

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO el Registro de acuerdo
Registro de la Propiedad Industrial con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

RAN 6103/6-012

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	473 567
FECHA DE PRESENTACION	31 AGO. 1978

ES (11) (21) (22) (10) A1

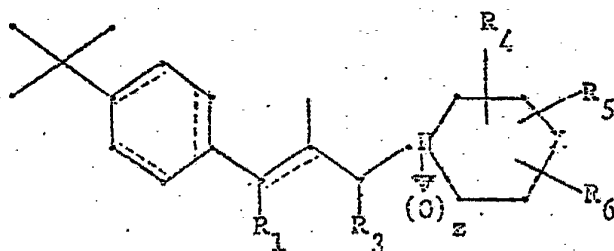
(50) PRIORIDADES: (51) NUMERO A 8660/76	(52) FECHA 22 Noviembre 1976	(53) PAIS Austria
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(54) CLASIFICACION INTERNACIONAL C01D/A01N;A6AK	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA nº 464.324 de fecha 21. Noviembre 1977
(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION 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 - 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 heterocíclicos. Mas particularmente el invento se refiere a compuestos heterocíclicos y a un procedimiento para su preparación. El invento se refiere también a agentes fungicidas y preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos. El invento se refiere también a un método para el control de hongos de plantas por medio de dichos agentes fungicidas.

El presente invento proporciona compuestos heterocíclicos de la fórmula general.



15

en donde

R₁ y R₃ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo metílico;

20

R₄, R₅, y R₆ representan, cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono y dos de los símbolos

25

R₄, R₅ y R₆ pueden estar enlazados al mismo átomo de carbono o pueden formar conjuntamente un anillo hexagonal alicíclico o aromático fundido;

Y representa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno;

Z tiene un valor de cero o 1 y

30

los enlaces a trazos pueden estar hidrogenados, y las

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

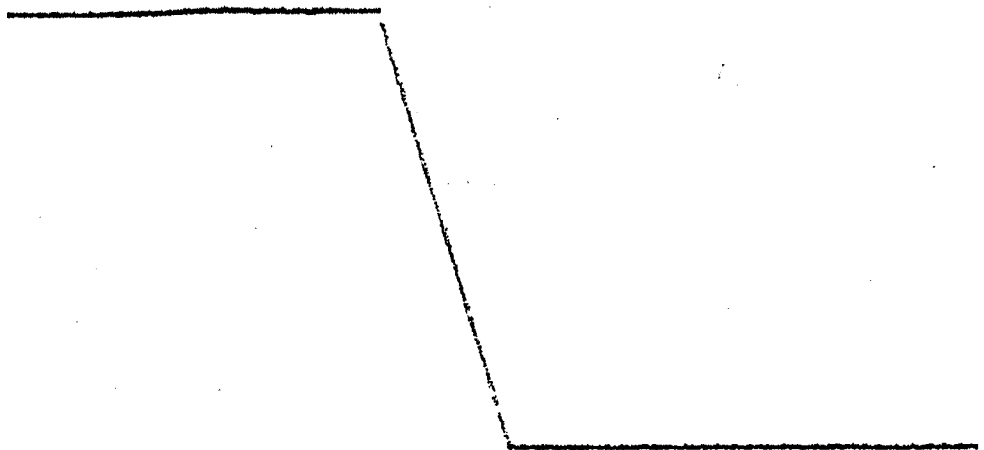
5 Los alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono son grupos hidrocarbónicos de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

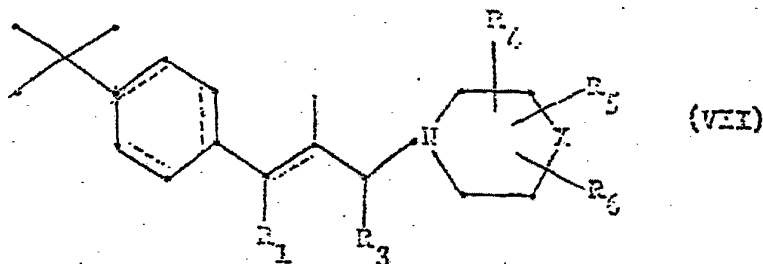
Ejemplos de sales de compuestos de la fórmula I que son básicas son sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Estas incluyen, en particular, las sales formadas con ácidos halohídricos (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido fosfórico, ácido nítrico, 10 ácidos carboxílicos monofuncionales 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-naf- 15 talen-disulfónico). 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 20 sus sales de adición de ácidos de los compuestos que son básicos se preparan,

(a) tratar un compuesto de la fórmula general

25





5

en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X$ y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

10

con peróxido de hidrógeno o un perácido,

o bien

(b) convertir un compuesto de la fórmula

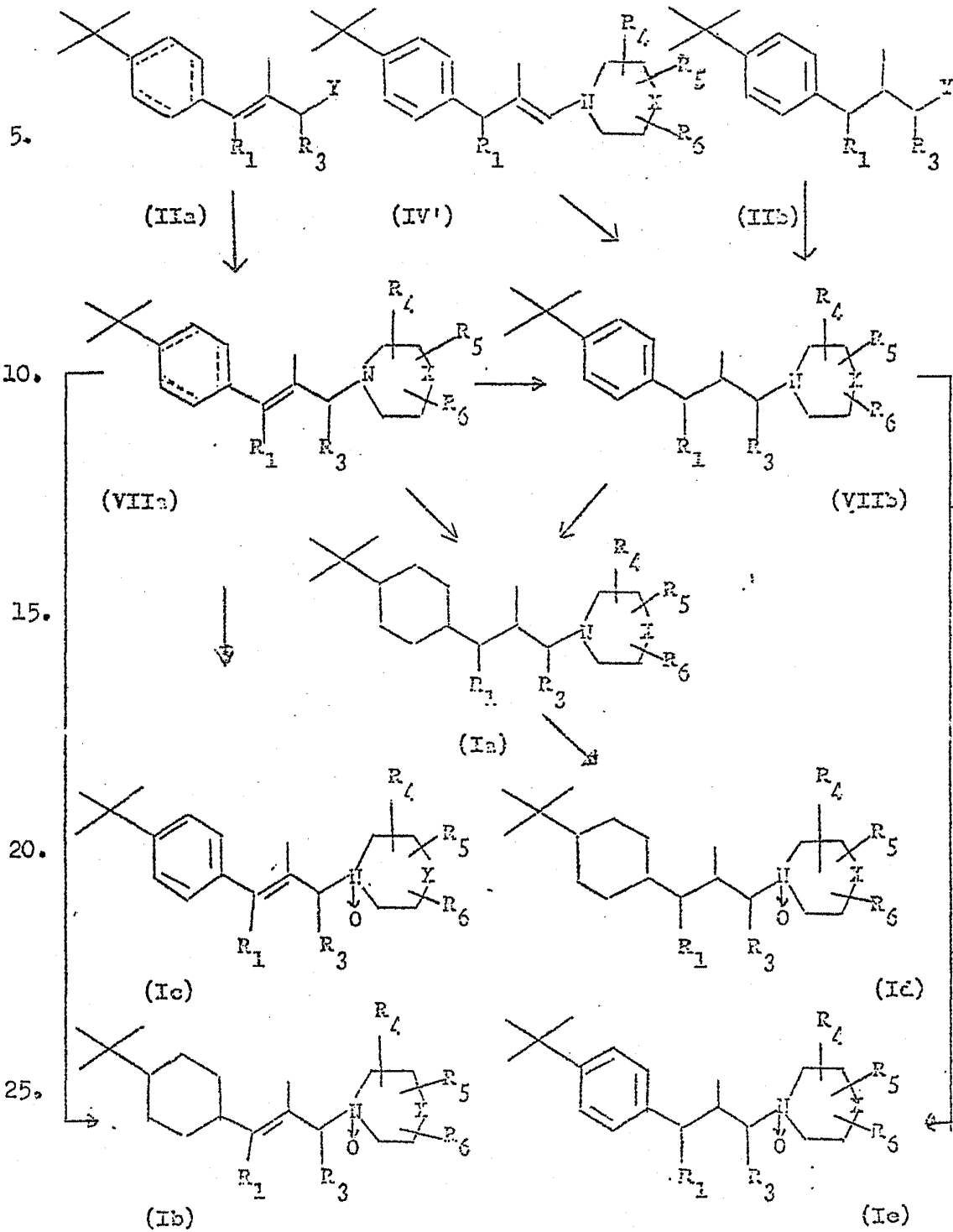
I que es básico en una sal con un ácido en forma de por sí conocida.

15

Los números romanos que se citan en el texto que sigue se refieren a las fórmulas estructurales - 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 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, IIIb y IV. En los esquemas de fórmulas A y B, los símbolos $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X$ 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 acético.

25

ESQUEMA DE FORMULAS A



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 IIIa 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 glicérol. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C. En 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.

25 De conformidad con la modalidad (b) del procedimiento que precede, se hidrogena catalíticamente o reduce 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°-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.

5 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.

10 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 -
15 tratamiento apropiadas son las mismas que las antes indicadas en conexión con el tratamiento con peróxido de hidrógeno.
20

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

na,

1- [3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-etil-pi-
peridina,

5 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-pi-
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-
til-piperidina,

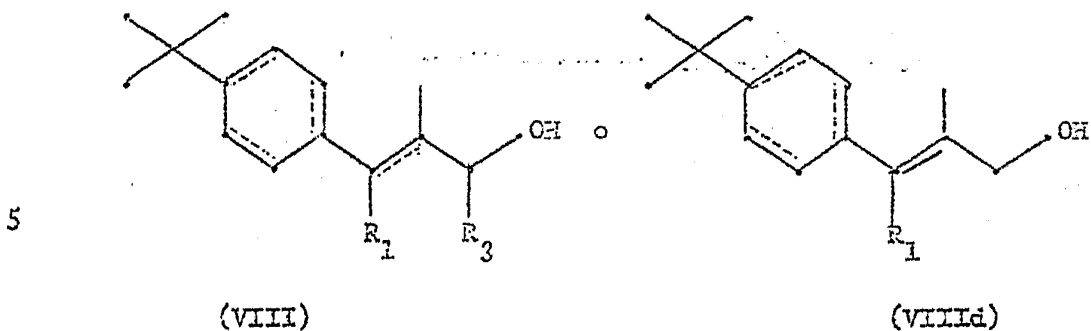
15 2- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahidro-iscqui-
nolina y

1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-decahidroquino-
lina.

20 Algunos de los materiales de partida de las fórm-
ulas II, IV, V, VI, y VII son nuevos.

25 Los compuestos de las fórmulas VI y VII se pre-
paran 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.

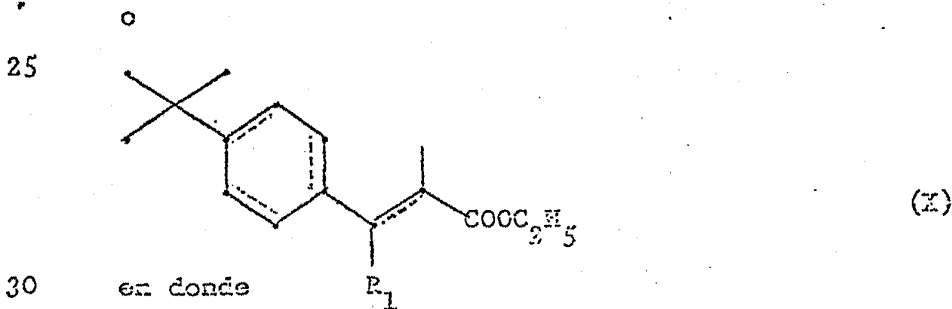
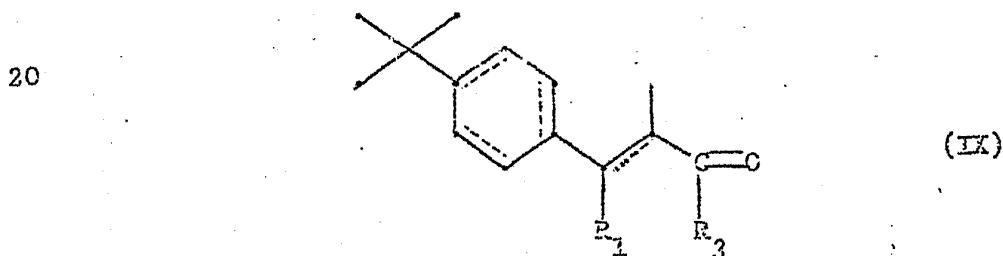
Los haluros pueden prepararse en forma de por
sí conocida a partir de un alcohol correspondiente de la fórm-
ula general



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 VIIIId se obtiene de forma de por sí conocida a partir de un compuesto de la fórmula general

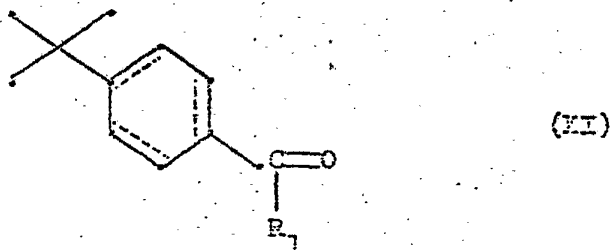


R_1 , R_3 y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

mediante reducción con un hidruro completo 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 hidru-
5 ro 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



15 en donde

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

20 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.

30 Para preparar un compuesto de la fórmula IIIa,

en donde R_2 representa un grupo metílico o R_2 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 "Hauptaktionen 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 VIIIId 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 VIIIId o VIIIIdc en forma de por sí conocida mediante una reacción de Grignard. Cuando R_2 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 VIIIId en donde R_2 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
5 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.
10

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
15 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).

20 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
25 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,
30 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 IIb anterior son:

bromuro de 3-(p-tercibutil-fenil)-3-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-piperidina,
30

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*
15 *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
20 la avena), *Puccinia sorghi* (roya del maíz), *Puccinia striiformis* (roya amarilla de los cereales), *Puccinia recondita* (roya de la hoja de cereales), *Uromyces fabae* y *appendiculatus* -
(roya de la Judía), así como hemileia *vastatrix* (roya del café) y *Phragmidium macronatum* (roya de la hoja de las ro-
25 sas).

 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 cacahuate), *Ophiobolus gracilis* (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 genero siguiente: *Rhizoctonia*, *Tilletia* y *Heminthosporium* y tambien en parte contra peronospora, *Coniophora*, *Lenzites*, *Corticium*, *Thielaviopsis* y *Fusarium*.

10 Además los compuestos de la fórmula I son tambien activos contra bacterias fitopatogénicas, 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 tambien activos como insecticidas y acaricidas y, en cierta extensión, se encuentran tambien efectos reguladores del crecimiento de los insectos y efectos antinutrientes. Así pues, por ejemplo, la D- [3-(p-tercibutil-veail)-2-te
20 til-propil]-3,4-dimetil-piperidina mostró una actividad del 100% en la prueba larvicida 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 mg 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 oídio de cereales con éxito es ventajoso utilizar una concentración de 200 g a 1000 g, de preferencia de 200 g a 600 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 más 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 también 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 están 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) Erypsiphe graminis

30 Se rociaron a fondo desde todos los ángulos -

30-40 planteles de cebada de la variedad BERTA (distribuidos en 2 tiestos de 7 cm de diámetro), hallándose los planteles 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 80% 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 planteles de avena de la variedad FLAEMINGSKRONE, 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 16°-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.

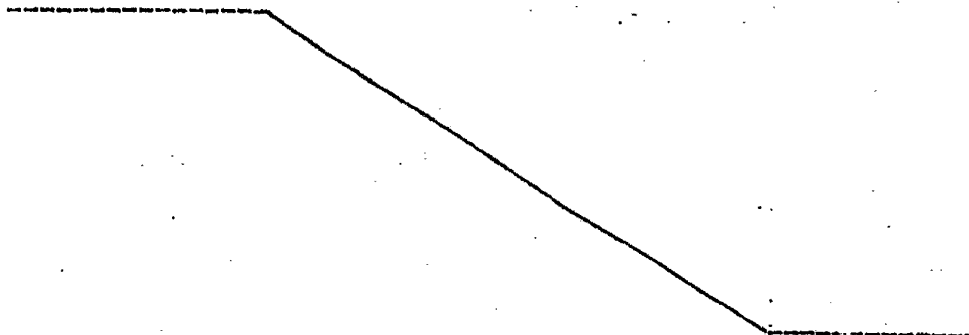


TABLA I

Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
5 1-óxido de 1-[3-(p- -tercibutil-fenil)- -2-metil-propil]-pi- peridina	500	100	100
	160	100	45
	50	98	20
	16	98	0
	5	95	0
10 1-óxido de 1-[3-(p- -tercibutil-fenil)- -2-metil-propil]-3- -metil-piperidina	500	100	100
	160	100	98
	50	100	85
	16	98	40
	5	93	25
15 4-óxido de 4-[3-(p- -tercibutil-fenil)- -2-metil-propil]-2,6 -dimetil-morfolina	500	100	100
	160	100	95
	50	100	75
	16	98	15
	5	85	0
20 1-óxido de 1-[3-(4- -tercibutil-ciclo- -hexil)-2-metil-pro pil]-piperidina	500	100	98
	160	100	90
	50	100	80
	16	93	40
	5	90	10
25 1-óxido de 1-[3-(4- -tercibutil-ciclo- -hexil)-2-metil-pro pil]-3-metil-piperi dina	500	100	100
	160	95	100
	50	90	95
	16	85	90
	5	70	40
30 1-óxido de 1-[3-(p- -tercibutil-fenil)- -2-metil-propil]-3,5 -dimetil-piperidina	500	100	100
	160	100	100
	50	100	95
	16	90	75
	6	90	20
1-óxido de 1-[3-(p- -tercibutil-fenil)- -2-metil-propil]-3- -etil-piperidina	500	100	95
	160	100	95
	50	98	55
	16	92	0
	5	85	0

TABLA II
(*Venturia inaequalis*)

Sustancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pul- verización)	Actividad (en %)
5		
	500	100
	160	100
	50	73
10	16	60
	5	0

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 0,0-dimetil-S-(1,2-dicarbetoietil)-ditiófosfato, 0,0-diethyl-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 ma-

teriales de vehículo pulverulentos inertes tal como, por ejemplo, caolín, bentonita, talco, blanco de España, carbonato de magnesio o kieselgur. Los ingredientes activos se mezclan con estos materiales de vehículo (por ejemplo 5 molturándolos 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 humectan- 15 tes y/o agentes dispersantes, de modo que pueden utilizarse en forma de pulverizaciones o suspensiones acuosas.

Para preparar concentrados emulgentes el ingrediente activo puede mezclarse, por ejemplo con un agente emul- gente 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, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o tampones.

10 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 - 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.

a) Prueba: Candida albicans in vitro

25 Método: Una suspensión estandarizada de la forma de fermento de Candida albicans pasa K 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 enfría 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

15

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.

20

Evaluación: Determinación del desarrollo fungal a simple vista.

25

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.

TABLA III

30

Substancia de prueba	MIC (ug/ml)		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton mentagr.</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-]			

TABLA III continuacion

Sustancia de prueba	MIC (ug/ml)		
	Candida albicans	Trichopyton mentagr.	Histoplasma capsulatum
-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina	10	0,1	1

MIC = concentración inhibidor 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".

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

<u>EJEMPLO I</u>		<u>p/p %</u> *
	Ingrediente activo	25,0
a)	Silicasil S (BAYER)	25,0
b)	Tylose MH 1000 (HOECHST)	1,0
	Oleato sódico	2,0
c)	Imbentin H-52 (KOLB)	3,0
d)	Ekapersol N (UGINE-KUHLAMANN)	10,0
	Kaolin B 24	34,0
		<hr/>
		100,0

a) Acido silícico hidratado finamente dividido

- b) Metilhidroxietilcelulosa
- c) Monilfenol-óxido de etileno aducto
- d) Sal sódica de ácido dinaftilmetandisulfónico

+ porcentaje en peso

5 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 combina la mezcla homogéneamente en un aparato apropiado.

10 Ahora el polvo resultante se muele finamente en un aparato molturador apropiado (por ejemplo un molino de disco con - pñas, molino de martillos, molino de bolas, molino de chorro de aire, etc) y a continuación se vuelve a mezclar.

2.- Desinfectante de semillas apropiado

15 para todos los compuestos de la fórmula I

EJEMPLO 2

	<u>% p/p</u>
Ingrediente activo	20,0
20 Silicato cálcico	20,0
Pigmento de óxido de hierro rojo	8,0
Colorante de manteno Roter (índice de color: Solvent Red 49)	0,5
Almidón en polvo hidrolizado (destrina)	2,0
25 Licor de pulpa al sulfito en polvo	3,2
Butilnaftilsulfonato sódico	2,0
Kaolin b 24	44,3
	<hr/> 100,0 <hr/>

30 El ingrediente activo sólido se mezcla con

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

3.- Concentrado acuosoluble apto para compuestos acuosolubles de la fórmula I

EJEMPLO 3

	<u>g/l</u>
Ingrediente activo [por ejemplo 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina, etc.]	250
Isopropanol	300
Agua desionizada hasta	1000 cc

Se disuelve el ingrediente activo en isopropanol y se completa el volumen con agua. Este concentrado, que es estable a bajas temperaturas hasta de -5°C, puede diluirse apropiadamente con agua con el fin de preparar un licor de pulverización listo para el uso, obteniéndose una solución en forma de una dispersión molecular.

EJEMPLO 4

Ingrediente activo [por ejemplo 1-óxido de 1-[3-p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]

-piperidina, etc.]

250

Dispersión de un acetato de vinilo/etileno
copolimérico, peso del cuerpo sólido alre-
dedor de 50%

50

Agua, desionizada hasta

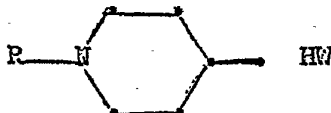
1000 cc

Se disuelve el ingrediente activo en una por-
ción del agua, luego se agita la dispersión copolimerica y
se completa la mezcla hasta el volumen con el resto del -
agua. La dispersión homogénea resultante puede diluirse
con la cantidad apropiada de agua para formar un licor de
pulverización listo para el uso.

La dispersión copolimerica confiere al licor una adhesión
mejorada a las partes aéreas de las plantas.

4.- Formulaciones apropiadas para los compues-
tos de la fórmula I que contienen un átomo
de nitrógeno protonizable

Este tipo de formulación contiene sales y pro-
ductos moleculares y de adición de los compuestos propor-
cionados por el invento, por ejemplo,



en donde

HW representa un ácido o una mezcla de ácido que tie-
ne, de preferencia, un valor pK inferior a 5,0.

A este respecto entran en consideración de pre-
ferencia, los ácidos orgánicos que forman sales que son so-
lubles en agua, en mezclas de agua y disolventes acuosolu-
bles y en disolventes apolares.

Las sales se preparan, de preferencia in situ durante la formulación de los ingredientes activos adicionando una cantidad estequiométrica de HW en presencia de agua y/o disolventes orgánicos o materiales de vehículos sólidos a las temperaturas usuales.

EJEMPLO 5

Se instila una solución de 120 cc de anhídrido acético y 120 cc de peróxido de hidrógeno al 30% a 40 g de 4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina mientras se enfría con un baño de hielo de modo que la temperatura no exceda de 45°-50°C. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 16 horas se enfría la mezcla a -10°C y se trata con 280 cc de solución de hidroxido potásico al 40%, se extrae exhaustivamente con cloroformo y se concentra en vacío a 30°C (temperatura del baño). Se agita el residuo a la temperatura del ambiente con solución de hidroxido sódico 2-N durante 16 horas y se extrae de nuevo varias veces con cloroformo. Se lavan los extractos clorofórmicos hasta neutralidad con solución de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo siruposo altamente viscoso, se cristaliza en éter/pentano. Se obtiene el 4-óxido de 4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina puro en forma del hidrato; punto de fusión 115°-118°C.

De modo análogo,

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de fusión 79°-84°C (hidrato).

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,3-dimetil-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[3-(p-terci-

butil-fenil)-2-metil-propil]-3,3-dimetil-piperidina de punto de fusión 73°-80°C (hidrato),

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina de punto de fusión 83°-85°C (hidrato),

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina de punto de fusión 80°-84°C (hidrato),

a partir de 4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-morfolina se obtiene 4-óxido de 4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-morfolina de punto de fusión 85°-88°C (hidrato),

A partir de 1-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-piperidina de punto de fusión 130°-133°C,

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,4-dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,4-dimetil-piperidina de punto de fusión 103°-112°C (hidrato),

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,4-dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-2,5-dimetil-piperidina de punto de fusión 91°-107°C (hidrato).

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de fusión 79°-84°C (hidrato),

a partir de 1-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-

dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina de punto de fusión 80°-89°C (hidrato),

5 a partir de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina de punto de fusión 118°-125°C (hidrato),

10 a partir de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-4-metil-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3-etil-4-metil-piperidina de punto de fusión 115°-129°C (hidrato),

15 a partir de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3,4,6-trimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-2,4,6-trimetil-piperidina de punto de fusión 101°-110°C (hidrato),

a partir de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3,3-dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-terci-butil-fenil)-2-metil-propil]-3,3-dimetil-piperidina de punto de fusión 73°-80°C (hidrato),

20 a partir de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina; $n_D^{20} = 1,4911$ (hidrato),

25 a partir de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina; $n_D^{20} = 1,4899$ (hidrato),

30 a partir de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina se obtiene 1-óxido de 1-[3-(4-terci-butil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina; $n_D^{20} = 1,488$ (hidrato), y

a partir de 4-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-
-2,6-dimetil-morfolina se obtiene el 4-óxido de 4-[3-(4-
-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfo-
lina; $n_D^{20} = 1,4906$.

5

EJEMPLO 6

Se instilan 5,4 g de peróxido de hidrógeno al
30%, a 40°C, a una solución de 5,4 g de 1-[3-(p-tercibu-
til-fenil)-2-metil-2-propenil]-piperidina en 40 cc de iso-
propanol, repitiéndose esta adición después de 24 horas.
La mezcla después de agitarse a 40°C durante 60 horas,
se enfría y se descompone el peróxido de hidrogeno en ex-
ceso mediante la adición de esponja de platino.

10

Se filtra la solución, se evapora el filtrado, se recoge
en 50 cc de agua y se extrae con hexano. A continuación
se evapora la solución acuosa y se cristaliza el residuo
en pentano. Se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-tercibutil-
-fenil)-2-metil-2-propenil]-piperidina de punto de fusión
82-88°C (hidrato).

15

De modo análogo,

a partir de 1-[3-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-2-pro-
penil]-3-metil-piperidina se obtiene el 1-óxido de 1-[4-
-(4-tercibutil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-3-metil-
piperidina en forma de un aceite viscoso; $n_D^{20} = 1,4931$
(indefinido), y

20

a partir de 4-[3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-
-2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4-óxido de 4-[3-(p-
-tercibutil-fenil)-2-metil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfo-
lina de punto de fusión 99-101°C (hidrato).

25

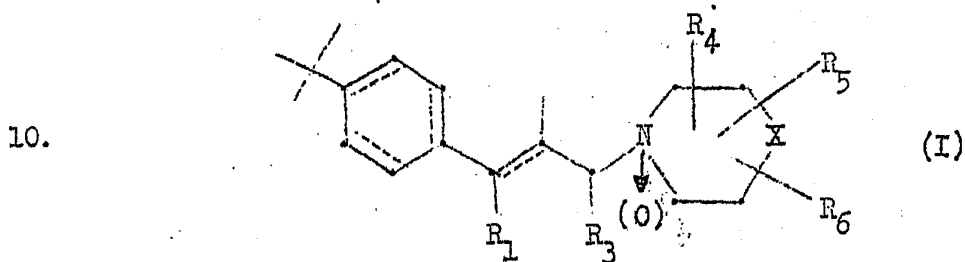
Los ejemplos que siguen ilustran la preparación
de los materiales de partida.

30

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 la fórmula general I

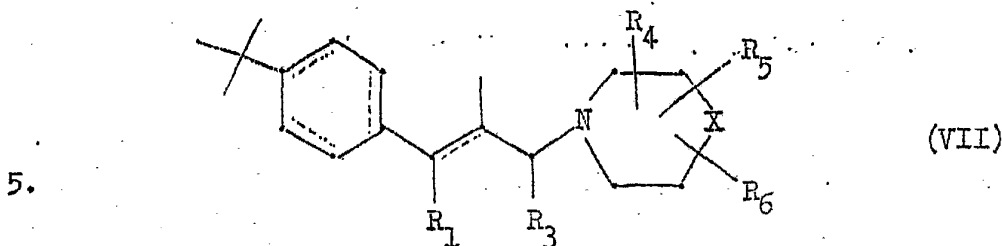


en donde

15. 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;
- X representa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno;
25. z tiene un valor de cero o 1 y los enlaces a trazos pueden estar hidrogenados,

y de las sales de adición de ácido de los compuestos que son básicos, caracterizado porque comprende tratar un com-

puesto de la fórmula general



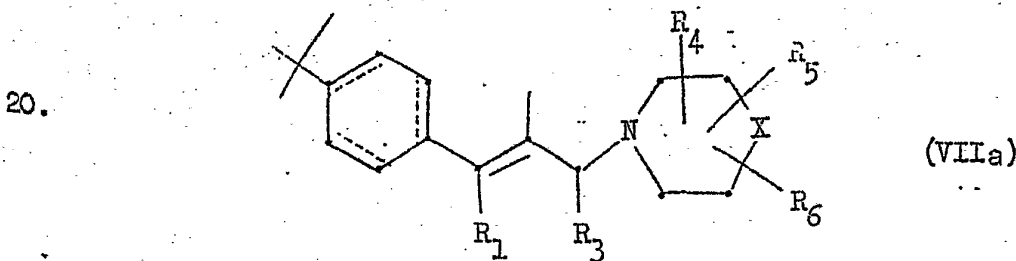
on donde

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, X y los enlaces de trazos tienen el significado expuesto antes,

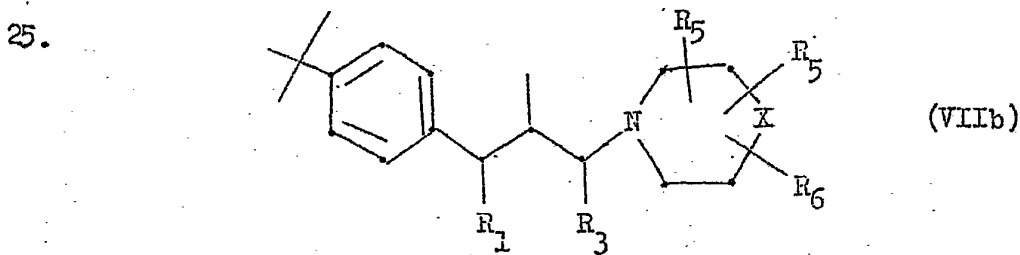
10. con peróxido de hidrógeno o perácido,

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.

15. 2. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización se trata un compuesto de la fórmula VII con la estructura



ó



con peróxido de hidrógeno en un alcohol

inferior a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, y preferentemente a 40°C.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho alcohol inferior es metanol, etanol o isopropanol.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de realización se trata un compuesto de la fórmula VIIb expuesta en la reivindicación 2 con un peróxido o peróxido de hidrógeno en el ácido correspondiente al peróxido o en el anhídrido de ácido correspondiente al peróxido a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, y preferentemente a 40°C.

5. 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 37 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 de Agosto de 1.978

p. a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado por JOSE F. NIETO