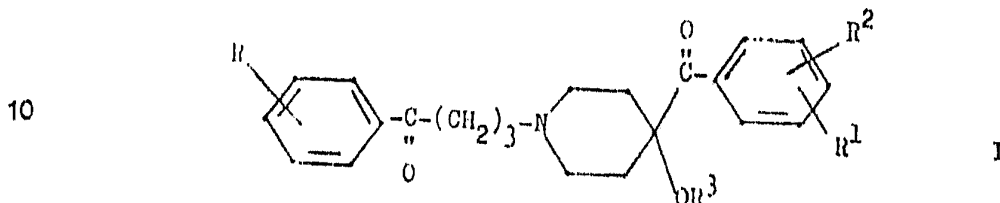
PATENTE DE INVENCION

(6) PRIORIDADES: (8) NUMERO 19222/75	(7) FECHA 7 de mayo de 1.975	(9) PAIS Inglaterra
(17) FECHA DE PUBLICACION	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(4) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar nuevas 1-sustituido-4-pirrol-4-hidro- xipiperidinas.		
(5) SOLICITANTE (6) AB Ferrosan		
(13) DOMICILIO DEL SOLICITANTE Celsiusgatan 35, 201 10 Malmö 1, Suecia.		
(2) INVENTOR (ES) Sven Erik Harry HERNESTAM, Anders Karl Konrad BJORK Aina Lisbeth ABRAMO Bengt Eric Sigvard KJELLBERG.		
(3) INVENCIÓN (ES)		
(12) REPRESENTANTE GOMEZ-AQUEBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas 1-sustituido-4-aróil-4-hidroxipiperidinas y sus sales de adición de ácido que tienen valiosas propiedades farmacológicas.

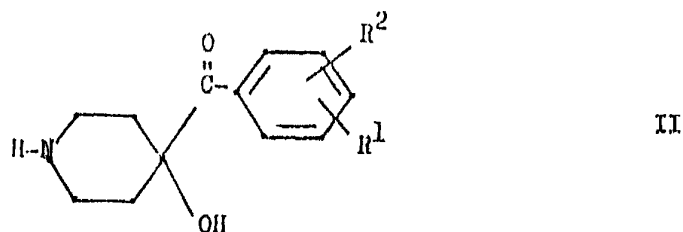
5 La invención describe también intermedios útiles en el procedimiento de la invención para preparar dichas piperidinas.

Según el procedimiento de la presente invención, se obtienen compuestos de fórmula general:

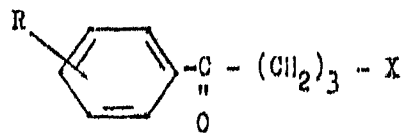


15 en la que  $R^1$  y  $R^2$  representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, alquilo con hasta 5 átomos de carbono), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, alcoxi con hasta 5 átomos de carbono), un átomo de halógeno -  $F$ ,  $Cl$  ó  $Br$  - ó  $CF_3$ ,  $R^3$  representa  $H$  o un grupo acilo conteniendo de 2 a 19 átomos de carbono y  $R$  representa un átomo de halógeno ó  $CF_3$ . Los compuestos de fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas.

20 De acuerdo con el procedimiento de la invención, las nuevas cetonas de fórmula I se preparan como sigue:  
A (a) por reacción de 4-benzóil-4-hidroxi-piperidina

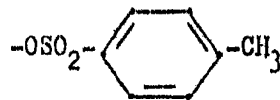


con el compuesto

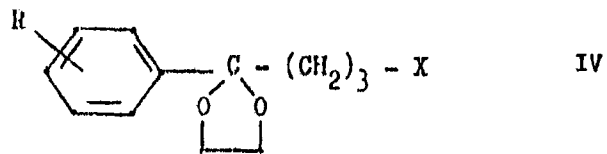


en cuyos compuestos R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente y X es halógeno, preferiblemente bromo, u otro grupo reactivo, por ejemplo

5

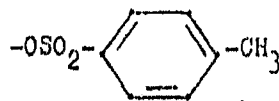


para formar el compuesto I, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno; ó A (b) por reacción de 4-benzoil-4-hidroxi-piperidina de fórmula II con el compuesto

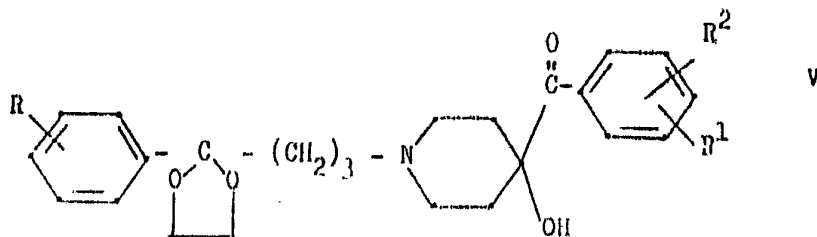


10

en donde X es halógeno, preferiblemente bromo, u otro grupo reactivo, por ejemplo



para formar el compuesto



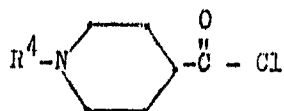
5        tras lo cual se hidroliza el compuesto de fórmula V, de modo convencional, para formar el compuesto de fórmula I, en donde  $R^3$  es hidrógeno y, si se desea, se acila el compuesto obtenido según el procedimiento A (a) o A (b) para formar el compuesto de fórmula I, en donde  $R^3$  es un grupo acilo, teniendo 2-19 átomos de carbono.

10        El compuesto 4-aciloxi de fórmula I, como se establece en la tabla 3, se puede formar por tratamiento de los compuestos 4-hidroxi del tipo I con un anhídrido carboxílico seleccionado, empleando una 4-dialquilaminopiperidina como catalizador de acilación. Se puede usar trietilamina para ligar el ácido formado en la reacción. Como medio de reacción se puede utilizar un disolvente aprótico, trietilamina en exceso o anhídrido en exceso.

15        Las nuevas 4-benzoil-4-hidroxipiperidinas de fórmula II, tal y como se utilizan en la invención, se pueden preparar mediante una secuencia de reacciones comen-

zando con:

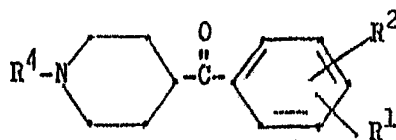
B (a) Una reacción de Friedel-Crafts de



VI

5

y un benceno  $R^1$ ,  $R^2$ -sustituido en un disolvente adecuado, por ejemplo nitrobenzono o un exceso del reactante  $R^1$ ,  $R^2$ -benzono, para formar

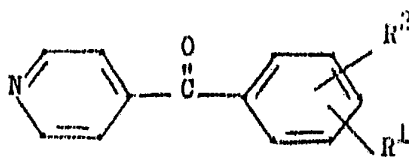


VII

en cuyos compuestos  $R_4$  es acetilo o metilo y  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente;

10

B (b) una reacción de Grignard entre 4-cianopiridina y un bromuro de fenilmagnesio para formar



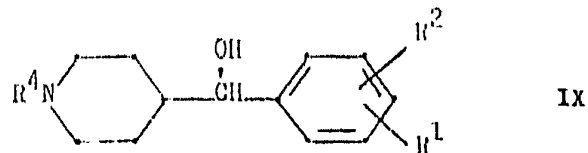
VIII

en donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente.

15

La 4-benzoilpiridina de fórmula VIII se hidrogena sobre un catalizador de platino para dar el 4-pipe-

pidilarilcarbinol

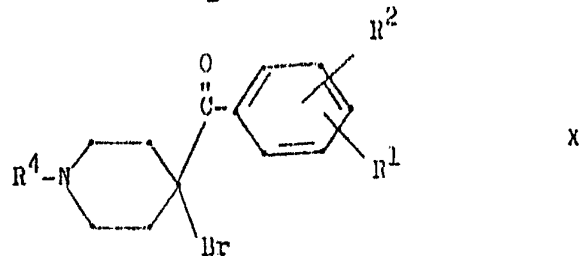


5 en donde  $R^4$  representa hidrógeno, o en primer lugar se bencila o metila para dar el correspondiente haluro de 1-bencil( ó metil)-4-aroilpiridinio y a continuación se reduce como anteriormente para formar el compuesto de fórmula IX ( $R^1 =$  bencilo,  $CH_3$ ).

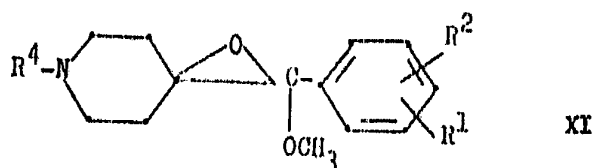
10 El compuesto de fórmula IX se oxida mediante óxido crómico o ácido crómico en ácido acético para formar un compuesto de fórmula VII ( $R^4 = H, CH_3, \text{bencilo}$ )

La 4-aroilpiperidina de fórmula VII en bruto ( $R^4 = CH_3, \text{bencilo}$ ) se convierte al hidrobromuro. El compuesto de fórmula VII ( $R^4 = H$ ) se acetila.

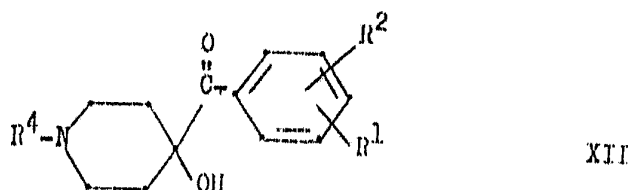
15 El compuesto de fórmula VII ( $R^4 = CH_3CO, \text{bencilo}$ ) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo  $CHCl_3$  ó  $CCl_4$  y se broma con  $Br_2$  para formar



el cual, después de la recristalización, se trata con NaOMe en MeOH. Después de la adición de agua y evaporación de MeOH, el compuesto



5 se puede extractar con éter. El compuesto en bruto de fórmula XI se hidroliza en etanol con ácido clorhídrico concentrado, para formar el compuesto



10 El compuesto de fórmula XII ( $R^4 = CH_3CO$ ) se precipita con agua. Después de la alcalinización, extracción con  $CHCl_3$  o benceno y secado de la solución sobre sulfato sódico, el compuesto de fórmula XII ( $R^4 = CH_3$ ) se puede precipitar como una sal.

El nuevo compuesto de fórmula II se puede preparar mediante:

15 C (a) separación del grupo acetilo (XII,  $R^4 = CH_3CO$ ) mediante ácido clorhídrico 5N;

C (b) hidrogenolisis selectiva sobre un catalizador de paladio del grupo bencilo (XII,  $R^4 =$  bencilo);

C (c) desmetilación (XII,  $R^4 = CH_3$ ) con cloroformato de etilo, seguido por hidrólisis ácida.

5                    En la preparación del intermediario de fórmula II, se puede utilizar siempre la secuencia B (b) - C (a), pero cuando químicamente es factible se prefiere la secuencia B (a) - C (a).

10                    En las reacciones A (a) y A (b), el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con el compuesto de fórmula III o IV en un disolvente adecuado, bien un disolvente apolar, por ejemplo benceno o xileno, o bien un disolvente polar, por ejemplo dimetilformamida o acetato de isobutilo.

15                    La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina o carbonato sódico y, si se desea, en un autoclave a 75-150°C.

                    Después de la reacción de acoplamiento, el producto de fórmula I se puede convertir a una sal con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido láctico, y recristalizarse.

20                    1) Los nuevos compuestos poseen potentes propiedades depresivas y neurolépticas CNS (sistema nervioso central) con pronunciados efectos antisicóticos, antimánicos, tranquilizantes y ansiolíticos, cuando se administran como tales o en forma de sales de adición de ácido, tal como el hidrocioruro.

2) La toxicidad de estos compuestos es muy baja.

3) Los compuestos descritos son unos antagonistas de anfetamina extremadamente potentes. El efecto cataleptogénico es extremadamente bajo en comparación con el efecto antagonista de la anfetamina.

5

En adición, estos compuestos bloquean respuestas de evitación condicionada e inhiben la actividad exploratoria en animales. Igualmente, inhiben la agresión en ratones macho aislados.

10

4) Los compuestos tienen solo efectos débiles sobre el sistema nervioso autonómico y sistema cardiovascular.

Algunos de los compuestos poseen actividad analgésicas y antiarrítmicas.

15

Los nuevos compuestos o sus sales de adición de ácido, tal como el hidrocioruro, se pueden administrar per os, por ejemplo en forma de píldoras o tabletas.

20

Los resultados farmacológicos y clínicos indican que las sustancias serán de valor especial en el tratamiento de diversas perturbaciones mentales, por ejemplo sicosis, maní o neurosis.

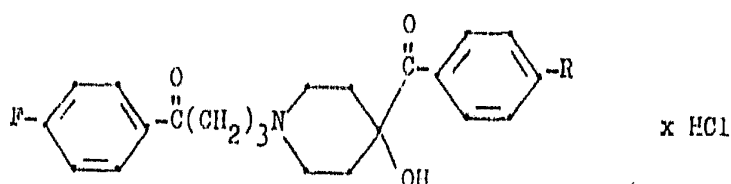
Para muchas finalidades, una dosis clínica adecuada está comprendida entre 0,1 y 25 mg. Naturalmente, la dosis debe ajustarse en función del estado, edad y peso del paciente.

25

Los compuestos son también valiosos para calmar animales.

Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención, se resumen en la Tabla 1.

TABLA I



5

Compuesto	Toxicidad aguda en ratón LD <sub>50</sub> (mg/kg) 48 h s.c.	P.O.	Inhibición de la respuesta de evitación condicionada en ratas ED <sub>50</sub> (mg/kg) s.c. 1,5 h	Inhibición del comportamiento exploratorio <sup>b)</sup> en ratón ED <sub>50</sub> (mg/kg) s.c. 1 h
CH <sub>3</sub>	>1000	>1000	0,32	0,80
OCH <sub>3</sub>	>1000	890	0,24	1,0
F	>1000	500	0,13	0,19
Cl	>1000	630	0,37	0,95

a) Una introducción a Psycho-Pharmacology, Eds. Rech and Moore, New York, p. 264 (1971).

b) The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, Vol. 5, p. 26 (1970).

5 Debe entenderse que los compuestos de la Tabla I no se enumeran con fines limitativos de la invención sino que, simplemente, tratan de ejemplificar las propiedades útiles de todos los compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula I, incluyendo sus sales de adición de ácido terapéu- camente activas.

10 La invención incluye también composiciones adecuadas para la administración a personas y animales, a base de los nuevos compuestos de la invención o sus sales de adición de ácido, especialmente los hidroclo- ruros, junto con un diluyente o vehículo inerte.

15 Se pueden preparar tabletas mediante combinación de uno o más de los nuevos compuestos o una sal de adición de ácido de los mismos, con vehículos y adyuvantes convencio- nales, indicándose a continuación una formulación adecuada para tabletas:

- 1 gm del hidrocloruro de 1- $\sqrt{3}$ -(p-fluorbenzoil)-propil/-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxipiperidina
- 9 gms de almidón de patata
- 20 1 gm de sílice coloidal
- 2,5 gms de una solución acuosa al 5 % de gelatina
- 2 gms de talco
- 0,2 gms de estearato de magnesio.

25 Esta mezcla se prepara en 100 tabletas, cada una de ellas conteniendo 10 mg del componente activo.

Igualmente, se pueden preparar otras formas administrables adecuadas, tales como emulsiones, soluciones en propilenglicol, etc.

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan exclusivamente con fines ilustrativos de la invención.

EJEMPLO 1

1-acetil-4-(p-fluorbenzoil)piperidina

10 A una mezcla agitada de 55 g (0,41 moles) de  $AlCl_3$  en 100 ml de fluorbenzeno, se añaden lentamente 40 g (0,21 moles) de cloruro de 1-acetilisonipeccotilo. Una vez completa la adición, la mezcla se refluxe durante 1 hora. La mezcla se vierte en hielo y se separan las dos capas resultantes. La capa acuosa se extracta con  $CHCl_3$  y los extractos se añaden  
15 al fluorbenzeno. La solución orgánica se seca ( $Na_2SO_4$ ) y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo es un sólido cristalino. El producto de reacción se purifica por recristalización en ligroina/ $iso-Pr_2O$ . Rendimiento 38,2 g. Punto de fusión 76-80°C.

EJEMPLO 2

20 1-acetil-4-bromo-4-(p-fluorbenzoil)piperidina

Una solución de 36 g (0,145 moles) de 1-acetil-4-(p-fluorbenzoil)-piperidina en 175 ml de  $CHCl_3$ , se trata con 15 ml de bromo. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y se deja reposar entonces durante la noche a temperatura ambiente.  
25 El precipitado de 1-acetil-4-bromo-4-(p-fluorbenzoil)-

piperidina precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en etanol. Rendimiento 40,6 g. Punto de fusión 156-159°C.

EJEMPLO 3

6-acetil-2-(p-fluorfenil)-2-metoxi-1-ox-6-azaespiro/2,5/octano

5 Se añaden 32,8 g (0,10 moles) de 1-acetil-4-bromo-4-(p-fluorbenzoil)piperidina a una solución de metóxido sódico preparada a partir de 12,8 g de sodio en 400 ml de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se añade agua y el metanol se elimina bajo presión reducida. La capa acuosa se extracta con agua y los extractos se secan sobre  
10 carbonato sódico. La separación del éter proporciona 6-acetil-2-(p-fluorfenil)-2-metoxi-1-ox-6-azaespiro/2,5/octano en bruto. Rendimiento 24,2 g.

EJEMPLO 4

15 1-acetil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina.

Se agita durante 15 minutos una mezcla de 21,3 g (0,076 moles) de 6-acetil-2-(p-fluorfenil)-2-metoxi-1-ox-6-azaespiro/2,5/octano, 140 ml de etanol y 27 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añade agua. El sólido precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en etanol-éter proporcionando 19 g de 1-acetil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina. Punto de fusión: 146-149°C.  
20

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de 4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina

Se refluje durante 15 horas una solución de

18,6 g (0,070 moles) de 1-acetil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina en 60 ml de ácido clorhídrico 5N. La mayoría del agua se elimina bajo presión reducida. Se añade etanol y se enfría la solución. El sólido precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en etanol proporcionando 16,5 g de hidrocloreuro de 4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina. Punto de fusión 241-243°C.

EJEMPLO 6

Hidrocloreuro de 1- $\frac{1}{3}$ -(p-fluorbenzoil)-propil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxipiperidina

Se calienta a reflujo, durante 48 horas, una mezcla agitada de 11 g (0,05 moles) de 4-(p-fluorbenzoil)-hidroxi-piperidina, 14,7 g (0,06 moles) de cetal de etilenglicol de gamma-cloro-p-fluorbutirofenona, 20 g de carbonato potásico anhidro y 300 ml de acetato de isobutilo. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. El aceite residual se agita con 75 ml de ácido clorhídrico 6N y 225 ml de etanol, durante 1 hora. Se añade agua y la mayor parte del etanol se separa bajo presión reducida.

El sólido precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en etanol, para dar 14,8 g de hidrocloreuro de 1- $\frac{1}{3}$ -(p-fluorbenzoil)propil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina. Punto de fusión 219-221°C.

EJEMPLO 7

Hidrocloreuro de 4-butiriloxi-4-(p-fluorbenzoil)-1- $\frac{1}{3}$ -(p-fluorbenzoil)propil-piperidina

Se calienta durante 6 horas a 40°C, una mezcla de 3,87 g (0,01 moles) de 1- $\sqrt{3}$ -(p-fluorbenzoil)propil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxi-piperidina, 15,8 g (0,10 moles) de anhídrido butírico, 1,5 g (0,015 moles) de trietilamina y 0,3 g (0,002 moles) de 4-pirrolidinopiridina. El exceso de anhídrido y trietilamina se separa bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se trata con ácido clorhídrico etanólico. El sólido precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en etanol proporcionando 3,8 g de hidrocloreto de 4-butiriloxi-4-(p-fluorbenzoil)-1- $\sqrt{3}$ -(p-fluorbenzoil)propil-piperidina. Punto de fusión 204-206°C.

#### EJEMPLO 8

#### 4-(m-trifluorometilbenzoil)piridina

A un reactivo Grignard frío, preparado a partir de 27 g (1,1 moles) de magnesio y 240 g (1,07 moles) de 3-bromobenzotrifluoruro, en 300 ml de éter seco y 150 ml de benceno, se añade gota a gota, en 3 horas, una solución de 100 g (0,96 moles) de 4-cianopiridina en 300 ml de benceno y 200 ml de éter. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se calienta durante 30 minutos y se descompone entonces añadiendo 700 ml de solución saturada de cloruro amónico. La capa de éter-benceno se separa y se extrae con ácido clorhídrico al 10 %. La capa ácida se separa y se basifica con hidróxido sódico al 20 % y se extrae con éter. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico. La solución

etérea se concentra y el aceite residual se destila para dar 137 g (55 %) de 4-(m-trifluorometilbenzoil)piridina. P.e. 97-100°C/0,1 mm Hg.  $n_d^{22} = 1,5380$ .

EJEMPLO 9

5 4-( $\alpha'$ -hidroxi-m-trifluorometilbencil)piperidina

Una solución de 25,1 g (0,10 moles) de 4-(m-trifluorometilbenzoil)piridina en 150 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se sacude con 1 g de óxido de platino a una presión inicial de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno. La absorción de hidrógeno se completa en 10 horas. El catalizador se filtra.

Después de separar el metanol bajo presión reducida, el residuo se disuelve en agua y se basifica con hidróxido sódico. La extracción con benceno y concentración de la solución bencénica proporciona la 4-( $\alpha'$ -hidroxi-m-trifluorometilbencil)piperidina en bruto. Rendimiento 20,2 g.

EJEMPLO 10

20 4-(m-trifluorometilbenzoil)piperidina

A una solución fría de 51,8 g (0,20 moles) de 4-( $\alpha'$ -hidroxi-m-trifluorometilbencil)piperidina en 200 ml de ácido acético, se añade gota a gota una solución de 16 g (0,16 moles) de óxido crómico en 100 ml de ácido acético y 20 ml de agua. Esta mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentra en vacío y el residuo se recibe en agua, se basifica con hidróxi-

do sódico y se extracta con benceno. La solución bencénica se seca y se concentra. El aceite en bruto se convierte al hidrocioruro. La recristalización en etanol proporciona 40 g de hidrocioruro de 4-(m-trifluormetilbenzoil)piperidina. Punto de fusión 197-199°C.

5

EJEMPLO 11

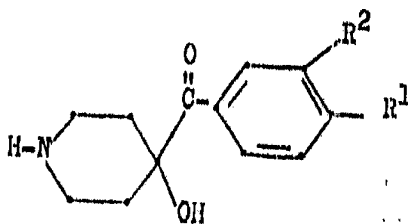
1-acetil-4-(m-trifluormetilbenzoil)-piperidina

A una solución de 32,1 g (0,125 moles) de 4-(m-trifluormetilbenzoil)-piperidina en 75 ml de benceno y 21,2 g (0,2 moles) de carbonato sódico, se añade gota a gota una solución de 10 g (0,127 moles) de cloruro de acetilo en 75 ml de benceno. La mezcla se refluxe durante 1 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío para proporcionar 1-acetil-4-(m-trifluormetilbenzoil)-piperidina en bruto. Rendimiento 37,3 g.

10

15

TABLA II



x HCl

TABLA II (Continuación)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P.f. °C <sup>a)</sup>	Via de preparación
H	H	230-233	Ba - Ca
CH <sub>3</sub>	H	232-235	Ba - Ca
5 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	190-192	Ba - Ca
OCH <sub>3</sub>	H	218-220	Ba - Ca
F	H	241-243	Ba - Ca
Cl	H	205-208	Ba - Ca
Cl	Cl	210-212	Bb - Ca
10 Br	H	246-248	Ba - Ca
H	CF <sub>3</sub>	236-238	Bb - Ca
Cl	CF <sub>3</sub>	250 descomp.	Bb - Ca

a) Los puntos de fusión están sin corregir.

15

TABLA III

20

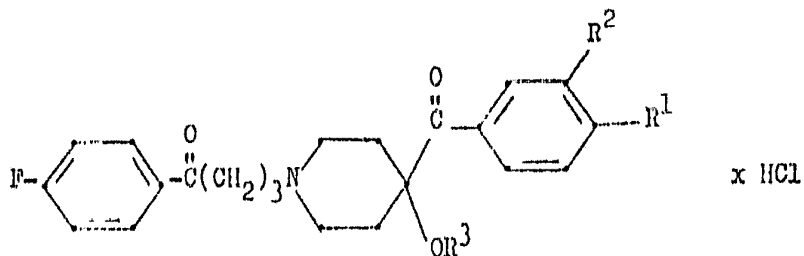


TABLA III (Continuación)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	P.f. °C <sup>a)</sup>
	H	H	H	215-217
5	OH <sub>3</sub>	H	H	228-230
	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	H	219-221
	OCH <sub>3</sub>	H	H	190-192
	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	221-223
	F	H	H	219-221
10	F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	206-208
	F	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO	204-206
	F	H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> CO	191-193
	Cl	H	H	208-210
	Cl	Cl	H	195-197
15	Br	H	H	215-217
	H	OF <sub>3</sub>	H	180-182
	Cl	OF <sub>3</sub>	H	207-209

a) Los puntos de fusión están sin corregir.

EJEMPLO 12

20

Hidrocioruro de 1- $\beta$ -(p-fluorbenzoil)propil-4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxipiperidina.

25

Se calienta a reflujo durante 48 horas, una mezcla agitada de 11 g (0,05 moles) de 4-(p-fluorbenzoil)-4-hidroxipiperidina, 14 g (0,07 moles) de  $\gamma$ -cloro-p-fluor-butirofenona, 17 g de carbonato sódico anhidro y 300 ml de acetato

de isobutilo. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío. El aceite residual se disuelve en etanol y el hidrocloreuro se precipita con HCl etanólico. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol.

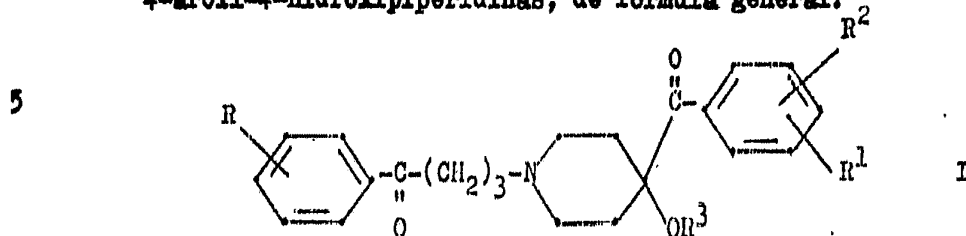
5 Rendimiento: 14,2 g; punto de fusión 219-221°C.

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

10

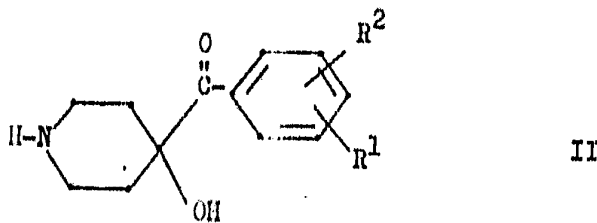
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar nuevas 1-sustituido-4-arcil-4-hidroxi-piperidinas, de fórmula general:

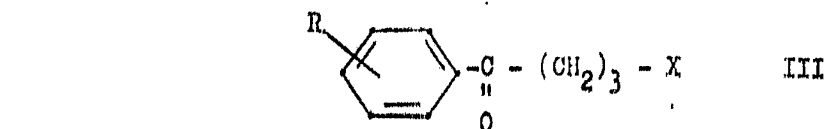


en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno o CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un grupo acilo con 2 a 19 átomos de carbono y R representa un átomo de halógeno o CF<sub>3</sub>; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende:

15 hacer reaccionar una 4-benzoil-4-hidroxi-piperidina de fórmula:

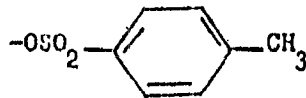


20 con un compuesto de fórmula:



en cuyos compuestos R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente  
y X es halógeno, preferiblemente Br, u otro grupo reactivo,  
tal como

5



10

para formar el compuesto I, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y, si  
se desea, se acila el compuesto obtenido para formar el com-  
puesto I en donde R<sup>3</sup> es un grupo acilo con 2 a 19 átomos de  
carbono y, si se desea, se convierte cualquiera de los com-  
puestos obtenidos en sus sales de adición de ácido.

15

2. Procedimiento para preparar nuevas 1-sustitui-  
do-4-acoil-4-hidroxipiperidinas, tal y como queda sustancial-  
mente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

20

Madrid, 29 SET. 1976

AB FERROSAN

J. GÓMEZ ACEDO Y MURRY  
p. Firmados L. Guala Fernández