

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 464324	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 21 NOV. 1977	

RAN 6103/6-010

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. **20 NOV 1978**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO A 8660/76	32 FECHA 22 Noviembre 1976	33 PAIS Austria
---	-------------------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01N	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE ACTIVIDAD PARASITICIDA"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Albert Pfiffner y Klaus BOHNEN

73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

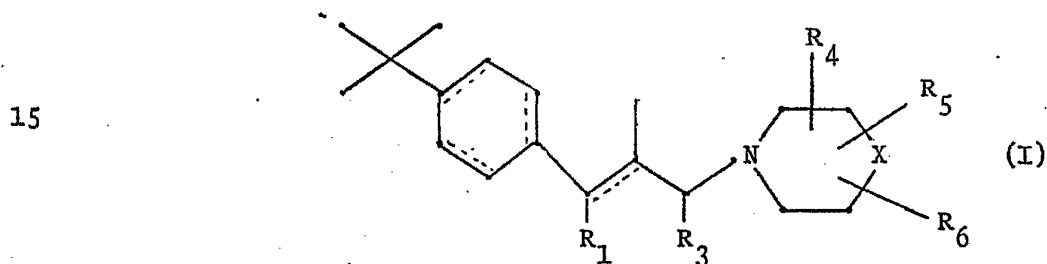
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos heterociclicos. Mas particularmente el invento se refiere a compuestos heterociclicos y a un procedimiento para su preparaci3n. El invento se refiere tambi3n a agentes fungicidas y preparados farmac3uticos que contienen dichos compuestos. El invento se refiere tambi3n a un m3todo para el control de hongos de plantas por medio de dichos agentes fungicidas.

El presente invento proporciona compuestos heterociclicos de la f3rmula general



en donde

20 R_1 y R_3 representan, cada uno, un 3tomo de hidr3geno o un grupo metilico;

R_4 , R_5 y R_6 representan, cada uno un 3tomo de hidr3geno o un grupo alquilico conteniendo de 1 a 4 3tomos de carbono y dos de los s3mbolos

25 R_4 , R_5 y R_6 pueden estar enlazados al mismo 3tomo de carbono o pueden formar conjuntamente un anillo hexagonal alic3clico o arom3tico fundido;

X representa un grupo metil3nico o un 3tomo de oxigeno;

30 los enlaces a trazos pueden estar hidrogenados, y las

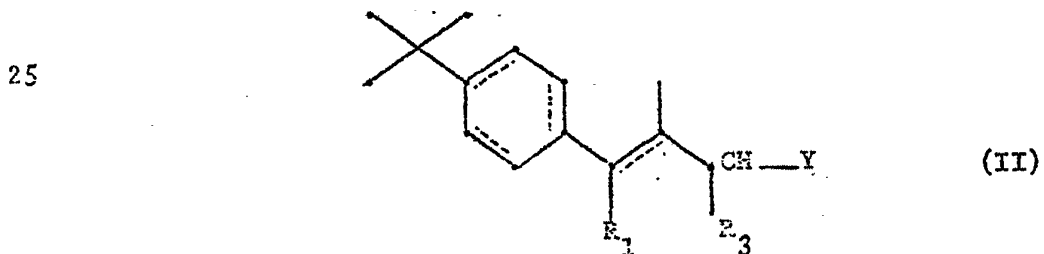
sales de adición de ácido de los compuestos que son básicos.

Los alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono son grupos hidrocarbónicos de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

5 Ejemplos de sales de compuestos de la fórmula I que son básicas son sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Estas incluyen, en particular, las sales formadas con ácidos halohídricos (por ejemplo ácido clorhídrico y -
10 ácido bromhídrico), ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos monofuncionales y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos (por ejemplo ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico y ácido láctico) y ácidos sulfónicos (por ejemplo ácido 1,5-naftalen-di-
15 sulfónico). Las sales de este tipo se preparan en forma de por sí conocida.

De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácidos de los compuestos que son -
20 básicos se preparan

a) haciendo reaccionar un haluro de la fórmula general

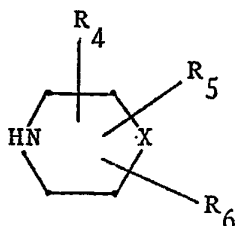


30 en donde

R_1 , R_3 y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado, e

Y representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de la fórmula general

5



(III)

10

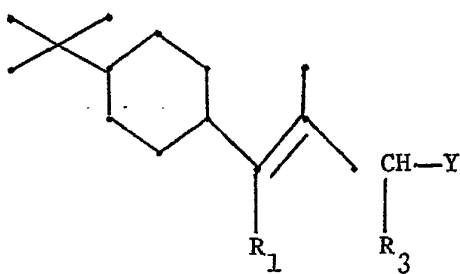
en donde

R_4 , R_5 , R_6 y X tienen el significado antes indicado,

15

(b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

20



25

(V)

30

en donde

R_1 , R_3 e Y tienen el significado antes indicado con una amina de la fórmula III,

o bien

- 5 (c) convertir un compuesto de la fórmula I que es básico en una sal con un ácido en forma de por sí conocida.

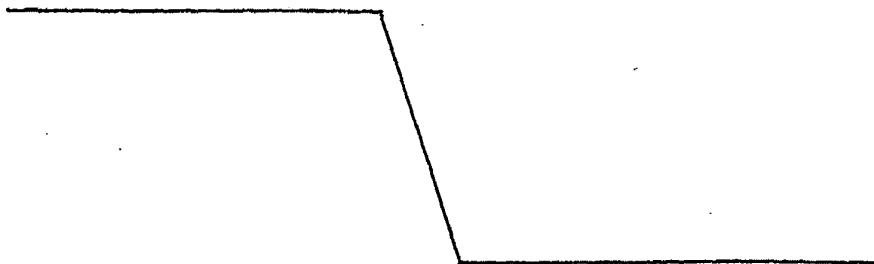
10 Los números romanos que se citan en el texto que sigue se refieren a las fórmulas extracturales antes indicadas y/o a las fórmulas estructurales expuestas en los esquemas de fórmulas y/o a las fórmulas estructurales expuestas en la descripción en conexión con la preparación de los materiales de partida. Algunas de las fórmulas expuestas en el texto se elaboran en los
15 dos esquemas de fórmulas A y B.

Así pues, por ejemplo, la fórmula I anterior incluye todas las fórmulas expuestas en el esquema de la fórmula A con la excepción de las fórmulas IIIa, IIb y IV.

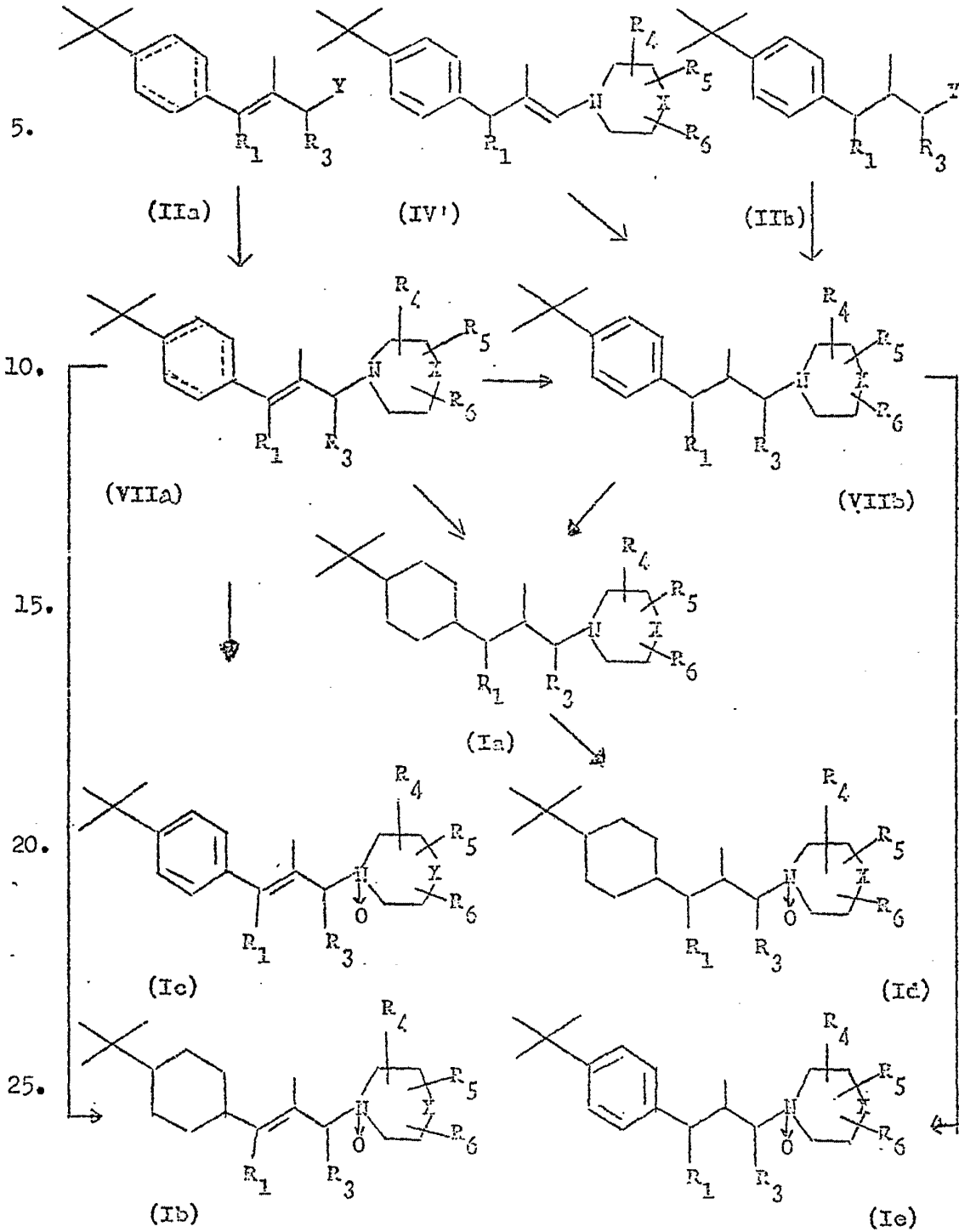
20 En los esquemas de fórmulas A y B, los símbolos R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X e Y y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado.

En el esquema de fórmulas B, Et representa un grupo etílico y Ac representa un grupo acetílico.

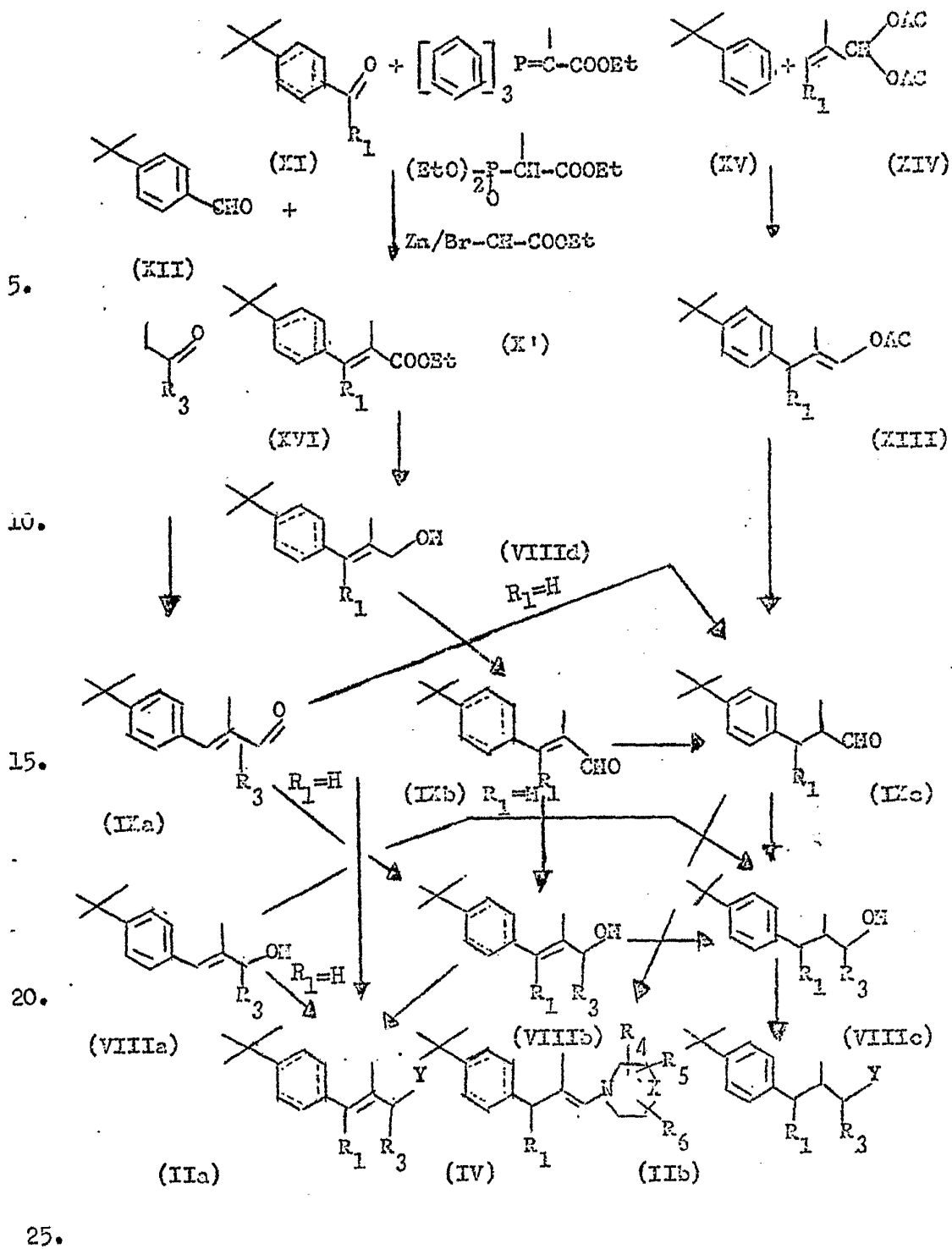
25



ESQUEMA DE FORMULAS A



ESQUEMA DE LAS FORMULAS B



De conformidad con la modalidad (a) del procedimiento precedente se hace reaccionar un haluro de la fórmula II con una amina de la fórmula II en un disolvente inerte, de preferencia un éter tal como éter dietílico, tetra-
5 hidrofurano o dioxano, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o un exceso de la amina de la fórmula III.

Cuando se utiliza un haluro de la fórmula IIa como material de partida, se utiliza, de preferencia en calidad de disolvente inerte éter dietílico. Una temperatura de reacción particularmente apropiada oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

La reacción se lleva a cabo, de preferencia, al punto de ebullición de la mezcla reaccional.

15 Cuando se hace reaccionar un haluro de la fórmula IIb con una amina de la fórmula III, se utiliza, de preferencia, un alcohol de elevado punto de ebullición como el disolvente inerte. Se prefiere, en particular, el etilenglicol o glicerol. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C. En
20 un aspecto particularmente preferido la reacción se lleva a cabo utilizando etilenglicol como el disolvente inerte y a una temperatura de 100°C-110°C.

De conformidad con la modalidad (b) del procedimiento que precede, se hidrogena catalíticamente o reduce
25 un compuesto de la fórmula IV con ácido fórmico. Los catalizadores particularmente apropiados son catalizadores de metal notable tal como, por ejemplo, platino, paladio (opcionalmente precipitado sobre carbón) y níquel Raney.
30 El catalizador preferido es el carbón paladiado. Los disolventes inertes para la hidrogenación catalítica son los hidrocarburos tal como benceno, tolueno, o xileno y alcoholes

tal como metanol o etanol. El tolueno es el disolvente inerte preferido.

La hidrogenación catalítica se lleva a cabo, ventajosamente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, de preferencia a la temperatura del ambiente. La reducción de un compuesto de la fórmula IV con ácido fórmico se lleva a cabo, de preferencia, en ausencia de un disolvente.

El ácido fórmico se adiciona a gotas a un compuesto de la fórmula IV a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, de preferencia a 50°C-70°C, de ser necesario mientras se refrigera.

De conformidad con la modalidad (c) del procedimiento que precede se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V con una amina de la fórmula III bajo las condiciones descritas anteriormente en conexión con la modalidad (a) del procedimiento.

Según la modalidad (d) del procedimiento que precede se hidrogena catalíticamente un compuesto de la fórmula VI. En calidad de catalizador se utiliza, de preferencia platino o paladio, utilizándose en calidad de disolvente agua o alcohol. Para evitar una posible hidrogenólisis se adiciona, por lo menos, un equivalente de ácido de preferencia ácido clorhídrico, a la mezcla de hidrogenación catalítica. Cuando se desea una perhidrogenación la hidrogenación catalítica se lleva a cabo utilizando platino en ácido ^{acético}/glacial con la adición de ácido perclórico. Bajo estas condiciones se hidrogena por completo el anillo aromático.

De conformidad con la modalidad (e) del procedimiento que precede se trata un compuesto de la fórmula -

VII con peróxido de hidrógeno o un perácido.

Cuando se utiliza en calidad de material de partida un compuesto de la fórmula Ia, VIIa o VIIb (véase el esquema de fórmula A), este tratamiento se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno. En este caso se utiliza en calidad de disolvente un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, - prefiriéndose el isopropanol. Este tratamiento con peróxido de hidrógeno se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, especialmente a 40°C.

Cuando se utiliza en calidad de material de partida un compuesto de la fórmula Ia o VIIb el tratamiento se lleva a cabo, de preferencia, con un perácido tal como, por ejemplo ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peradípico, etc, o con peróxido de hidrógeno en un ácido correspondiente o anhídrido. En calidad de disolvente se utiliza, de preferencia un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o cloruro de etileno cuando se utiliza un perácido. Las temperaturas de tratamiento apropiadas son las mismas que las antes indicadas en conexión con el tratamiento con peróxido de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I preferidos son:

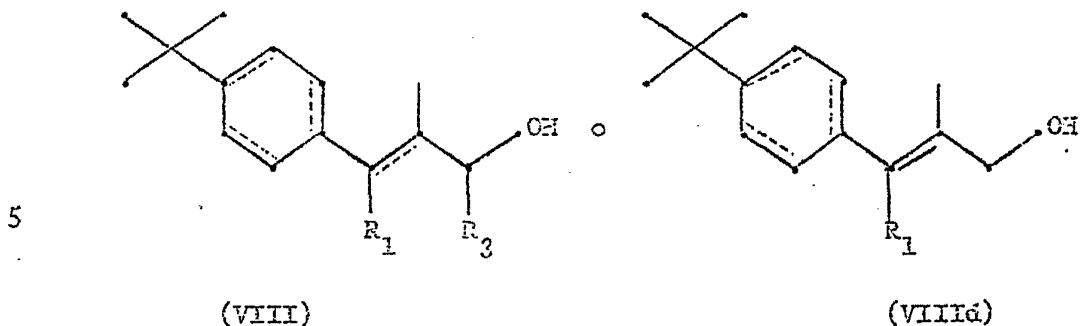
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina,
- 1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-piperidina,
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina,
- 1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina,
- 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina,
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina,

- na,
- 1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-etil-pi
peridina,
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-pi
5 peridina,
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-pi
peridina,
- 1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-
-piperidina,
- 10 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-piperi-
dina,
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-piperidina,
- 1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-3-me-
vil-piperidina,
- 15 2- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahidro-isoqui-
nolina y
- 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahidroquino-
lina.

Algunos de los materiales de partida de las fórmulas II, IV, V, VI, y VII son nuevos.

Los compuestos de las fórmulas VI y VII se preparan alquilando una amina de la fórmula III con un haluro de la fórmula II o V. Esta alquilación se lleva a cabo de igual modo que se ha descrito anteriormente en conexión con la modalidad (a) del procedimiento.

Los haluros pueden prepararse en forma de por si conocida a partir de un alcohol correspondiente de la fórmula general

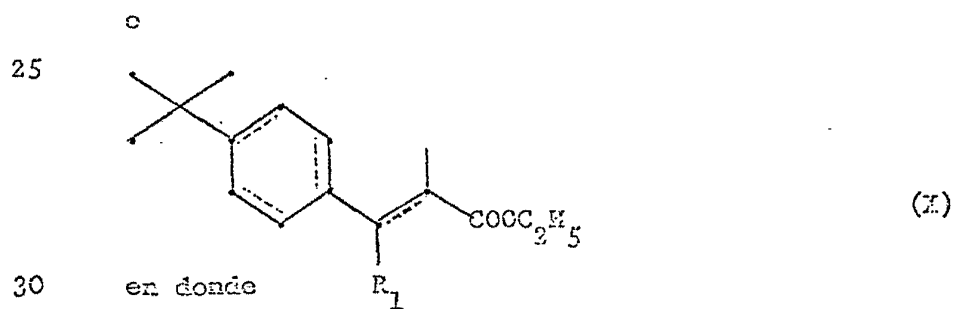
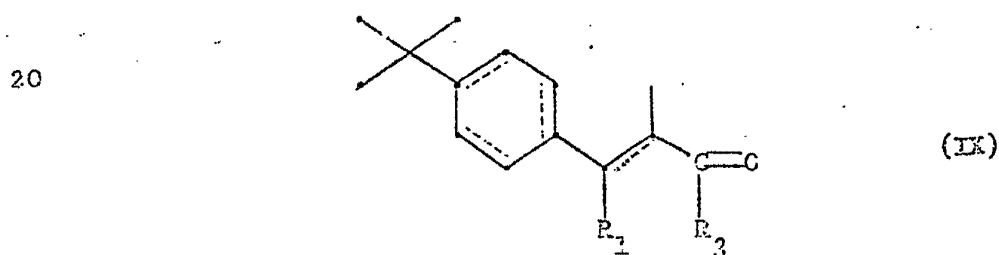


en donde

10 R_1 y R_3 y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

mediante tratamiento con un haluro de fósforo tal como, -
por ejemplo, tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo,
pentabromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, con o -
sin la adición de una base terciaria.

15 Un alcohol de la fórmula VIII o VIIIa se obtiene de forma de per sé conocida a partir de un compuesto de la fórmula general

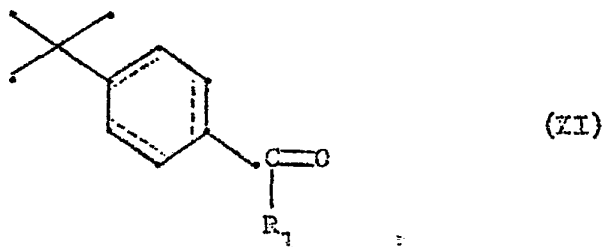


R_1 , R_2 y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

mediante reducción con un hidruro complejo apropiado.

Los hidruros complejos apropiados para la reducción de un compuesto de la fórmula IX son, por ejemplo, los borohidruros tal como borohidruro sódico o alantatos tal como hidruro de litio-aluminio. El hidruro de litio-aluminio es apropiado para la reducción de un compuesto de la fórmula X.

Los compuestos de las fórmulas IX y X se obtienen a partir de un aldehído o cetona de fórmula general



en donde

R_1 y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

mediante una reacción de Wittig, reacción de Horner o reacción de Reformatsky (véase el esquema de fórmula B).

En la página 122 y siguientes de Synthesis - (1974) se hace referencia a un ejemplo de la reacción de Wittig y la reacción de Horner. En esta referencia de literatura se cita también la literatura secundaria correspondiente. Ejemplos de la reacción de Reformatsky se describen en Bull. Soc. Chim. France (1961), pág. 2145 y siguientes. En esta referencia de literatura se ofrece también una bibliografía detallada para la reacción de Reformatsky.

Para preparar un compuesto de la fórmula IXa,

en donde R_3 representa un grupo metílico o R_3 representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XII con una cetona o aldehído de la fórmula - XVI bajo las condiciones de condensación de Claisen-Schmidt en forma de por sí conocida. La literatura correspondiente se ofrece en "Namenrationen der organischen Chemie", Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1961, pág. 94.

En forma de por sí conocida se prepara un compuesto de la fórmula IXc a partir de un compuesto de la fórmula XIII. La saponificación se lleva a cabo, por ejemplo, tal como se ha descrito en Bull. Soc. Chim. France (1961), pág. 1194 y siguientes. Un compuesto de la fórmula XIII se prepara a partir del compuesto de la fórmula XV y un compuesto de la fórmula XIV mediante una reacción de Friedel-Crafts, también en forma de por sí conocida. Esta reacción de Friedel-Crafts puede llevarse a cabo, por ejemplo, en forma análoga a los ejemplos que se ofrecen en la referencia de literatura antes citada.

En forma de por sí conocida se oxida un compuesto de la fórmula VIIIa para formar un compuesto de la fórmula IXb. Por ejemplo, pueden utilizarse los métodos descritos en J. Org. Chem. 39, 3304 (1974).

Un compuesto de la fórmula IXb o IXc puede convertirse en un compuesto de la fórmula VIIIb o VIIIc en forma de por sí conocida mediante una reacción de Grignard. Cuando R_3 en un compuesto de la fórmula IXa representa un átomo de hidrógeno se obtiene también, por medio de una reacción de Grignard un compuesto de la fórmula VIIIb en donde R_3 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno. Con respecto a la reacción de Grignard se hace re-

ferencia en la monografía "Grignard Reactions Of Nonmetallic Substrates", Verlag Prentice-Hall Inc., New York 1954.

Un compuesto de la fórmula IXa, IXb, VIIIa y -- VIIIb se convierte en un compuesto de la fórmula IXc y VIIIc en forma de por sí conocida mediante disolución en un alcohol, de preferencia metanol o etanol, opcionalmente con la adición de agua y bases inorgánicas acuosolubles, tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o hidróxido cálcico, e hidrogenación a la temperatura del ambiente en presencia de paladio/carbón.

Un compuesto de la fórmula IV (véase el esquema de fórmulas B) se prepara a partir de un aldehído de la fórmula IXc mediante reacción con una amina de la fórmula III. Para este fin se adiciona un exceso de la amina de la fórmula III al aldehído y se calienta la mezcla bajo reflujo en benceno o tolueno, separándose el agua que se forma mediante destilación azeotrópicamente (véase "Advances in organic Chemistry", vol. 4, pág. 9 y siguientes, Verlag Interscience Publishers, New York, London, 1963).

Los materiales de partida preferidos de la fórmula IXb y IXc anteriores son:

p-tercibutil-alfa-metil-cinnamaldehído,
p-tercibutil-alfa, beta-dimetil-cinnamaldehído,
3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propionaldehído y
3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído.

Los materiales de partida preferidos de la fórmula IIIa anterior son:

bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo
bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-alilo,
bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alilo,

bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-alilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-alilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-1,2-dimetil-alilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2,3-dimetil-alilo y
5 bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-1,2,3-trimetil-alilo.

Los materiales de partida preferidos de la fórmula IIIb anterior son:

bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propilo,
bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-propilo,
10 bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propilo,
bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-propilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-1,2-dimetil-propilo,
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2,3-dimetil-propilo,
15 y
bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-1,2,3-trimetil-propilo.

Los materiales de partida preferidos de la fórmula IV anterior son:

20 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-piperidina,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3-metil-piperidina,
4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-morfolina,
25 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3,4-dimetil-piperidina,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3-etil-piperidina,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3,5-dimetil-
30 piperidina,

1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-decahidro-quinolina y

2- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-decahidroisoquinolina.

5 No es necesario aislar los compuestos de la fórmula IV. Estos pueden convertirse directamente en los compuestos de la fórmula VIIb, sin elaboración final, mediante la adición de ácido fórmico o mediante hidrogenación.

10 Los compuestos de la fórmula I poseen actividad fungicida y por consiguiente pueden utilizarse para combatir hongos en agricultura y en horticultura. Los compuestos son particularmente apropiados para combatir el oidio, tal como por ejemplo *Erysiphe graminis* (oidio de los cereales), *Erysiphe cichoracearum* (oidio de los pepinos), *Podosphaera leucotricha* (oidio del manzano), *Sphaerotheca pannosa* (oidio de las rosas) y *Oidium tuckeri* (oidio de la vid), enfermedades de roya tal como, por ejemplo, las del género *Puccinia*, *Uromyces* y *hemileia*, especialmente *Puccinia graminis* (roya del tallo de cereales), *Puccinia coronata* (roya coronada de la avena), *Puccinia sorghi* (roya del maiz), *Puccinia striiformis* (roya amarilla de los cereales), *Puccinia recondita* (roya de la hoja de cereales), *Uromyces fabae* y *appendiculatus* (roya de la Judia), así como *hemileia vastatrix* (roya del café) y *Phragmidium mucronatum* (roya de la hoja de las rosas).

25 Además, diversos compuestos de la fórmula I son también activos contra los hongos fitopatogénicos siguientes:

30 *Ustilago avenae* (carbón de la avena), *Venturia inaequalis* (roña del manzano), *Cercospora arachidicola* (man

cha de la hoja temprana del cacahuete), *Ophiobolus graminis* (enfermedad del pie del cereal), *Septoria nodorum* (mancha de la hoja del cereal) o *Marssonina rosae* (el abigarrado de las hojas del rosal).

5 Determinados compuestos de la fórmula I poseen pronunciada actividad subsidiaria contra diversas especies del género siguiente: *Rhizoctonia*, *Tilletia* y *Heminthosporium* y también en parte contra *peronospora*, *Coniophora*, *Lenzites*, *Corticium*, *Thielaviopsis* y *Fusarium*.

10 Además los compuestos de la fórmula I son también activos contra bacterias fitopatógenicas, tal como, por ejemplo *Xanthomonas vesicatoria*, *Xanthomonas oryzae* y otras *Xanthomonades* así como contra diversas especies de *Erwinia* tal como *Erwinia tracheiphila*.

15 Determinados compuestos de la fórmula I son también activos como insecticidas y acaricidas y, en cierta extensión, se encuentran también efectos reguladores del crecimiento de los insectos y efectos antinutrientes. Así pues, por ejemplo, la 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina mostró una actividad -
20 del 100% en la prueba larvica con *Leptinotarsa decemlineata* con una dosis de 10^{-6} g/cm² y una actividad del 50% con una dosis de 10^{-7} g/cm².

25 Según resultará evidente a partir de las pruebas biológicas siguientes los compuestos de la fórmula I son activos bajo condiciones de invernamiento aún a una concentración tan baja como de 5 mg a 500 ng de ingrediente activo (o sea del compuesto de la fórmula I) por litro de licor de pulverización. En cielo abierto se utilizan,
30 ventajosamente, concentraciones de 100 g a 2.500 g de in-

5 ingrediente activo por hectárea y por tratamiento. Por ejemplo, para combatir el oidio de cereales con éxito es ventajoso utilizar una concentración de 200 g a 1000 g, de preferencia de 200 g a 500 g de ingrediente activo por hectárea y por aplicación. Para combatir la roya del cereal es ventajoso utilizar concentraciones de 500 g a 2.500 g, y particularmente preferible, en el caso de miembros mas activos, de 500 g a 2.000 g de ingrediente activo por hectárea y por aplicación.

10 Algunos de los compuestos de la fórmula I exhiben una elevada actividad sistémica. Las partes no tratadas de las plantas pueden protegerse tambien como resultado de la distribución secundaria del ingrediente activo - (acción de fase gaseosa).

15 Con fines prácticos los compuestos de la fórmula I puede decirse que son sustancialmente atóxicos para los vertebrados. La toxicidad de los compuestos de la fórmula I se encuentra como media sobre 1.000mg por Kg de peso corporal en la prueba de la toxicidad aguda en los ratones. 20 Los miembros individuales muestran valores de DL_{50} , determinados sobre ratones entre 400 y 1.000 mg por kg de peso corporal, mientras que otros miembros muestran valores de DL_{50} que estan comprendidos entre 1.000 y 10.000 mg por kg de peso corporal en la prueba de toxicidad aguda sobre ratones. 25

Las pruebas biológicas anteriormente descritas ilustran la actividad de los compuestos de la fórmula I, reuniéndose los resultados en las Tablas.

a) Erysiphe graminis

30 Se rociaron a fondo desde todos los ángulos -

30-40 plánteles de cebada de la variedad HERTA (distribuidos en 2 tiestos de 7 cm de diámetro), hallándose los plánteles en cada caso en la etapa de una hoja, con una dispersión acuosa de la substancia de prueba (elaborada en la forma usual como un polvo rociable) y se desarrollaron en un invernadero a 22°-26°C y 30% de humedad atmosférica relativa con un periodo de luz de 16 horas. La infección se efectuó 2 días después del tratamiento mediante espolvoreo de las plantas con conidios de *Erysiphe graminis*. Después de 7 días de la infección se determinó en $\frac{1}{2}$ la superficie de la hoja infectada con *Erysiphe graminis* con respecto a la superficie de la hoja del testigo sin tratar infectado. Los resultados se resumen en la Tabla I que sigue.

b) Puccinia coronata

Se rociaron desde todos los ángulos y a fondo 30-40 plánteles de avena de la variedad FLAMINGSKRONE, hallándose cada plantel en la etapa de una hoja, con una dispersión acuosa de la substancia de prueba (elaborada en la forma usual como un polvo rociable) y luego se desarrollaron en una cámara climáticamente controlada a 17°C y 70-80% de humedad atmosférica relativa con un periodo de luz de 16 horas. Después de 2 días se infectaron las plantas de prueba mediante rociado con uredosporas (300.000 esporas/cc) de *Puccinia coronata* suspendidas en agua destilada. Luego se incubaron las plantas en la oscuridad durante 24 horas a 20°C y una humedad atmosférica superior al 90% y a continuación se trasladaron a un invernadero a una temperatura de 22°-26°C y una humedad atmosférica relativa del 70% con periodo de luz de 18 horas. Al noveno día después de la infección se determinó la superficie de hoja infectada por *Puccinia* -

coronata en $\frac{1}{2}$ con respecto al testigo sin tratar infectado. Los resultados se resumen en la Tabla I que sigue.

c) Venturia inaequalis

Se rociaron a fondo, desde todos los ángulos, 3 pequeñas plantas de manzano (distribuidas en 3 tiestos de 5 cm de diámetro) desarrolladas a partir de siembras de la variedad de GOLDEN DELICIOUS, hallándose las plantas en la etapa de 4 a 5 hojas, con una dispersión acuosa de la substancia de prueba (elaborada en la forma usual como un polvo rociable). Luego se desarrollaron las plantas tratadas durante 2 días a 17°C y una humedad atmosférica relativa del 70-80% con un período de luz de 14 horas. A continuación se infectaron las plantas mediante rociado con una suspensión de conidios de *Venturia Inaequalis* en agua destilada (200.000 conidios/cc). Después de la infección se incubaron las plantas en la oscuridad durante 48 horas a 15°-18°C y una humedad atmosférica relativa superior al 90%, y luego se trasladaron a un invernadero con sombra a una temperatura de 22°-26°C y una humedad atmosférica relativa superior al 80%. Al treceavo día después de la infección se determinó la superficie de hoja infectadas por *Venturia inaequalis* con respecto a la del testigo sin tratar infectado. Los resultados se resumen en la Tabla II que sigue.

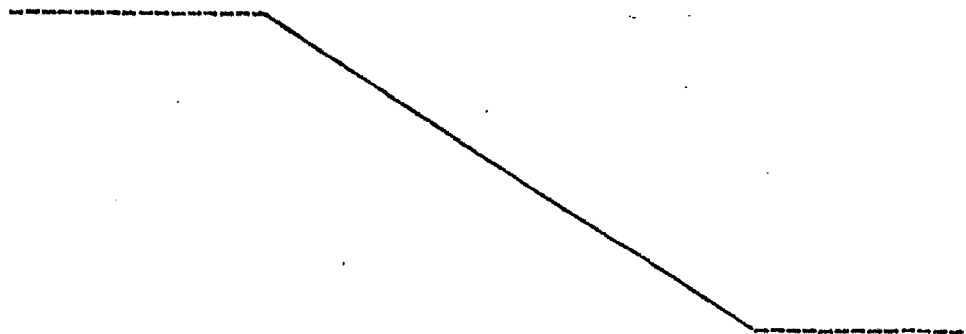


TABLA I

5	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
10	1-[3-p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-piperidi- na	500	100	100
		160	100	93
		50	100	75
		16	90	35
		5	60	5
15	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	95	80
		16	95	25
		5	75	0
20	4-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-2,6-dimetil- -morfolina	500	100	100
		160	100	95
		50	100	50
		16	97	7
		5	40	0
25	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	80
		16	85	20
		5	0	0
30	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3-metil-pipe- ridina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	100
		16	40	70
		5	0	15

TABLE I continuación

Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
5. 1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3,4-dimetil- -piperidina	500	100	100
	160	100	100
	50	98	95
	16	93	30
	5	55	0
10. 1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-etil- -piperidina	500	100	100
	160	95	100
	50	90	98
	16	80	45
	5	75	0
15. 1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-etil- -piperidina	500	100	100
	160	100	45
	50	93	10
	16	85	0
	5	65	0
20. 1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3,3-dimetil- -piperidina	500	100	98
	160	100	20
	50	95	0
	16	75	0
	5	60	0
25. 1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-1,2-dimetil- -propil]-piperidina	500	100	100
	160	100	90
	50	93	75
	16	65	35
	5	55	0
1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-4-etil- -piperidina	500	100	100
	160	88	98
	50	88	93
	16	85	30
	5	55	0

TABLA I Continuación

5	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
10	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-pro- pil]-3,5-dimetil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	95	95
		16	85	10
		5	10	0
15	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-piperidi- na	500	100	100
		160	100	85
		50	100	35
		16	100	15
		5	100	0
20	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -2-propenil]-piperi- dina	500	100	100
		160	95	100
		50	93	95
		16	75	75
		5	10	30
25	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -2-propenil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	97	100
		16	93	98
		5	45	35
30	4-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-me- til-2-propenil]-2,6- -dimetil-morfolina	500	100	100
		160	90	100
		50	75	100
		16	60	80
		5	40	10
30	4-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-2,6-dimetil- -morfolina	500	100	100
		160	100	90
		50	90	30
		16	75	10
		5	70	0

TABLA I continuación

	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
5	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3,5-dime- til-piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	90	90
		16	80	70
		5	60	5
10	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3-etil- -piperidina	500	100	100
		160	100	95
		50	100	90
		16	87	40
		5	60	10
15	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3,4-dime- til-piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	97	90
		16	95	30
		5	70	10
20	1-[3-p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3-etil- -4-metil-piperidi- na	500	100	100
		160	95	95
		50	90	75
		16	80	10
		5	70	0
25	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-pro- pil]-decahidro-iso- quinolina	500	100	100
		160	100	100
		50	98	100
		16	95	98
		5	93	10
30	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-pro- pil]-decahidro-qui- nolina	500	100	100
		160	100	100
		50	95	100
		16	95	80
		5	93	10

TABLA I continuación

5	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pul- verización	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
10	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	95	95
		16	75	45
		5	30	5
15	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2,3-dimetil- -2-propenil]-piperi- dina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	100
		16	93	90
		5	90	75
20	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3,4-dimetil- -piperidina	500	100	100
		160	95	90
		50	90	40
		16	85	10
		5	60	0
25	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3,5-dimetil- -piperidina	500	100	100
		160	98	100
		50	90	95
		16	75	20
		5	50	10
	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3-etil-pipe- ridina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	100
		16	95	80
		5	90	0

TABLA I continuación

5	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pul- verización	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
10	4-[3-(p-tercibutil- fenil)-2,3-dimetil -2-propenil]-2,6-di metil-morfolina	500	100	100
		160	98	100
		50	80	100
		16	75	85
		5	30	0
15	1-[3-(p-tercibutil- fenil)-1,2,3-trime til-2-propenil]-pi peridina	500	100	100
		160	98	100
		50	85	100
		16	65	90
		5	50	35
20	1-[3-(p-tercibutil- fenil)-2,3-dimetil propil]-piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	95	98
		16	85	95
		5	65	40

25

TABLA II continuación
(*Venturia inaequalis*)

Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pulverización)	Actividad (en %)
4- [3-(p-terciobutil- -fenil)-2,3-dimetil- -2-propenil]-2,6- -dimetil-morfolina	500 160 50 16 5	100 100 60 40 20

Los agentes fungicidas proporcionados por el presente invento pueden utilizarse según métodos de aplicación que son habituales en la protección de plantas.

Una mezcla puede disolverse en disolventes apropiados, convertirse en emulsiones o dispersiones o aplicarse a vehículos apropiados. Además de los materiales de vehículo inertes pueden adicionarse también a la mezcla insecticidas, acaricidas, bactericidas y/o otros compuestos fungicidas de modo que se obtengan agentes de protección de plantas con un amplio espectro de actividad. Por ejemplo, los presentes agentes fungicidas pueden contener O,O-dimetil-S-(1,2-dicarbetoetil)-ditiofosfato, O,C-dietil-O-(p-nitrofenil)-tiofosfato, gamma-hexaclorociclohexano, 2,2-bis-(p-etilfenil)-1,1-dicloroetano, sulfuro de p-clorobencil-p-clorofenilo, 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetanol, etilen-bis-ditiocarbamato de zinc, N-triclorometil-tiotetrahidroftalimida, azufre, etc.

Para la preparación de los agentes fungicidas pulverulentos de este invento pueden utilizarse diversos me

teriales de vehículo pulverulentos inertes tal como, por ejemplo, caolín, bentonita, talco, blanco de España, carbonato de magnesio o kieseler. Los ingredientes activos se mezclan con estos materiales de vehículo (por ejemplo 5 moliturándolos conjuntamente) o los materiales de vehículo inertes se impregnan con una solución de los ingredientes activos y luego se separa el disolvente mediante evaporación, calentamiento o filtración bajo presión reducida. Estos agentes fungicidas pulverulentos pueden aplicarse a 10 las plantas que han de protegerse en forma de agentes de espolvoreo utilizando un aparato de pulverización usual. Estos agentes fungicidas pulverulentos pueden volverse fácilmente humectables con agua adicionando agentes humectantes y/o agentes dispersantes, de modo que pueden utilizarse 15 en forma de pulverizaciones o suspensiones acuosas.

Para preparar concentrados emulgentes el ingrediente activo puede mezclarse, por ejemplo con un agente emulgente o disolverse en un disolvente inerte y mezclarse con un emulgente. Se obtienen emulsiones listas para el uso 20 diluyendo estos concentrados con agua.

Algunos de los compuestos de la fórmula I, debido a su actividad fungistática y fungicida, son también apropiados para combatir infecciones que están motivadas por hongos y fermentaciones, por ejemplo los del género *Candida*, 25 *Trichophytes* o *Histoplasma*.

Son particularmente activos contra la especie *Candida* tal como *Candida albicans* y son particularmente apropiados para la terapéutica local de infecciones superficiales de la piel y de las membranas mucosas, en particular del tracto 30 genital (por ejemplo vaginitis, especialmente causada por

Candida). La forma elegida de administración es la local, utilizándose entonces los compuestos en forma de ungüentos, supositorios de miniatura, supositorios, óvulos u otras formas apropiadas;

5 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de por sí conocida mezclando los compuestos de la fórmula I con excipientes inertes orgánicos o inorgánicos habituales y/o auxiliares tal como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, conservadores, esta-
10 bilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o tampones.

La dosificación administrada dependerá de las exigencias individuales, pero resultará una dosificación preferida una administración diaria de 1-2 pastillas conteniendo 100 mg de ingrediente activo durante unos pocos días. Los ungüentos contienen, apropiadamente, 0,3%-5%, de preferencia 0,5%-2% y particularmente mas preferido -
15 0,5%-1%, de ingrediente activo. Los informes experimentales que siguen y los resultados expuestos en la Tabla III que se expone a continuación proporcionan también una información apropiada relativa a la dosificación de los ingredientes activos.

25 a) Prueba: Candida albicans in vitro

Método: Una suspensión estandarizada de la forma de fermento de Candida albicans raza H 29 (alrededor de 300 células/5 cc, cincuenta veces el número mas bajo de gérmenes necesarios para inicial el cultivo) se vierte en un medio nutriente de agar Rowley y Huber, se licua y se
30 enfria a 50°C, simultaneamente con soluciones de formula-

ción apropiadas. Se disuelven las formulaciones en agua o polietilenglicol (Carbowax 400). Las formulaciones que no son solubles en agua ni en polietilenglicol se suspenden finamente. Las concentraciones finales de las formulaciones en el medio nutriente son 100, 10 y 1 mcg/cc y la concentración final del polietilenglicol es del 5%. La incubación se lleva a cabo a 37°C durante 7 días.

Evaluación: Determinación del desarrollo fungal a simple vista.

Resultados: Se ofrece la concentración mínima de formulación, en mcg/cc, que impide por completo el desarrollo de hongos. Los resultados de algunos ejemplos se resumen en la Tabla III que sigue.

b) Prueba: *Trichophyton mentagrophytes* in vitro

Método: Una suspensión estandarizada de la forma de fermento de conidias (esporas) de *Trichophyton mentagrophytes* raza 109 (alrededor de cincuenta veces el número mas bajo de gérmenes necesarios para iniciar el cultivo) se vierte en medio nutriente de agar Rowley y Huber, se licua y se enfria a 50°C., simultáneamente con soluciones de formulación apropiada.

Las formulaciones se disuelven en agua o polietilenglicol (carbowax 400). Las formulaciones que no son solubles en agua ni tampoco en polietilenglicol se suspenden finamente. Las concentraciones finales de las formulaciones en el medio nutriente son 100, 10, 1, 0,1 y 0,01 mcg/cc. La concentración final del polietilenglicol es del 5%. La incubación se lleva a cabo a 37°C durante 7 días.

Evaluación: Determinación del desarrollo fungal a simple vista.

Resultados: Se ofrece la concentración de formulación mínima, en mcg/cc, que impide por completo el desarrollo de los hongos. Los resultados de algunos ejemplos se resumen en la Tabla III siguiente.

5

c) Prueba: *Histoplasma capsulatum* in vitro

10

Método: Una suspensión estandarizada de la forma de fermento de *Histoplasma capsulatum* raza Hist 2 (alrededor de cincuenta veces el número mas bajo de gérmenes necesarios para iniciar el cultivo) se vierte en medio nutriente Rowley y Huber, se licua y se enfría a 50°C, simultáneamente con soluciones de formulación apropiada. Las formulaciones se disuelven en agua o polietilenglicol (Carbowax 400). Las formulaciones que no son solubles en agua ni en polietilenglicol se suspenden finamente. La concentración final de las formulaciones en el medio nutriente es 100, 10, 1, 0,1 y 0,01 mcg/cc. La concentración final del polietilenglicol es del 5%. La incubación se lleva a cabo a 28°C durante 12 días.

15

20

Evaluación: Determinación del desarrollo fungal a simple vista.

Resultados: Se ofrece la concentración de formulación mínima, en mcg/cc, que impide por completo el desarrollo de los hongos. Los resultados de algunos ejemplos se resumen en la Tabla III, que sigue.

25

TABLA III

30

Substancia de prueba	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton mentagr.</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
1- [3-(4-tercibutil			

TABLA III continuación

	Substancia de prueba	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		Candida albicans	Trichophyton mentagr.	Histoplasma capsulatum
5.	-ciclohexil)-2-metil- -propil]-piperidina	10	0,1	0,01
	1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	10	1	0,1
10.	1- [3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	10		1
	1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3,4-dimetil- -piperidina	10	0,1	0,01
15.	4- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-propil]- -2,6-dimetil-morfolina	10	1	0,1
	1- [3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-etil-4-metil- -piperidina	10		1
20.	1- [3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3-etil-4- -metil-piperidina	10	0,01	0,01
	1- [3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3,5-dimetil- -piperidina	1	0,01	0,01
25.				

TABLA III continuación

5	Substancia de prueba	MIC (µg/ml)		
		Candida albicans	Trichophyton mentagr.	Histoplasma capsulatum
10	1-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -propil]-3-etil- -piperidina	1	0,01	0,01
	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-etil-pi- peridina	1	0,01	0,01
15	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil- -propil]-3,5-dimetil- -piperidina	1	0,01	0,01
	4-[3-(4-tercibutil- -ciclohexil)-2-metil- -2-propenil]-2,6-di- metil-morfolina	10	100	1
20	1-[3-(p-tercibutil- -fenil)-2-metil-2- -propenil]-3,5-dime- til-piperidina	10	1	0,01

25 MIC = concentración inhibidora mínima

Los valores expuestos son en la mayoría de los casos valores máximos, o sea la concentración inhibidora mínima puede ser inferior.

Los compuestos de la fórmula I muestran también la actividad antimicótica descrita anteriormente en experimentos "in vivo"

5 Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento.

I. Preparación de los polvos esparcibles utilizados en los experimentos biológicos y de otras formulaciones:

1.- Polvo pulverizable apropiado para todos los compuestos de la fórmula I

10

EJEMPLO I

	<u>p/p % *</u>
Ingrediente activo	25,0
a) Silicasil S (BAYER)	25,0
15 b) Tylose MH 1000 (HOECHST)	1,0
Oleato sódico	2,0
c) Imbentin N-52 (KOLB)	3,0
d) Elaparsol II (UGINE-KUHLMANN)	10,0
Kaolin B 24	<u>34,0</u>
20	<u>100,0</u>

- a) Acido silícico hidratado finamente dividido
 - b) Metilhidroxietilcelulosa
 - c) Nonilfenol-óxido de etileno aducto
 - 25 d) Sal sódica de ácido dinaftilmetandisulfónico
- + porciento en peso

Los ingredientes activos sólidos se mezclan con silicasil S o los ingredientes activos líquidos se absorben sobre silicasil S. Se adicionan los aditivos usuales y se
30 combina la mezcla homogéneamente en un aparato apropiado.

Ahora el polvo resultante se muele finamente en un aparato molidor apropiado (por ejemplo un molino de disco con -
pías, molino de martillos, molino de bolas, molino de cha-
rrro de aire, etc) y a continuación se vuelve a mezclar.

5 2.- Desinfectante de semillas apropiado para
todos los compuestos de la fórmula I

EJEMPLO 2

	<u>% p/p</u>
10 Ingrediente activo	20,0
Silicato cálcico	20,0
Pigmento de óxido de hierro rojo	8,0
Colorante de xanteno Roter (índice de	
15 color: Solvent Red 49)	0,5
Almidón en polvo hidrolizado (dextrina)	2,0
Licor de pulpa al sulfito en polvo	3,2
Butilnaftilsulfonato sódico	2,0
Keolin B 24	<u>44,3</u>
20	<u>100,0</u>

El ingrediente activo sólido se mezcla con sili-
cato cálcico o el ingrediente activo líquido se absorbe so-
bre silicato cálcico. Se adicionan los aditivos habituales
y se combina la mezcla y muele (véase el ejemplo 1). El -
35 polvo rojo resultante puede utilizarse tal cual como un de-
sinfectante seco para semillas o puede diluirse con agua -
para formar un desinfectante líquido para semillas.

30 3.- Concentrado emulgento apropiado para com-
puestos oleosos de la fórmula I

		<u>F/l</u>
	Ingrediente activo [por ejemplo 1- [3-(p- -tercibutil-fenil)-2-metil-propil]- -piperidina]	250
	Acido metansulfónico	88
5	Agua, desionizada hasta	1000 cc

El ácido metansulfónico, se instila, mientras se agita, a una porción del agua, produciéndose un calentamiento muy fuerte. Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se completa la mezcla hasta el volumen con agua. La solución resultante límpida y ligeramente amarillenta (un concentrado acuosoluble) puede diluirse con agua para obtener un licor pulverizable listo para el uso.

EJEMPLO 6

		<u>g/l</u>
15	Ingrediente activo [por ejemplo 1- [3-(p- -tercibutil-fenil)-2-metil-propil]- -piperidina]	250
	Acido bis-(2-etilhexil)-fosfórico	145
	Tensiofix BS (emulgente)	100 (+)
20	Disolvente aromático (mezcla de C ₁₀ - -alquilbencenos) hasta	1000 cc

(+) Producto de TENSIA, Liège, Belgica: Mezcla de Aductos de nonilfenol-óxido de etileno, sal cálcica de ácido dodecibencensulfónico y disolvente.

El ingrediente activo se disuelve en una porción del disolvente aromático y luego se instila, con agitación, el ácido bis-(2-etilhexil)-fosfórico, produciéndose un moderado calentamiento. La mezcla todavía caliente se trata con el emulgente, se enfría la mezcla resultante a la temperatura del ambiente y se completa hasta el volumen con el

disolvente aromático. Para preparar un licor de pulverización listo para el uso se agita el producto obtenido (un concentrado emulgente) en agua, obteniéndose una emulsión (aceite/agua).

5

EJEMPLO 7

	<u>g/l</u>
Ingrediente activo [por ejemplo 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina]	250
10 Monoéster de ácido fosfórico y diéster de éter nonilfenolpoliglicólico	400
Dimetilformamida	200
1,1,1-tricloroetano hasta	1000 cc

Se disuelve el ingrediente activo en dimetilformamida y luego se agita en instilación el éster de ácido fosfórico, produciéndose un apreciable calentamiento. Después del enfriamiento se completa la mezcla hasta el volumen con 1,1,1-tricloroetano. Para preparar un licor de pulverización acabado se agita el producto obtenido (un concentrado emulgente) en agua, obteniéndose una emulsión (aceite/agua) que es estable durante horas.

20

Una característica típica de esta formulación es la presencia de un ácido tensoactivo que hace innecesaria la adición de un emulgente.

25

EJEMPLO 8

	<u>% p/p</u>
Ingrediente activo [por ejemplo 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina]	25,0
30 Acido sulfámico	9,0

Silcasil S	25,0
Mezcla de dioctilsulfosuccinato sódico al 85% y benzoato sódico al 15%	1,0 (+)
Hidrogen-fosfato diamónico	40,0

5 (+) Producto (Aerosol OF-B) de American Cyanamid;
Patente USA nº 2.441.341

Se mezcla el ingrediente activo con el silicasil S para obtener un polvo seco. Luego se combinan los aditivos restantes y finalmente se moltura la mezcla re
10 sultante en un aparato molturador apropiado (véase el -
ejemplo 1). Para preparar un licor de pulverización acabado se diluye con agua el producto obtenido (un polvo acuoso soluble)

II. Preparación de los compuestos de la fórmula I;

15 EJEMPLO 9:

Se recogen 2,9 kg de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-
-2-metil-1-propenil]-piperidina en 1,4 litros de tolueno,
se trata bajo nitrógeno con 144,3 g de carbón paladiado
al 5% y se hidrogena a 35°C hasta que se ha completado
20 la absorción de hidrógeno. Se separa por filtración el
catalizador, se evapora el tolueno en vacío y se destila
el residuo. Se obtiene la 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-
-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición
125°C/0,045 Torr.

25 De modo análogo,
a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-
-2-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-
metil-propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición -
115°C-117°C/0,02 Torr,

30 a partir de 4- [3-(p-tercibuti-fenil)-2-metil-1-propenil]-
morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-

-propil]-morfolina de punto de fusión 125°C/0,02 Torr, y a partir de 4- [3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 135°C/0,03 Torr.

5 Se calientan en reflujo 67,8 g de 3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 50 g de 3,5-dimetil-piperidina en 50 cc de tolueno en un separador de agua bajo gasificación de nitrógeno hasta que se completa la disociación del agua (16 horas). A continuación se instilan a la temperatura del ambiente, mientras se agita, 16,8 g de ácido fórmico, elevándose la temperatura hasta 36°-40°C. Luego se calienta la mezcla hasta 80°C durante 1 hora. Se adicionan 165 cc de ácido clorhídrico 2-N a la solución enfriada, se separa la solución toluénica, se alcaliniza la solución acuosa de ácido clorhídrico con 66 cc de hidróxido sódico 6-N y se extrae el producto con éter. Se lavan los extractos etéreos combinados con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene 1- [3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 113°-114°C/0,09 Torr.

EJEMPLO 10

25 Se calienta en reflujo 4,45 kg de 3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 2,38 kg de 3-metil-piperidina en 3,42 litros de tolueno durante 16 horas en un separador de agua bajo gasificación de nitrógeno hasta que se completa la disociación de agua. Se adicionan 197 g de carbón paladiado al 5% a la temperatura del ambiente y bajo gasificación de nitrógeno y la mezcla se hidrogena

a continuación hasta que se ha completado la absorción de hidrógeno. Luego se separa por filtración el catalizador y se evapora el tolueno en vacío. Con la destilación del residuo se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-
5 -propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 115^o-117^oC/0,02 Torr.

De modo análogo

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 2-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
10 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2-metil-piperidina de punto de ebullición 130^o-133^oC/0,05 Torr.

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 4-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-4-metil-piperidina de punto de ebullición 112^o-114^oC/0,02 Torr,
15

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 4-etil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-4-etil-piperidina de punto de ebullición 126^oC/0,04 Torr,
20

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 2,6-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-piperidina, de punto de ebullición 126^oC/0,005 Torr,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina de punto de ebullición
25 120^oC/0,001 Torr,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se obtiene, después de hi
30

drogenación, 2- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de punto de ebullición -
168^o-172^oC/0,03 Torr,

5 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y decahidroquinolina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahidroquino
lina de punto de ebullición 141^o-151^oC/0,017 Torr,

10 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y decahidroisoquinolina se obtiene, después de hidrogena-
ción, 2- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahi-
droisoquinolina de punto de ebullición 140^o-148^oC/0,017
Torr,

15 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y 2-etil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2-etil-piperi-
dina de punto de ebullición 112^o-115^oC/0,039 Torr,

20 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y 3-etil-piperidina se obtiene, después de hidrogena-
ción, 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-
piperidina de punto de ebullición 113^o-115^oC/0,035 Torr,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y 2,4-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogena-
ción, 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,4-dime-
til-piperidina de punto de ebullición 110^oC/0,039 Torr,

25 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y 2,5-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogena-
ción, 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,5-dime-
til-piperidina de punto de ebullición 112^oC/0,042 Torr,

30 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehído
y 5-etil-2-metil-piperidina se obtiene, después de hi-

drogenación, 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-
-5-etil-2-metil-piperidina de punto de ebullición 1262-
1302C/0,012 Torr,

a partir de 3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido
5 y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogena-
ción, 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dime-
til-piperidina de punto de ebullición 1292C/0,001 Torr,

a partir de 3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propionaldehi-
do y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidroge-
10 nación, 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-di-
metil-piperidina de punto de ebullición 1162-1212C/0,032
Torr.

a partir de 3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido
y 3-etil-4-metil-piperidina se obtiene, después de hidroge-
15 nación, 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-
-4-metil-piperidina de punto de ebullición 1402-1422C/0,068
Torr,

a partir de 3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido
y 2,4,6-trimetil-piperidina se obtiene, después de hidroge-
20 nación, 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-2,4,6-
trimetil-piperidina de punto de ebullición 1322C/0,005 Torr,
y

a partir de 3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido
y 3,3-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogena-
25 ción 1- [3-(p-terciobutil-fenil)-2-metil-propil]-3,3-dime-
til-piperidina de punto de ebullición 1122C/0,04 Torr.

EJEMPLO 11

Se calienta a 1102C durante 60 horas 21,2 g de -
30 bromuro de 3-(p-terciobutil-fenil)-1,2-dimetil-propilo. Des

pués de enfriamiento se trata la mezcla con ácido clorhídrico 2-N y se extrae el constituyente neutro con éter. A continuación se alcaliniza la solución de ácido clorhídrico con solución de hidróxido sódico 5-N y se extrae con éter. Se lavan los extractos etéreos combinados hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-propil]-piperidina pura (punto de ebullición 125°C/0,005 Torr) en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 12

Se instilan 35 g de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo en 70 cc de éter a una solución de 24,5 g de piperidina en 100 cc de éter absoluto y se calienta la mezcla en reflujo durante 16 horas.

Se separa por filtración el bromhidrato piperidínico y se lava con éter. Se extrae la solución etérea con ácido clorhídrico 2-N y se alcaliniza con hidróxido sódico al 50%. Se extrae de nuevo la solución alcalino-acuosa con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante destilación se obtiene la 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-piperidina pura de punto de ebullición 96-98°C/0,03 Torr.

De modo análogo,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 135°C/0,005 Torr,

a partir de bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-alilo y piperidina se obtiene la 1- [3-(4-tercibutil-ci-

ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-piperidina de punto de ebullición 100^o-103^oC/0,04 Torr,

5 a partir de bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-
-alilo y 3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(4-tercibutil-
-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-3-metil-piperidina de pun-
to de ebullición 113^o-115^oC/0,03 Torr,

a partir de bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-
-alilo y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(4-tercibu-
til-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina
10 de punto de ebullición 131^o-134^oC/0,04 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-
alilo y piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil-
-2,3-dimetil-2-propenil]-piperidina de punto de ebullición
119^oC/0,006 Torr,

15 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-dime-
til-alilo y piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)
-1,2,3-trimetil-2-propenil]-piperidina de punto de ebulli-
ción 154^oC/0,03 Torr,

20 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-ali-
lo y 2-etil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)
-2-metil-2-propenil]-2-etil-piperidina de punto de ebulli-
ción 117^o-120^oC/0,023 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-ali-
lo y 3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fe-
nil)-2-metil-2-propenil]-3-metil-piperidina de punto de ebul-
25 ción 118^oC/0,042 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-ali-
lo y 3-etil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fe-
nil)-2-metil-2-propenil]-3-etil-piperidina de punto de ebu-
30 llición 124^oC/0,04 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 2,6-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,6-dimetil-piperidina de punto de ebullición 122^o-126^oC/0,031 Torr,

5 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 2,4-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,4-dimetil-piperidina de punto de ebullición 154^o-156^oC/0,025 Torr,

10 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 2,5-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,5-dimetil-piperidina, de punto de ebullición 112^oC/0,03 Torr,

15 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 5-etil-2-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-5-etil-2-metil-piperidina de punto de ebullición 120^oC/0,05 Torr,

20 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-3,5-dimetil-piperidina, de punto de ebullición 120^oC/0,04 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 4-etil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-4-etil-piperidina de punto de ebullición 137^oC/0,039 Torr,

25 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 3,4-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-3,4-dimetil-piperidina de punto de ebullición 118^oC/0,03 Torr,

30 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 3-etil-4-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-

-fenil)-2-metil-2-propenil]-3-etil-4-metil-piperidina de punto de ebullición 146°C/0,05 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 2,4,6-trimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,4,6-trimetil-piperidina -
5 de punto de ebullición 109°C/0,03 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alilo y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina -
10 de punto de ebullición 143°C-146°C/0,03 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo y 3,3-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-3,3-dimetil-piperidina de punto de ebullición 126°C/0,05 Torr,

15 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-alilo y piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-2-propenil]-piperidina de punto de ebullición 127°C-129°C/0,035 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alilo y 3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 130°C/0,04 Torr, y

20 a partir de bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alilo y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 125°C/0,05 Torr.

EJEMPLO 13

30 Se adiciona 1,7 cc de ácido clorhídrico al 32,5 a una solución de 4,5 g de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-me-

til-2-propenil]-piperidina en 125 cc de alcohol y a conti
nuación se adiciona 1,5 g de carbón paladiado al 5% y lue
go se hidrogena la mezcla. Despues de completada la absor
ción de hidrógeno se separa por filtración el catalizador,
5 se trata el filtrado con 200 cc de hidróxido sódico al 10%
y se extrae con éter. Se lavan los extractos etéreos com
binados con agua hasta neutralidad, se secan y evaporan.
Mediante destilación se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-
-2-metil-propil]-piperidina pura de punto de ebullición -
10 104°C/0,032 Torr.

De modo análogo

a partir de 4- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-2-pro
penil]-2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(4-tercibu
til-ciclohexil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de
15 punto de ebullición 107°C-110°C/0,01 Torr,

a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-pro
penil]-piperidina se obtiene 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-
dimetil-propil]-piperidina de punto de ebullición 100°C-
104°C/0,03 Torr,

20 a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-pro
penil]-3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-
fenil)-2,3-dimetil-propil]-3-metil-piperidina de punto de
ebullición 110°C/0,04 Torr,

25 a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-pro
penil]-3,5-dimetil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibu
til-fenil)-2,3-dimetil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de
punto de ebullición 114°C/0,04 Torr,

a partir de 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-2-pro
penil]-2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibu
til-fenil)-2,3-dimetil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de pun
30

to de ebullición 138^o-142^oC/0,03 Torr, y
a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-2-
propenil]-piperidina se obtiene 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-
-1,2,3-trimetil-propil]-piperidina de punto de ebullición
5 147^o-150^oC/0,03 Torr.

EJEMPLO 14

Se suspenden 7 g de dióxido de platino y 7 g de car-
bón activo en 500 cc de ácido acético glacial y se pre-hi-
drogena. A continuación se adiciona una solución de 36,8
10 g de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidi-
na en 1000 cc de ácido acético glacial y 67 cc de ácido
perclórico y se hidrogena la mezcla a 25^oC. Se separa el
catalizador mediante filtración y se trata el filtrado con
15 110 g de acetato potásico disuelto en 100 cc de agua. Se
separa por filtración el perclorato potásico precipitado
y se evapora el filtrado sobre un evaporador giratorio.
Se alcaliniza el residuo cristalino con hidróxido sódico
3-N, se extrae la base libre con 500 cc de éter, se lava
20 hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico
y se evapora.
Mediante destilación se obtiene la 1- [3-(4-tercibutil-ci-
clohexil)-2-metil-propil]-piperidina pura de punto de ebu-
llición 102^oC/0,02 Torr.

25 De modo análogo .

a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-
-3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(4-tercibutil-ci-
clohexil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina de punto de
ebullición 98^oC/0,01 Torr,

30 a partir de 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-

-3-etil-piperidina se obtiene 1-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)-
-2-metil-propil]-3-etil-piperidina de punto de ebullición
125^o-127^oC/0,004 Torr,
a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-
5 -dimetil-piperidina se obtiene 1-[3-(4-tercibutilciclohexil)-
-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebulli-
ción 115^o-117^oC/0,005 Torr,
a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-
-dimetil-piperidina se obtiene 1-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)
10 -2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina de punto de fusión
122^o-124^oC/0,02 Torr, y
a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-
-4-metil-piperidina se obtiene 1-[3-(4-tercibutileiciclohexil)-
-2-metil-propil]-3-etil-4-metil-piperidina de punto de ebulli-
15 ción 118^o-121^oC/0,001 Torr.

EJEMPLO 15

Se adicionan, bajo gasificación de nitroge-
no 108,5 g de p-tercibutil-benzaldehido, a una solución de
20 1,4 g de hidroxido potásico en 100 cc de metanol y a conti-
nuación se instilan, a 40^oC durante un periodo de 6 horas
39,2 g de propionaldehido. A continuación se vuelve a agi-
tar la mezcla a 40^oC durante 1 hora, se adiciona 1,5 cc de
ácido acético y se concentra la mezcla en un evaporador gi-
25 ratorio. Se recoge la suspensión oleosa en éter, se lava
hasta neutralidad con agua, se seca y se evapora. Mediante
destilación se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-acro-
leina pura de punto de ebullición 165^oC/11 Torr.

EJEMPLO 16

Se instala a 15°C-20°C, durante un período de una hora, 300 g de ácido clorhídrico al 32% a una mezcla de 300 g de p-tercibutil-benzaldehído y 300 g de metil-etil-cetona y se deja agitar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 22 horas. A continuación se recoge la mezcla en 200 cc de éter, se lava con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante destilación fraccionada se obtiene 4-(p-tercibutil-fenil)-3-metil-3-buten-2-ona pura de punto de ebullición 120°C/0,03 Torr.

Se disuelven 406,5 g de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-acroleína en 2500 cc de metanol y se trata en porciones con 38 g de borohidruro sódico mientras se enfría con hielo. A continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media, se vierte en 2500 cc de ácido clorhídrico 2-N enfriado por hielo y se extrae a fondo con hexano. Se lavan los extractos hexánicos combinados con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. La destilación en vacío da alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alílico de punto de ebullición 119°C/0,005 Torr.

De modo análogo, a partir de 4-(p-tercibutil-fenil)-3-metil-3-buten-2-ona puede prepararse el alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-alílico de punto de ebullición 107°C/0,005 Torr.

EJEMPLO 17

Se enfría hasta -5°C 73,2 g de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alílico y 8,6 cc de piridina en 700 cc de n-pentano. A esta temperatura se instilan, mientras

se agita y durante un período de 2 horas, 15,2 cc de tri-
bromuro de fósforo en 700 cc de n-pentano y se agita la mez-
cla a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Se vierte
la mezcla en 500 g de hielo y se agita durante 30 minutos.
5 Se separa la fase pentánica y la fase acuosa se re-extrae
con n-pentano.

Las fases n-pentánicas combinadas se lavan hasta neutrali-
dad con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se
secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El bromuro de
10 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alilo, destilado en alto
vacío, hierve a 123°C/0,01 Torr.

Nota:

Los bromuros alílicos sustituidos de la fórmu-
la IIIa (véase los esquemas de fórmula A y B) son térmica-
mente inestables. En la destilación de estos bromuros -
15 alílicos se produce la descomposición parcial.

Por consiguiente es ventajoso utilizar los bromuros de -
alilo en el procedimiento proporcionado por el invento sin
purificación.

De modo análogo,

20 a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-
alílico se obtiene bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-
dimetil-alílico; $n_D^{20} = 1,5654$,

a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-
-alílico se obtiene bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3
25 -dimetil-alílico; $n_D^{20} = 1,5505$,

a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil
alílico se obtiene bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-
1,2,3-trimetil-alílico; RMN (60 Mc, $CDCl_3$): $\underline{CH-1} = 5,05$ ppm
(q), y

30 a partir de alcohol 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-

-alílico se obtiene el bromuro de 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-alílico de punto de ebullición 94,8-98°C/0,05 Torr.

EJEMPLO 18

5 Una mezcla de 20,2 g de 4-tercibutil-ciclohexano-1 carboxaldehído, 52 g de (alfa-carbetoxi-etiliden)-trifenil-fosforano y 3,6 g de ácido benzoico en 120 cc de tolueno se calienta en reflujo durante 16 horas bajo gasificación de nitrógeno y se evapora el tolueno.

10 Se disuelve el residuo oleoso-cristalino en 600 cc de metanol/agua (4:1) y se extrae exhaustivamente con hexano. Se lavan los extractos hexánicos combinados con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene éster

15 etílico de ácido 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-acrílico puro de punto de ebullición 99°C/0,03 Torr.

EJEMPLO 19

Se adicionan 285,8 g de propionato de trietil-alfa fosfonio a una solución de 27,6 g de sodio en 1,1

20 litro de etanol absoluto. Después de agitarse durante 5 minutos se instilan, durante 15 minutos, 176,3 g de p-tercibutil-acetofenona y se agita la mezcla en reflujo durante 24 horas. A continuación se enfría la solución, se agita con 4,4 litros de agua y se extrae con cloroformo. Se

25 lavan los extractos cloroformicos combinados con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Mediante destilación se obtiene éster etílico de ácido 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-acrílico de punto de ebullición 99°C/0,005 Torr.

EJEMPLO 20

Una solución de 270 cc de morfolina en 1000 cc de tolueno absoluto se instila a 0°C, durante un periodo de 30-40 minutos, a 740 cc de una solución de dihidro-bis (2-metoxietoxi)-aluminato sódico en tolueno y 1200 cc de tolueno. Se instila la solución resultante a 0°C durante un periodo de 1 hora a 78,0 g de éster etílico de ácido 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-acrílico en 340 cc de tolueno absoluto. Luego se agita la mezcla a 0°C durante tres cuartos de hora, se vierte en 3 litros de agua y se adiciona ácido clorhídrico hasta que se elimina la emulsión. Se separa la solución toluénica, se lava con agua y solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante destilación se obtiene p-tercibutil-alfa,beta-dimetil-cinamaldehído puro de punto de ebullición 122°C-128°C/0,005 Torr.

EJEMPLO 21

Se prepara, en la forma usual, una solución de Grignard a partir de 10,7 g de magnesio en 30 cc de éter absoluto y 68,8 g de yoduro metílico en 100 cc de éter absoluto. A esta solución se instilan, a 20°C-25°C, durante un periodo de 15-20 minutos, 56,1 g de p-tercibutil-alfa, beta-dimetil-cinamaldehído. Después de enfriamiento a la temperatura del ambiente se vierte cuidadosamente la mezcla sobre 300 g de hielo y se adicionan 150 g de cloruro amónico técnico en 500 cc de agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante destilación se obtiene alcohol 3-(p-tercibutil-

-fenil)-1,2,3-trimetil-alílico de punto de ebullición 143^o-148^oC/0,001 Torr.

EJEMPLO 22

5 Se instilan, a 25^o-30^oC, durante un periodo de 90 minutos, 46 g de una solución de dihidro-bis(2-metoxietoxi)-aluminato sódico en tolueno a una solución de 25,3 g de éster etílico de ácido 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-acrílico en 130 cc de tolueno absoluto y se calienta a continuación la mezcla a 40^oC durante 2 horas. Luego se enfría la mezcla hasta -10^oC, se trata a gotas con 200 cc de tolueno. Las fases toluénicas combinadas se lavan hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene alcohol 3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-alílico puro de punto de ebullición 112^o-114^oC/0,08 Torr.

10

15

De modo análogo,

a partir de éster etílico de ácido 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-acrílico, puede obtenerse alcohol 2-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alílico de punto de ebullición 107^o-110^oC/0,005 Torr.

20

EJEMPLO 23

Se barre con nitrógeno 72,8 g de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-acroleína, 3,3 g de carbón paladiado al 5% y 0,277 de hidróxido cálcico y se adiciona a una mezcla de 5,3 cc de agua y 198 cc de metanol. Se hidrogena esta mezcla a la temperatura del ambiente hasta que se ha absorbido un mol de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se destila el re

25

30

siduo. Se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehido puro de punto de ebullición 150°C/10 Torr.

EJEMPLO 24

5 Se calientan en reflujo, durante una noche, 5,54 kg de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y 3 kg de piperidina en 4,54 litros de tolueno en un separador de agua bajo gasificación de nitrógeno y se separa por destilación el tolueno en vacío. El residuo se destila en vacío. Se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-piperidina pura de punto de ebullición 118°C-120°C/0,026 Torr.

De modo análogo, a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 123°C-124°C/0,03 Torr,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-morfolina de punto de ebullición 110°C-114°C/0,05 Torr, y

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 127°C-129°C/0,025 Torr.

Nota:

El aislamiento de las enaminas solo se lleva a cabo en casos excepcionales. En general las enaminas se reducen directamente con ácido fórmico (tal como se ha descrito en el ejemplo 12) o se hidrogenan en solución de

tolueno sin elaboración final (tal como se describe en el ejemplo 13).

EJEMPLO 25

5 Se disuelven 65 g de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-alílico en 650 cc de alcohol y se trata con 6 g de carbón paladiado al 5% mientras se gasifica con nitrógeno. Se hidrogena la mezcla hasta que se ha completado la absorción de hidrógeno. A continuación se
10 separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado alcohólico. Mediante destilación se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-propanol de punto de ebullición 110°C/0,03 Torr.

De modo análogo

15 a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-alílico se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propanol de punto de ebullición 143°C-150°C/10 Torr,

a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-alílico se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propanol y
20

a partir de alcohol 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-alílico se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-propanol.

EJEMPLO 26

25 Se instilan, durante un periodo de 2 horas y a 20°C-30°C, 300,2 g de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propanol a 218,6 g de tribromuro de fósforo y se deja reposar la mezcla durante 16 horas. A continuación se calienta la mezcla hasta 55°C-60°C, durante un periodo de 1 hora
30 y media, se enfría hasta alrededor de 10°C y se vierte con

cuidado sobre hielo. Se extrae a fondo la solución acuosa con éter, se lavan las fases etéreas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante destilación fraccionada se obtiene el bromuro 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propílico puro de punto de ebullición 104°C/0,025 Torr.

De modo análogo,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-propanol, se obtiene bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2-dimetil-propilo de punto de ebullición 112°C/0,05 Torr,

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propanol se obtiene bromuro 3-(p-tercibutil-fenil)-2,3-dimetil-propílico, y

a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-propanol se obtiene bromuro 3-(p-tercibutil-fenil)-1,2,3-trimetil-propílico.

III. Producción de preparados farmacéuticos:

1. Pastillas vaginales

EJEMPLO 27

Las pastillas vaginales pueden contener los ingredientes siguientes:

Ingrediente activo expuesto en la Tabla III	100 mg	50 mg
Fosfato cálcico secundario dihidrato	300 mg	400,0 mg
STA-RX 1500 (almidón directamente comprimible)	203 mg	261,5 mg
Lactosa (secada por pulverización)	100 mg	400,0 mg
Folivinilpirrolidona K 90	30 mg	25,0 mg
Acido cítrico (anhidro)	5 mg	5,0 mg
Estearato de magnesio	7 mg	6,0 mg
	<hr/>	<hr/>
	745 mg	695,0 mg

2. Ungüentos

EJEMPLO 28

Un unguento para aplicación tópica puede con-
tener los ingredientes siguientes:

5	Ingrediente activo expuesto en la Tabla III	1,00 g
	Alcohol acetilico	3,60 g
	Lanolina	9,00 g
	Vaselina (blanca)	79,00 g
	Aceite de parafina	<u>7,40 g</u>
10		100,00 g

3. Cremas

EJEMPLO 29

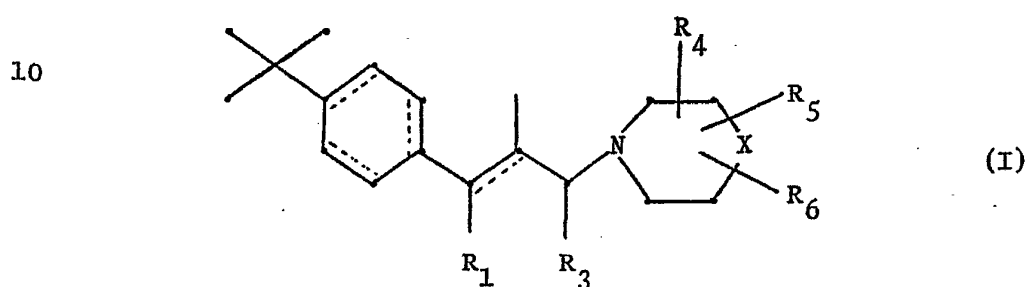
Una crema para aplicación tópica puede conte-
ner los ingredientes siguientes:

15	Ingrediente activo expuesto en la Tabla III	1,00 g
	Estearato polioxietilénico (MYRJ 52)	3,00 g
	Alcohol estearílico	8,00 g
	Aceite de parafina, intensivamente viscoso	10,00 g
20	Vaselina (blanca)	10,00 g
	CARBOFOL 934 Ph	0,30 g
	NaOH regenerado	0,07 g
	Agua, desionizada hasta	100,00 g

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina de actividad parasiticida, de las fórmula general I



15 en donde

R_1 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo metílico;

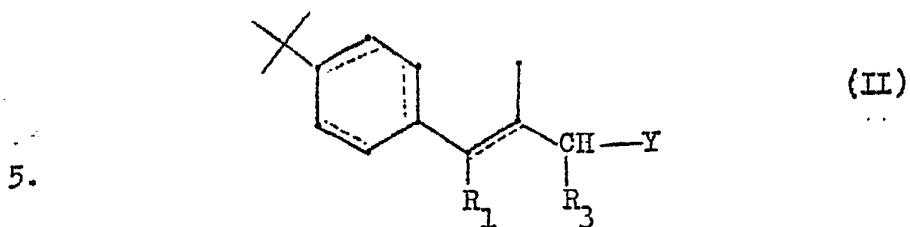
20 R_4 , R_5 y R_6 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono y dos de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 pueden estar enlazados al mismo átomo de carbono o pueden formar conjuntamente un anillo hexagonal alicíclico o aromático fundido;

25 X representa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno;

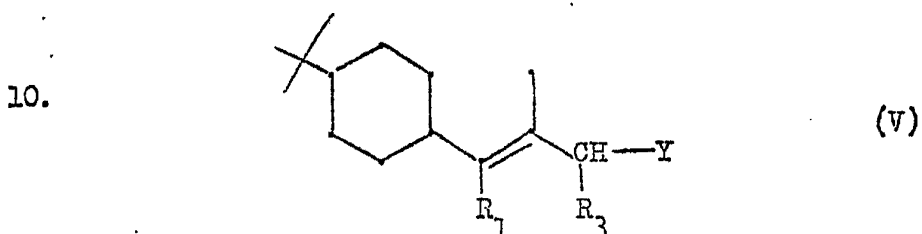
los enlaces a trazos pueden estar hidrogenados,

30 y de las sales de adición de ácidos de los compuestos que son básicos, caracterizado porque comprende hacer reac-

cionar un haluro de la fórmula general



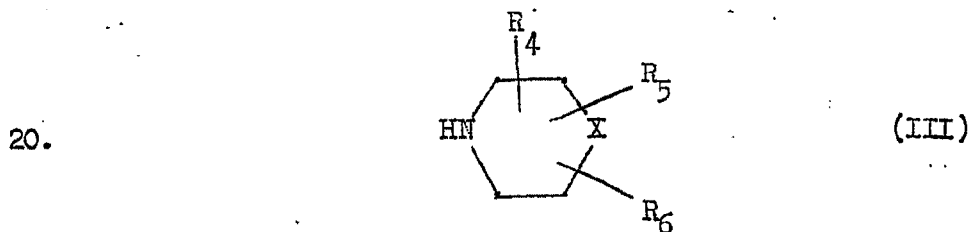
ó bien



en donde

15. R_1 , R_3 y los enlaces de trazos tienen el significado expuesto antes, e

Y representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de la fórmula general

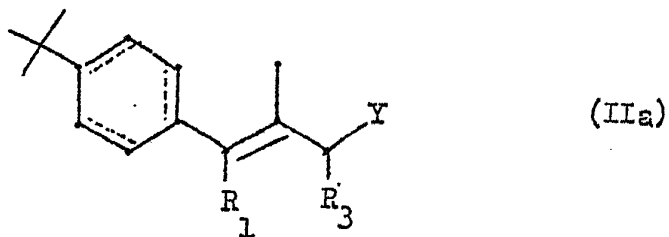


en donde

25. R_4 , R_5 , R_6 y X tienen el significado ya expuesto, y, si se desea convertir un compuesto de la fórmula I que sea básico en una sal por reacción con un ácido en forma de por sí conocida.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización, se hace reaccionar un haluro de

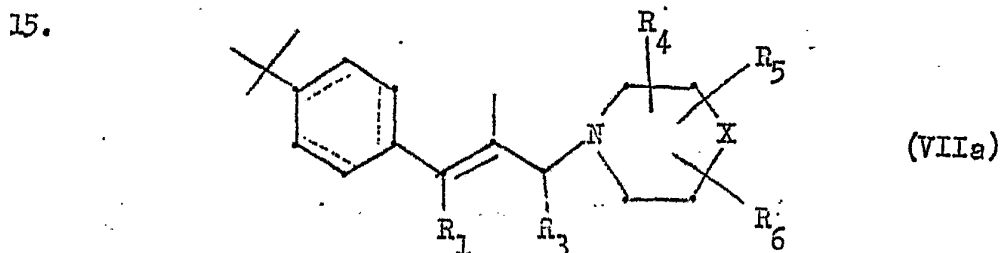
la fórmula general



en donde

R_1 , R_3 e Y tienen el significado antes indicado en la reivindicación 1,

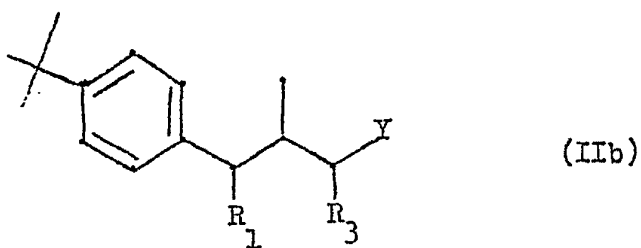
10. con una amina de la fórmula III en éter dietílico a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, obteniéndose un derivado de piperidina, según la fórmula general I, con la estructura



20. donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X y los enlaces a trazos tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma preferente de su realización, se hace reaccionar un haluro de la fórmula general

25.

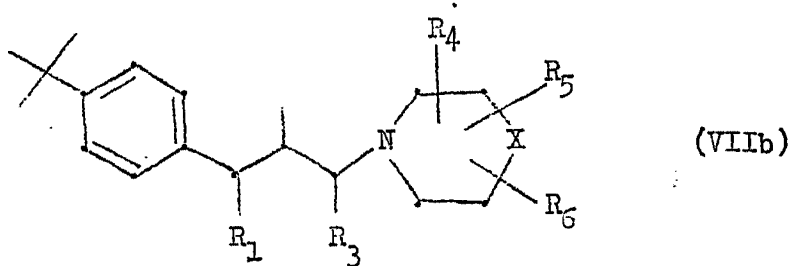


5. en donde

R_1 y R_3 e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

con una amina de la fórmula III en etilenglicol o glicerol a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C, obteniéndose un derivado de piperidina, según la fórmula general I, con la estructura

10.



15.

donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y X tienen el mismo significado que se les ha dado en la reivindicación 1.

20.

4. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina de actividad parasiticida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 64 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 Noviembre 1978

p.a.

JAIMÉ ISERN CUYAS

p.p.