

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO	473569
FECHA DE PRESENTACION	- 1 SET. 1978

A1

RAN 6103/6-021

PATENTE DE INVENCION

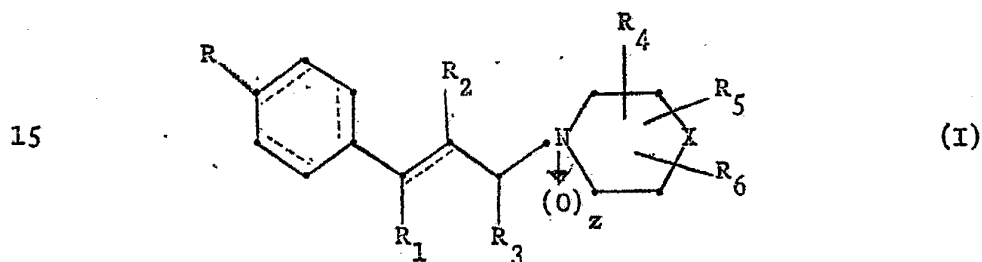
60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
A 8660/76	22 Noviembre 1976	Austria
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A01N;AG1K	nº 464.325 de fecha 21 Noviembre 1977.
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"		
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.		

**POOR
QUALITY**

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 a preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos. El invento se refiere además a un método para el control de los hongos de las plantas por medio de dichos agentes fungicidas.

El presente invento proporciona compuestos heterocíclicos de la fórmula general



en donde

20 R representa un grupo alquilico que contiene de 4 a 12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilico mono(alquilo inferior)-substituido conteniendo de 4 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilico conteniendo de 4 a 12 átomos de carbono, un grupo fenilico o un grupo de aril-(alquilo inferior) conteniendo de 7 a 12 átomos de carbono;

25 R_1 , R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrogeno o un grupo alquilico conteniendo de 1 a 8 átomos

mos de carbono;

5 R_4 , R_5 y R_6 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, con lo que dos de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 pueden estar enlazados cada uno al mismo átomo de carbono o pueden formar, conjuntamente, un anillo de 6 miembros alicíclico o aromático fundido;

10 con la salvedad de que cuando R representa el grupo tercibutilico por lo menos uno de los símbolos R_1 y R_3 representa un grupo alquílico conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono o R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, o por lo menos uno de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 representa un grupo alquílico conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono;

15

X representa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno,

z tiene un valor de cero o 1 y

20

los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados, y las sales de adición de ácidos de aquellos compuestos que son básicos.

25 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo inferior" utilizado aquí significa un grupo hidrocarbónico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y butilo terciario. Los grupos alquílicos que contienen de 4 a 12 átomos de carbono son grupos hidrocarbónicos, de cadena lineal o ramificada, tal como por ejemplo, butilo, isobuti-

30

lo, butilo terciario, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,1-diethylpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1-isopropil-3-metil-but-1-ilo, 1-etil-1-metil-butilo y dodecilo. El término "cicloalquilalquilo" incluye, en particular, aquellos grupos en donde la fracción alquilica está ramificada. El término "aril-(alquilo inferior)" incluye no solo grupos que están mono- o di(alquilo inferior) substituidos en el anillo arílico sino también grupos que están mono- o di(alquilo inferior) substituidos en la fracción de alquilo inferior. Ejemplos de grupos de aril-(alquilo inferior) son bencilo, feniletilo, (alquilo inferior)-bencilo (por ejemplo metilbencilo y dimetilbencilo), naftilmetilo, 2-fenil-propan-2-ilo y 1-fenil-1-etilo.

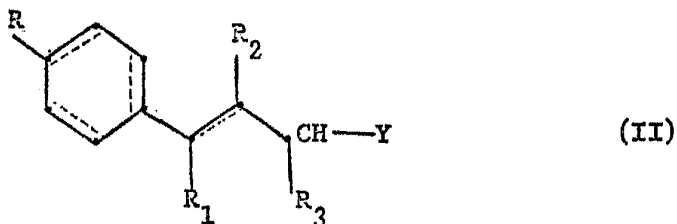
Los compuestos de la fórmula I que son básicos forman sales con ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas son las formadas con ácidos fisiológicamente aceptables, que incluyen, en particular, las sales formadas con ácidos halohídricos (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido 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-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 sus sales de adición de ácidos de los compuestos

que son básicos se preparan

(a) haciendo reaccionar un haluro de la fórmula general

5



10

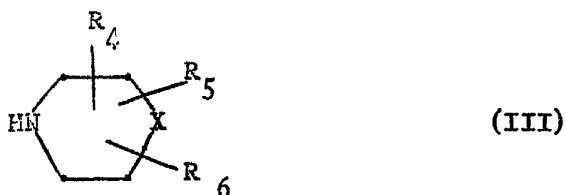
en donde

R, R₁, R₂, R₃ y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado e

15

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

20



en donde

R₄, R₅, R₆ y X tienen el significado antes indicado

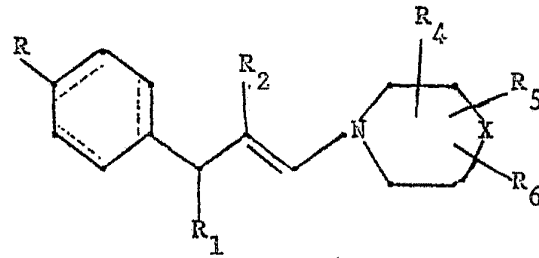
o bien

25

(b) hidrogenando catalíticamente o reduciendo con ácido fórmico el doble enlace alifático en un compuesto de la fórmula general



5



(IV)

en donde

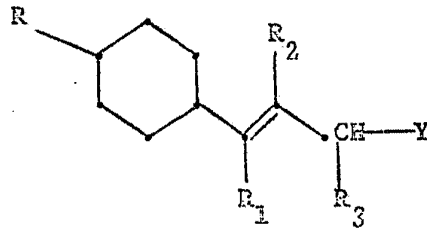
R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, X y los enlaces a trazos tienen el significado antes indicado,

10

o bien

(c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

15



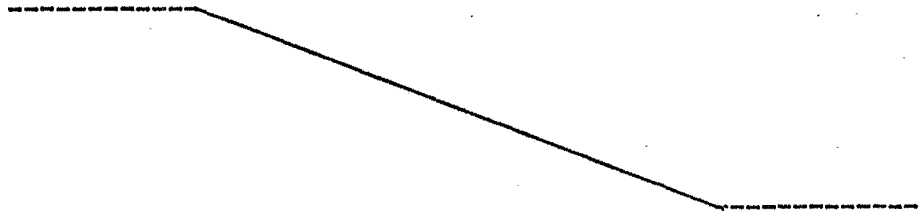
(V)

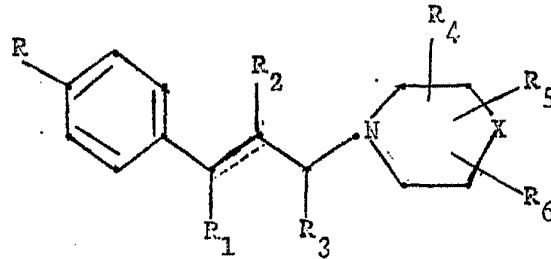
20

en donde

R, R₁, R₃ e Y tienen el significado antes indicado, con una amina de la fórmula III,

o bien (d) hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula general





(VI)

5

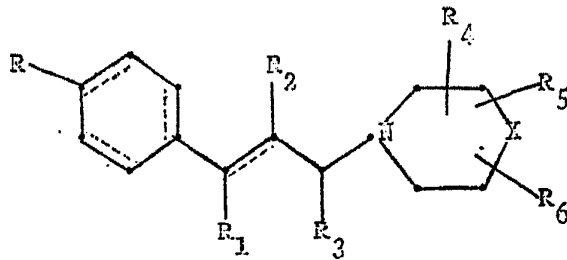
en donde

R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X y el enlace de trazos tienen el significado antes indicado,

o bien

10

(e) tratar un compuesto de la fórmula general



(VII)

15

en donde

R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

20

con peróxido de hidrógeno o un perácido,

o bien

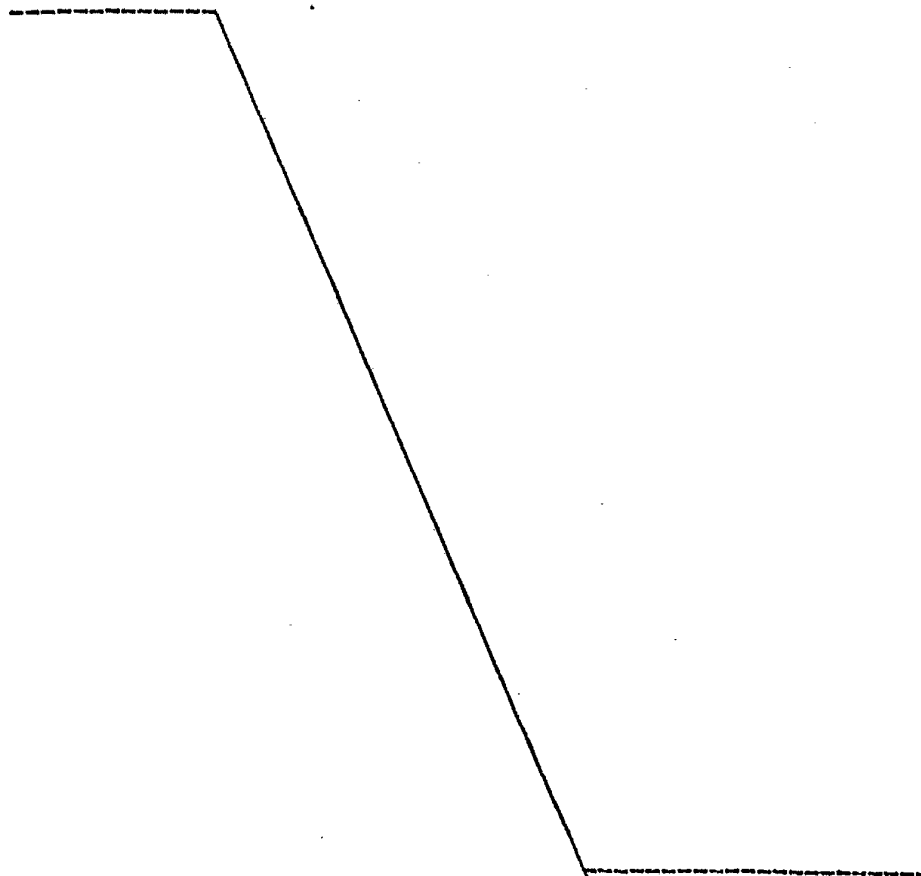
25

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

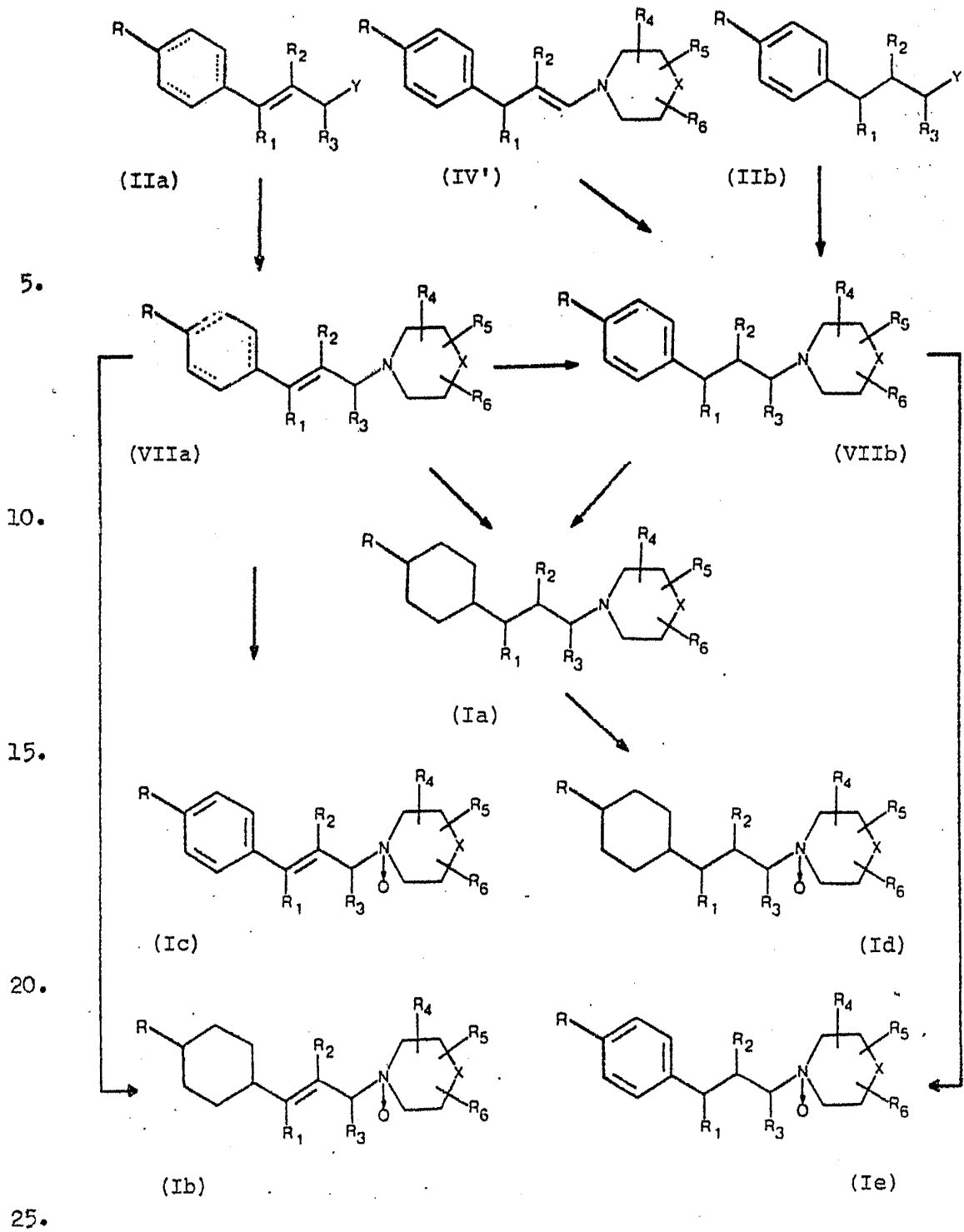
30

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 -

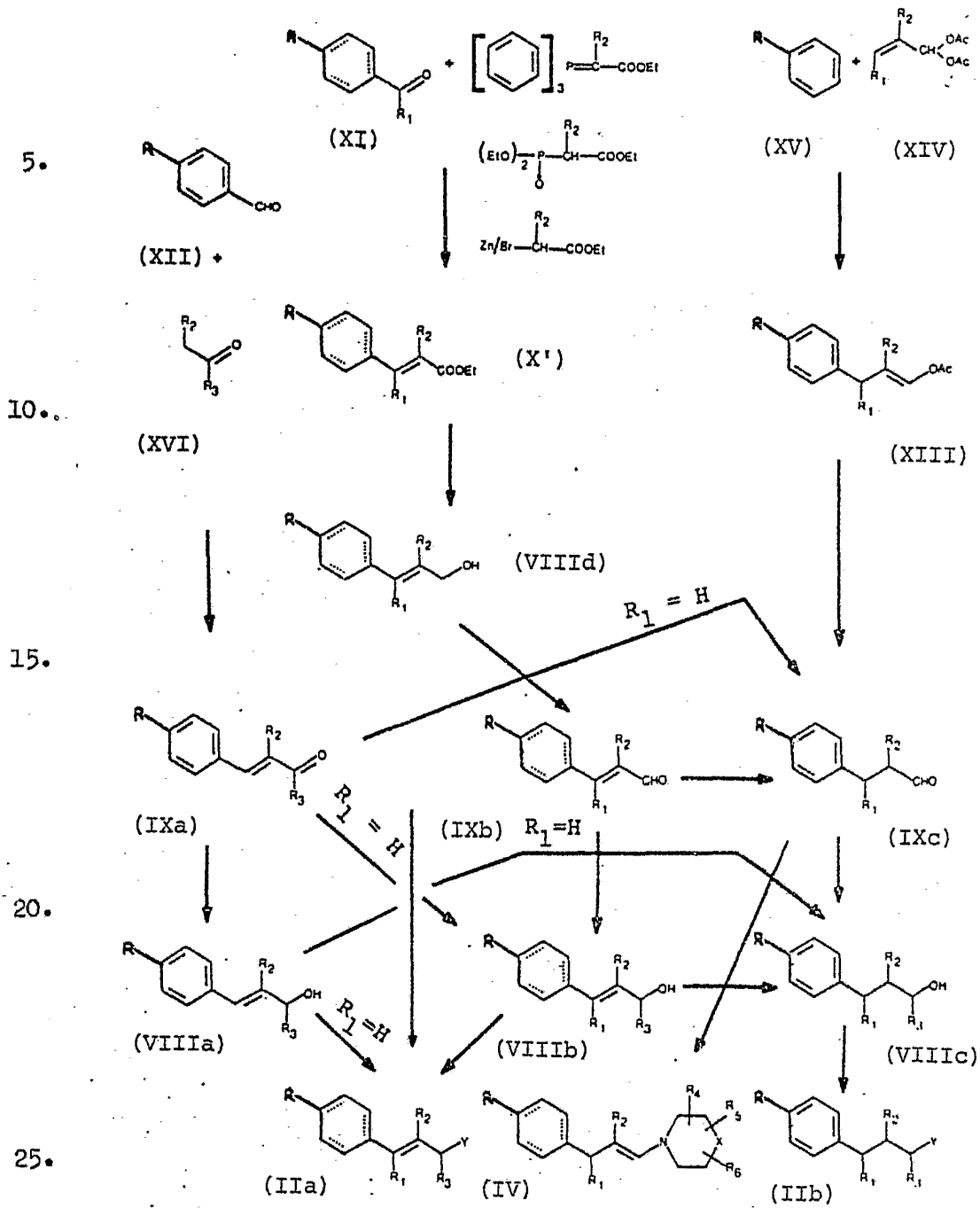
la preparación de los materiales de partida, Algunas de las fórmulas expuestas en el texto se elaboran en los dos esquemas de fórmulas A y B. Así pues, por ejemplo, la fórmula I anterior incluye todas las fórmulas expuestas en el esquema de formulas A con la excepción de las fórmulas IIa, IIb y IV. En 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.



ESQUEMA DE FORMULAS A



ESQUEMA DE 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, tetrahidrofurano 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.

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 un aspecto particularmente preferido la reacción se lleva a cabo utilizando etilenglicol como el disolvente inerte y a una temperatura de 100°-110°C.

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. 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.

5 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.

10

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.

15

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.

20

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.

30

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.

Una clase preferida de los compuestos de la fórmula I comprende aquella en donde R representa el grupo 1,1-dimetilpropílico. Asimismo se prefieren aquellos compuestos de la fórmula I en donde R representa el grupo fenílico.

Los compuestos de la fórmula I preferidos

son:

- 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina,
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-
-piperidina,
5 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-
-piperidina,
4- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-
-morfolina,
1- [3-(4terciamil-ciclohexil)-2-metil-propil]-piperidina
10 1- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3-metil-
-piperidina,
1- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-propil]-3,5-
-dimetil-piperidina,
4- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-propil]-2,6-
15 -dimetil-morfolina,
4-[3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-2,6-
-dimetil-morfolina,
1- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-
-piperidina,
20 1-[3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-3-
-metil-piperidina,
1- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-3,5-
-dimetil-piperidina,
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-
25 -piperidina,
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-3-
-metil-piperidina,
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-3,5-
-dimetil-piperidina,
30 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-3,5-
-dimetil-piperidina,

POOR
QUALITY

- 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-2,6-
-dimetil-morfolina,
- 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-piperidina,
- 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-3-metil-
5 -piperidina,
- 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-3,5-
-dimetil-piperidina,
- 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-2,6-
-dimetil-morfolina,
- 10 1- [3-[p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-propil]-3-
-metil-piperidina,
- 1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-3-
-metil-piperidina,
- 1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-
15 -piperidina,
- 4- [3-(4-bifenilil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina,
- 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-
-piperidina,
- 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-
20 -3-metil-piperidina,
- 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-
-3,5-dimetil-piperidina,
- 4- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-
-2,6-dimetil-morfolina,
- 25 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,6-dimetil-2-
-propenil]-3,5-dimetil-piperidina,
- 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-
propil]-3,5-dimetil-piperidina,
- 1- [3-[4-(1-ciclohexil-1-metil-etil)ciclohexil]-2-
30 -metil-propil]-piperidina,

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

1- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-
piperidina,

5 1- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-
-3,5-dimetil-piperidina y

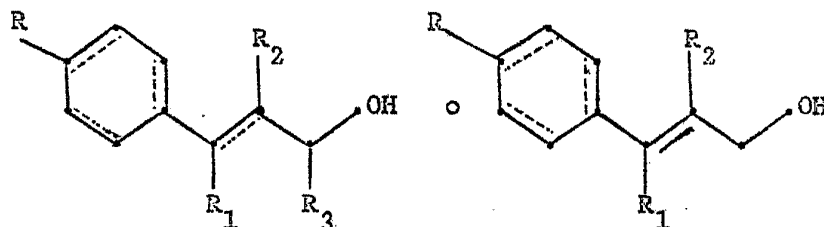
4- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-
-2,6-dimetil-morfolina.

10 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
15 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 fórmula general

20



25

(VIII)

(VIIIa)

en donde

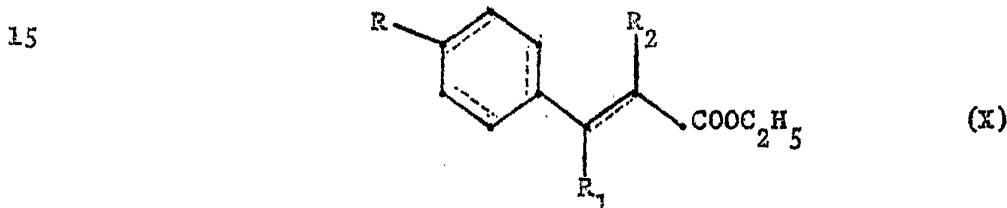
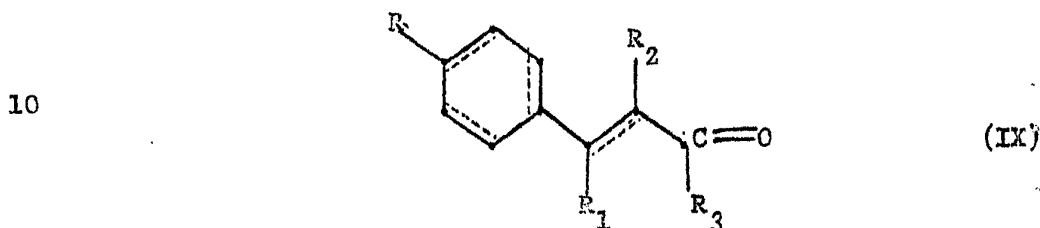
R, R₁, R₂, y R₃ y los enlaces de trazos tienen el
significado antes indicado,

30

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.

5 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



20 en donde

R, R₁, R₂, R₃ y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

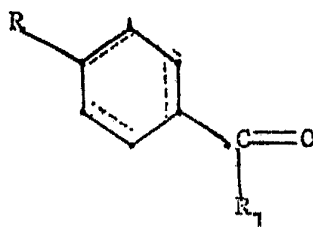
mediante reducción con un hidruro completo apropiado.

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

30 Los compuestos de las fórmulas IX y X se

obtienen a partir de un aldehído o cetona de la fórmula general

5



(XI)

10

en donde

R, R₁ y los enlaces de trazos tienen el significado antes indicado,

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

15

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 Reformatzky 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 Reformatzky.

20

25

Para preparar un compuesto de la fórmula IXa, en donde R₂ y R₃ representan cada uno un grupo alquílico o R₂ representa un grupo alquílico y R₃ 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 correspondien

30

te se ofrece en "Namenreaktionen 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. Fran-
ce (1961), pág. 1194 y siguientes. Un compuesto de la fó-
rmula 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 pue-
de 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 re-
presenta un átomo de hidrógeno se obtiene también, por me-
dio de una reacción de Grignard un compuesto de la fórmula
VIIIb en donde R_3 tiene un significado distinto a un áto-
mo de hidrógeno. Con respecto a la reacción de Grignard
se hace referencia en la monografía "Grignard Reactions of
Nonmetallic Substrates", Verlag Prentice-Hall Inc., New Yor
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.

5

10

15

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:

20

25

30

p-Terciamil-alfa,beta-dimetil-cinamaldehído,
p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-alfa,beta-dimetil-cinamaldehído
3-(p-isobutil-fenil)-2-metil-propionaldehído,
3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propionaldehído,
3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehído,
3- [p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propionaldehído,
3- [p-(1,1-dietyl-propil)-fenil]-2-metil-propionaldehído,
3-(p-tercibutil-fenil)-2-etil-propionaldehído,
3-(p-tercibutil-fenil)-2-isopropil-propionaldehído,
3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-propionaldehído,
3-(p-difenilil)-2-metil-propionaldehído,
3-(p-tercibutil-fenil)-2-octil-propionaldehído,
3- [p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propionaldehído,
do,

3-[p-(1-etil-1-metil-butil)-fenil]-2-metil-propionaldehido
3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propionaldehido,
3- [p-(1-isopropil-3-metil-butil)-fenil]-2-metil-
-propionaldehido,
5 3- [p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propio-
naldehido,
3- [4-(1-ciclohexil-1-metil-etil)ciclohexil]-2-metil-pro-
pionaldehido y
3- [p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propionaldehido.

10 Los materiales de partida preferidos de la
fórmula IIa anterior son:

bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1-metil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-3-metil-alilo,
15 bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,2-dimetil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,3-dimetil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,2,3-trimetil-alilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-ciclohexil)-2-metil-alilo, y
20 bromuro de 3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-
-dimetil-alilo.

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

bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1-metil-propilo,
25 bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-3-metil-propilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,2-dimetil-propilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,3-dimetil-propilo,
bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-propilo,
30 bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-1,2,3-trimetil-propilo,

bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propilo y
bromuro de 3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]2,3-
-dimetil-propilo.

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

5

1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-1-propenil]piperidina,

1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3-metil-
-piperidina,

10

1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-1-propenil]-3,5-dimetil-
-piperidina,

4- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-
-morfolina,

1- [3-[p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-1-propenil]-
-3-metil-piperidina,

15

1- [3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-1-propenil]-
-3-metil-piperidina,

1- [3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-1-propenil]-
-piperidina,

20

4- [3-(4-difenil)-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-
-morfolina,

1- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-1-
-propenil]-piperidina,

1- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-1-
-propenil]-3-metil-piperidina,

25

1- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-1-
-propenil]-3,5-dimetil-piperidina,

4- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-1-
-propenil]-2,6-dimetil-morfolina,

30

1- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-1-
-propenil]-piperidina,

1- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-1-propenil]-3,5-dimetil-piperidina y

4- [3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-1-propenil]-2,6-dimetil-morfolina,

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*,

20 *Uromyces* y *Hemileia*, especialmente *Puccinia graminis* (roya del tallo de cereales), *Puccinia coronata* (roya coronada de 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 mucronatum* (roya de la hoja de las rosas).

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

Ustilago avenae (carbón de la avena),
Venturia inaequalis (roña del manzano), Cercospora arachidicola (mancha 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).

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.

Además los compuestos de la fórmula I son también 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.

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-[(1-isopropil-3-metil-butil)-fenil]-2-metil-propil]-3,4-dimetil-piperidina mostró una actividad del 100% en la prueba larvicida con Adoxophyes orana con una dosis de 10^{-6} g/cm² y una actividad el 50% con una dosis de 10^{-7} g/cm².

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 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, ventajosamente, concentraciones de 100 g a 2.500 g de 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 mas activos, de 500 g a 2.000 g de ingrediente activo por hectárea y por aplicación.

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).

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 1.000 mg por kg de peso corporal en la prueba de la toxicidad aguda en los ratones. Los miembros individuales muestran valores de DL_{50} , determinados sobre ratones, entre 400 y 1000 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.

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

a) Erypsiphe graminis

Se rociaron a fondo desde todos los ángulos 30-40 plantales de cebada de la variedad Herta (distribuidos en 2 tiestos de 7 cm de diámetro), hallándose los -
5 plantales 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 $\frac{1}{2}$ -25°C y 80% de humedad atmosférica relativa con un periodo de luz de 16 horas.
10 La infección se efectuó 2 días después del tratamiento mediante espolvoreo de las plantas con conidios de Erypsiphe graminis. Después de 7 días de la infección se determinó en $\frac{1}{2}$ la superficie de la hoja infectada con Erypsiphe graminis con respecto a la superficie de la hoja
15 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 plantales de avena de la variedad FLAEMINGSKROWE,
20 hallándose cada plantas 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
25 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 20°C y una humedad atmosférica
30 superior al 90% y a continuación se trasladaron a un inver

nadero a una temperatura de 22^o-26^oC y una humedad atmosférica relativa del 70% con periodo de luz de 18 horas.

Al noveno día después de la infección se determino la superficie de la hoja infectada por *Puccinia coronata* en % 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^oC y una humedad atmosférica relativa del 70-80% con un periodo 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^o-18^oC y una humedad atmosférica relativa superior al 90%, y luego se trasladaron a un invernadero con sombra a una temperatura de 22^o-26^oC y una humedad atmosférica relativa superior al 80%. Al treceavo día después

de la infección, se determinó la superficie de hoja infectada 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- [3-[p-(1,1- -diethyl-propil)- -fenil]-2-metil- -propil]-piperidina	500	100	
		160	100	100
		50	97	50
		16	85	10
		5	55	0
10	1- [3-[p-(1,1- -diethyl-propil)- -fenil]-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	90
		16	95	10
		5	75	0
15	1- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-piperidina	500	100	100
		160	100	98
		50	100	87
		16	90	20
		5	85	10
20	1- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	100	93
		16	95	40
		5	60	0
25	1- [3-[p-(1,1-dime- -til-pentil)-2-metil- -propil]- -piperidina	500	100	100
		160	100	35
		50	95	10
		16	85	0
		5	75	0
30	1- [3-[p-(1,1- -dimetil-pentil)- -fenil]-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	500	100	100
		160	100	100
		50	98	92
		16	85	80
		5	75	20

TABLA I continuación

	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
			Erysiphe graminis	Puccinia coronata
5	4- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-2,6- -dimetil-morfolina	500	100	100
		160	95	95
		50	93	70
		16	85	10
		5	65	0
10	1- [3-(4-terciamil- -ciclohexil)-2- -metil-propil]- -piperidina	500	100	100
		160	95	100
		50	85	98
		16	80	60
		5	65	0
15	1- [3-(4-terciamil- -ciclohexil)-2-metil- -2-propenil]- -piperidina	500	100	
		160	95	98
		50	85	93
		16	65	65
		5	60	0
20	1- [3-[p-(1- -isopropil-3-metil- -butil)-fenil]-2- -metil-propil]- -piperidina	500	100	
		160	98	100
		50	80	30
		16	75	10
		5	55	0
25	1- [3-[p-(1-etil-1- -metil-butil)-fenil]- -2-metil-propil]- -piperidina	500		100
		160	100	98
		50	90	45
		16	40	20
		5	5	0
30	4- [3-[p-(1-etil- -1-metil-butil)- -fenil]-2-metil- -propil]-2,6- -dimetil- -morfolina	500		100
		160	98	100
		50	85	50
		16	20	10
		5	0	0

TABLA I continuación

Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de - licor de pul- verización)	Actividad (en %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
4- [3-(4-difenililil)- -2-metil-propil]- -2,6-dimetil- -morfolina	500	100	
	160	100	100
	50	93	90
	16	85	20
	5	75	10
1- (3-[p-(alfa, alfa -dimetil-bencil)- -fenil]-2-metil- -propil)-piperidina	500		100
	160	100	100
	50	95	100
	16	75	85
	5	70	65
1- (3-[p-(alfa, alfa -dimetil-bencil)- -fenil]-2-metil- propil)-3-metil- piperidina	500	100	100
	160	100	100
	50	98	100
	16	90	100
	5	85	97
4- (3-[p-(alfa, alfa -dimetil-bencil)- -fenil]-2-metil- -propil)-2,6-dimetil- -morfolina	500	100	100
	160	100	100
	50	95	100
	16	95	98
	5	90	40

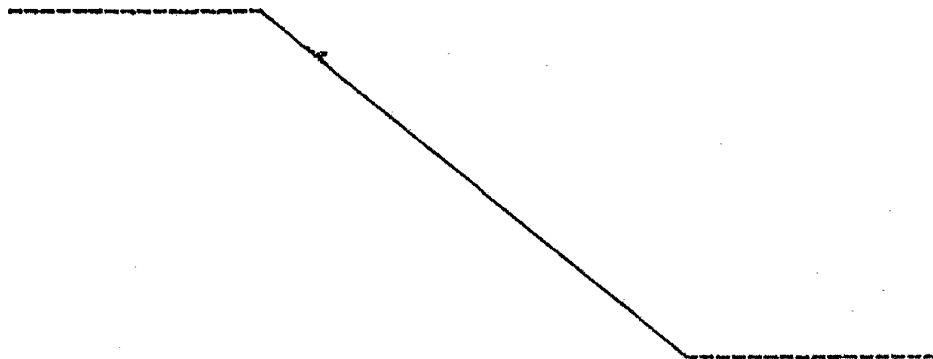


TABLA II

(*Venturia inaequalis*)

	Substancia de prueba	Concentración (en mg/l de licor de pulverización)	Actividad (en %)
5	1- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-piperidina	500 160 50 16 5	100 10 0 0 0
10	1- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	500 160 50 16 5	100 80 50 0 0
15	1- [3-[p-(1,1-dimetil- -pentil)-fenil]-2- -metil-propil]- -piperidina	500 160 50 16 5	100 95 90 30 10
20	4- [3-(p-terciamil- -fenil)-2-metil- -propil]-2,6- -dimetil-morfolina	500 160 50 16 5	100 100 90 50 10
25	4- [3-[p-(alfa, alfa- -dimetil-bencil)- -fenil]-2-metil- -propil]-2,6-dimetil- -morfolina	500 160 50 16 5	100 100 100 90 70
30	4- [3-[p-(1-etil-1- -metil-butil)-fenil]- -2-metil-propil]- -2,6-dimetil-morfoli- na	500 160 50 16 5	100 100 95 50 30

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, 5 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 10 de plantas con un amplio espectro de actividad. Por ejemplo, los presentes agentes fungicidas pueden contener 0,0-dimetil-S-(1,2-dicarbetoietil)-ditiofosfato, 0,0-dietil-0-(p-nitrofenil)-tiofosfato, gamma-hexaclorociclohexano, 2,2-bis-(p-etilfenil)-1,1-dicloroetano, sulfuro de 15 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 20 materiales 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 molturándolos conjuntamente) o los materiales de vehículo 25 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 las plantas que han de protegerse en forma de 30 agentes de espolvoreo utilizando un aparato de pulveriza-

ción usual. Estos agentes fungicidas pulverulentos pueden volverse fácilmente humectables con agua adicionando agentes humectantes y/o agentes dispersantes de modo que pueden utilizarse en forma de pulverizaciones o suspensiones acuosas.

5

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 diluyendo estos concentrados con agua.

10

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*, *Trichophytes* o *Histoplasma*.

15

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 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.

20

25

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,

30

estabilizadores, 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
5 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 experimen-
10 tales 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

15 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 iniciar el cultivo) se vierte en un medio nutriente de agar Rowley y Huber, se licua y
20 se enfría a 50°C simultáneamente con soluciones de formulación 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 formu-
25 laciones 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.

30 Resultados: Se ofrece la concentración mí-

nima 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

5

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 enfría a 50°C, simultaneamente con soluciones de formulación apropiada.

10

Las formulaciones se disuelven en agua o polietilenglicol (Carbowax 400). Las formulaciones que no son solubles en agua ni tampoco en polietilenglicol se suspenden finalmente. 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.

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 siguiente.

25

c) Prueba: *Histoplasma capsulatum* in vitro

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 -

30

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 finalmente. 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.

5

10

Evaluación: Determinación del desarrollo fungal a simple vista.

15

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

20

25

SUBSTANCIA de prueba	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Candida albicans	Trichophyton mentagr	Histoplasma capsulatum
1- [3-(p-isobutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina	10	1	1
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina	10	0,01	0,01

TABLA III continuación

	Substancia de prueba	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Candida albicans	Trichophyton mentagr	Histoplasma capsulatum
5				
10	1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina	10	1	0,01
15	4- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina	0,01	1	0,01
20	4- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina	1	0,1	0,1
25	1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina	1	0,1	0,01
30	1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-3-metil-piperidina	1	1	0,1

TABLA III continuación

Substancia de prueba	MIC (µg/ml)		
	Candida albicans	Trichophyton mentagr	Histoplasma capsulatum
5 10 1- [3-[p-(alfa,alfa -dimetil-bencil)- -fenil]-2-metil- -propil]-3-metil- -piperidina	1	1	0,01
15 1- [3-[p-(1,12- -dimetil-propil)- -fenil]-2-metil- -propil]-piperidina	10	1	0,1

20 MIC = concentración inhibidora mínima

Los valores expuestos en la mayoría de los casos son valores máximos, por lo que la concentración inhibidora mínima puede ser inferior.

25 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.

30 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

EJEMPLO 1

		<u>p/p %⁺</u>
5	Ingrediente activo	25,0
	a) Silicasil S (BAYER)	25,0
	b) Tylose MH 1000 (HOECHST)	1,0
	Oleato sódico	2,0
10	c) Imbentia N-52 (KOLB)	3,0
	d) Ekapersol N (UGINE-KUHLMANN)	10,0
	Kaolin B 24	<u>34,0</u>
		<u>100,0</u>
	a) Acido silícico hidratado finamente dividido	
15	b) Metilhidroxietilcelulosa	
	c) Nonilfenol-óxido de etileno aducto	
	d) Sal sódica de ácido dinaftilmetandisulfónico	
	⁺ por ciento 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 combina la mezcla homogéneamente en un aparato apropiado. Ahora el polvo resultante se muele finamente en un aparato molturador apropiado (por ejemplo un molino de disco con púas, molino de martillos, molino de bolas, molino de chorro de aire, etc) y a continuación se vuelve a mezclar.

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

EJEMPLO 2

	<u>% p/p</u>
	20,0
	20,0
5	8,0
	0,5
	2,0
	3,3
10	3,0
	44,3
	<u>100,0</u>

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 emulgento apropiado para con-
puestos oleosos de la fórmula I

EJEMPLO 3

	<u>g/l</u>
25	500
30	100

Sal cálcica de ácido dodecylbencensulfónico 50
Disolvente aromático (mezcla de C₁₀-alquil-
-bencenos) hasta 1000 cc

5 Se disuelve la substancia activa en una por-
ción del disolvente aromático, se adicionan los aditivos
usuales y se disuelve y se completa la mezcla hasta el vo-
lumen con el resto del disolvente. Se adiciona el pro-
ducto resultante a agua con el fin de preparar un licor
de pulverización listo para el uso, obteniéndose una emul-
10 sión (aceite/agua) que es estable durante horas.

4. Concentrado acuosoluble apto para compues-
tos acuosolubles de la fórmula I

EJEMPLO 4

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

Se disuelve el ingrediente activo en isopro-
panol 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
25 un licor de pulverización listo para el uso, obteniéndose
una solución en forma de una dispersión molecular.

EJEMPLO 5

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

-piperidina, etc.

250

Dispersión de un acetato de vinilo/etileno copolimérico, peso del cuerpo sólido alrededor del 50%

50

5 Agua desionizada hasta 1000 cc

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua, luego se agita la dispersión copolimérica 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.

10

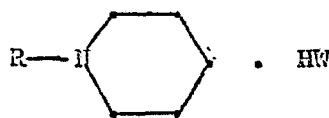
La dispersión copolimérica confiere al licor una adhesión mejorada a las partes aéreas de las plantas.

15

5. Formulaciones apropiadas para los compuestos de la fórmula I que contienen un átomo de nitrógeno protonizable

20

Este tipo de formulación contiene sales y productos moleculares y de adición de los compuestos proporcionados por el invento, por ejemplo



en donde

25

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

30

A este respecto entran en consideración, de preferencia, los ácidos orgánicos que forman sales que son solubles en agua, en mezclas de agua y disolventes acuosos-

lubles 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 6

		<u>E/1</u>
10	Ingrediente activo [por ejemplo 4-[3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina]	250
	Acido acético (100%) (pK: 4,75)	35
	Acido Láctico (90%) (pK: 3,08)	30
	Isopropanol	300
15	Agua desionizada hasta	1000 cc

El ingrediente activo se disuelve en isopropanol. Mientras se agita se adiciona el ácido láctico y el ácido acético, produciéndose un calentamiento relativamente fuerte. La mezcla se completa hasta el volumen con agua. La solución resultante límpida y prácticamente incolora (un concentrado acuosoluble) puede diluirse con agua para obtener un licor de pulverización listo para el uso.

EJEMPLO 7

		<u>E/1</u>
25	Ingrediente activo [por ejemplo 1-[3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina]	250
	Acido metansulfónico	84
	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 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 8

		<u>g/l</u>
10	Ingrediente activo [por ejemplo 1-[3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina]	250
	Acido bis-(2-etilhexil)-fosfórico	140
	Tensiofix BS (emulgente)	100 (+)
15	Disolvente aromático (mezcla de C ₁₀ -alquilbencenos) hasta	1000 cc

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

20 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).

25

EJEMPLO 9

	<u>g/l</u>
5	
Ingrediente activo [por ejemplo 1- [3-- -(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]- -piperidina]	250
Monoéster de ácido fosfórico y diéster de éter nonilfenolpoliglicólico	386
Dimetilformamida	200
1,1,1-tricloroetano hasta	1000 cc

10 Se disuelve el ingrediente activo en dimetil-
-formamida y luego se agita en instilación el éster de áci-
do fosfórico, produciéndose un apreciable calentamiento.
Después del enfriamiento se completa la mezcla hasta el -
volumen con 1,1,1-tricloroetano. Para preparar un licor
15 de pulverización acabado se agita el producto obtenido -
(un concentrado emulgente) en agua, obteniéndose una emul-
sión (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.

EJEMPLO 10

	<u>% p/p</u>
25	
Ingrediente activo [por ejemplo 1-[3-(p- -terciamil-fenil)-2-metil-propil]- -piperidina]	25,0
Acido sulfámico	9,0
Silcasil S	25,0
Mezcla de dioctilsulfosuccinato sódico 30 al 85% y benzoato sódico al 15%	1,0 (+)

Hidrogen-fosfato diamónico 40,0
([†]) Producto (Aerosol OT-B) de American
Cyanamid; Patente USA nº 2.441.341

5 Se mezcla el ingrediente activo con el silic
casil S para obtener un polvo seco. Luego se combinan
los aditivos restantes y finalmente se moltura la mezcla
resultante en un aparato molturador apropiado (véase el ejem
plo 1). Para preparar un licor de pulverización acabado
se diluye con agua el producto obtenido (un polvo acuosola
10 ble)

II. Preparación de los compuestos de la fórmula I:

EJEMPLO 11

15 Se calienta en reflujo en 15 cc de tolueno
y en un separador de agua bajo gasificación de nitrógeno
21,8 g de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehído y
11,3 g de piperidina hasta que la disociación de agua se ha
completado (6 horas). A continuación se instala a la tem-
peratura del ambiente, mientras se agita, 6,9 g de ácido
20 fórmico, elevándose la temperatura hasta 36º-40ºC. Luego -
se calienta la mezcla hasta 75ºC durante 2 horas.
Se adicionan 50 cc de ácido clorhídrico 2-N a la solución
enfriada, se separa la solución toluénica, se alcaliniza -
la solución acuosa de ácido clorhídrico con 40 cc de hidróxi
25 do sódico 6-II y se extrae el producto con éter.
Se lavan los extractos etéreos combinados con agua, se se-
can sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destila-
ción se obtiene 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-
-piperidina pura de punto de ebullición 160ºC/0,15 Torr.

EJEMPLO 12

230 g de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 137 g de 2,6-dimetil-morfolina se calienta en reflujo en 1000 cc de tolueno durante 16 horas en un
5 separador de agua bajo gasificación de nitrógeno hasta que se ha completado la disociación de agua.
Se adicionan a la temperatura del ambiente 17,5 g de carbón paladiado al 5% bajo gasificación de nitrógeno y a continuación se hidrogena la mezcla hasta que se ha completado
10 la absorción de hidrógeno. Luego se separa por filtración el catalizador y se evapora el tolueno en vacío. Mediante destilación del residuo se obtiene 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina pura de punto de ebullición 134^o/0,036 Torr.

15

De modo análogo

a partir de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 3-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación
1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 164^oC/0,15 Torr,
20 a partir de 3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación, 4- [3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 130^oC/0,055 Torr,
a partir de 3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propionaldehído
25 y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propil]piperidina de punto de ebullición 104^oC/0,09 Torr,
a partir de 3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 3-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación,
30 1- [3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propil]-3-metil-piperi-

- dina de punto de ebullición 119°C/0,09 Torr,
a partir de 3-(isobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y
piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-
-(p-isobutil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina de punto de
5 ebullición 105°-110°C/0,028 Torr,
a partir de 3-(p-isobutil-fenil)-2-metil-propionaldehido y
2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación
4- [3-(p-isobutil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfo
lina de punto de ebullición 92°-95°C/0,024 Torr,
10 a partir de 3- [p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-pro-
pionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidrogena
ción, 1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-
-piperidina de punto de ebullición 135°-136°C/0,035 Torr,
a partir de 3- [p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-metil-pro-
15 pionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene, después de
hidrogenación, 1- [3-[p-(1,1-dimetil-pentil)-fenil]-2-me-
til-propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición
132-133°C/0,035 Torr,
a partir de 3- [p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-pro-
20 pionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidroge-
nación, 1- [3-[p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-propil]-
-piperidina de punto de ebullición 158°C/0,07 Torr,
a partir de 3- [p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-pro-
pionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene, después de
25 hidrogenación, 1- [3-[p-(1,1-dietil-propil)-fenil]-2-metil-
-propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 132°C/
0,05 Torr,
a partir de 3- (p-difenilil)-2-metil-propionaldehido y pi-
peridina se obtiene, después de hidrogenación 1- [3-(p-di-
30 fenilil)-2-metil-propil]-piperidina, de punto de ebullición

- de 149^o-151^oC/0,02 Torr,
- a partir de 3-(p-difenililo)-2-metil-propionaldehido y 3-metil-piperidina, después de hidrogenación, se obtiene, 1- [3-(p-difenilil-2-metil-propil)]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 154^o-155^oC/0,02 Torr,
- 5 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-etil-propionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-etil-propil]-piperidina de punto de ebullición 107^o-110^oC/0,02 Torr,
- 10 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-etil-propionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-(p-tercibutil-fenil)-2-etil-propil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 119^o-122^oC/0,022 Torr,
- 15 a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-isopropil-propionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [2-(p-tercibutil-bencil)-3-metil]-piperidina de punto de ebullición 107^o-108^oC/0,02 Torr,
- a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-isopropil-propionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [2-(p-tercibutil-bencil)-3-metil-butil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 110^o-115^oC/0,02 Torr,
- 20 a partir de 2-(p-tercibutil-bencil)-decanal y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1-[2-(p-tercibutil-bencil)-decil]-piperidina de punto de ebullición 150^o-153^oC/0,023 Torr.
- 25 a partir de 2-(p-tercibutil-bencil)-decanal y 3-metil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [2-(p-tercibutil-bencil)-decil]-3-metil-piperidina de punto de ebullición 147^o-152^oC/0,023 Torr,
- 30 a partir de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehido

y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 135°C/0,05 Torr, a partir de 3- [p-(1-etil-1-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propionaldehido y piperidina se obtiene, despues de hidrogenación, 1- [3-[p-(1-etil-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 137°C/0,05 Torr, a partir de 3- [p-(1-etil-1-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, despues de hidrogenación, 4- [3-[p-(1-etil-1-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 143°C//0,05 Torr, a partir de 3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y piperidina se obtiene, despues de hidrogenación, 1-[3-[p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 106°C/0,04 Torr, a partir de 3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, despues de hidrogenación, 4- [3-[p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 110°C/0,04 Torr, a partir de 3- [p-(1-isopropil-3-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-[p-(1-isopropil-3-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 117°C/0,08 Torr, a partir de 3- [p-(1-isopropil-3-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene despues de hidrogenación, 4- [3-[p-(1-isopropil-3-metil-butyl)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de pun

to de fusión 120°C/0,08 Torr,

a partir de 3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-
-propionaldehido y piperidina se obtiene, después de hi-
drogenación, 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]
5 -2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 162°C/
0,03 Torr,

a partir de 3- [p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-
-metil-propionaldehido y 3-metil-piperidina se obtiene,
después de hidrogenación, 1 [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-ben-
10 cil)-fenil]-2-metil-propil]-3-metil-piperidina de punto
de ebullición 167°C/0,04 Torr,

a partir de 3- [p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-
metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene,
después de hidrogenación, 4- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-
15 -bencil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de
punto de ebullición 162°C/0,04 Torr,

a partir de 3- [p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-fenil]-
2-metil-propionaldehido y piperidina se obtiene, después
de hidrogenación, 1- [3-[p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-
20 -fenil]-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición
175°C/0,035 Torr,

a partir de 3- [p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-fenil]-
-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtie-
ne, después de hidrogenación, 4- [3-[p-(2-ciclohexil-1,1-
25 dimetil-etil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfoli-
na de punto de ebullición 165°C/0,035 Torr,

a partir de 3- [p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-me-
til-propionaldehido y piperidina se obtiene después de
hidrogenación, 1- [3-[p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-
30 -2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 137°C/
0,035 Torr,

- a partir de 3-[p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación, 4-[3-[p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 158°C/0,04 Torr,
5. a partir de 3-[p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1-[3-[p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 144°C/0,04 Torr,
10. a partir de 3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1-[3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 140°C/0,04 Torr,
15. a partir de 3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 3,5-dimetil-piperidina se obtiene después de hidrogenación, 1-[3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 130°C/0,04 Torr,
20. a partir de 3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación, 4-[3-[p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 160°C/0,07 Torr,
25. a partir de 3-(4-difenilil)-2-metil-propionaldehido y 3-etil-piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1-[3-(4-difenil)-2-metil-propil]-3-etil-piperidina de punto de ebullición 174°C/0,04 Torr,
- a partir de 3-(4-difenilil)-2-metil-propionaldehido y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación,
30. 4-[3-(4-difenilil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 160°C/0,05 Torr,

a partir de 3-(p-bencil-fenil)-2-metil-propionaldehído y piperidina se obtiene, después de hidrogenación, 1- [3-(4-bencil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 147°C/0,04 Torr,

5 a partir de 3-(p-bencil-fenil)-2-metil-propionaldehído y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene, después de hidrogenación, 4- [3-(4-bencil-fenil)-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición 155°C/0,04 Torr,

EJEMPLO 13

10 Se instilan 62 g de bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alilo en 150 cc de éter a una solución de 45, 2 g de 3,5-dimetil-piperidina en 200 cc de éter absoluto y se calienta la mezcla en reflujo durante 15 horas. Se separa por filtración el bromhidrato de 3,5-dimetil-piperidina y se vuelve a lavar con éter. Se extrae la
15 solución etérea con ácido clorhídrico 2-N se alcaliniza con hidróxido sódico al 50%. Se extrae de nuevo la solución alcalina acuosa con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante destilación se obtiene 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-2,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 155°C/
20 0,04 Torr.

De modo análogo,

a partir de bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alilo y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina
25 de punto de ebullición 152°C/0,05 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-alilo y piperidina se obtiene 1- [3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-2-propenil]-piperidina de punto de ebullición
30

165°C/0,01 Torr,

a partir de bromuro de 3-(p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-
-fenil-2,3-dimetil-alilo y 3,5-dimetil-piperidina se ob-
tiene 1- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-di-
5 metil-2-propenil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebu-
llición 176°-178°C/0,04 Torr,

a partir de bromuro de 3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-me-
til-alilo y piperidina se obtiene 1- [3-(4-terciamil-ci-
clohexil)-2-metil-2-propenil]-piperidina de punto de ebulli-
10 ción 110°-118°C/0,023 Torr, y

a partir de bromuro de 3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-
-alilo y 2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-(4-tercia-
nil-ciclohexil)-2-metil-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina
de punto de ebullición 120°-127°C/0,029 Torr.

15

EJEMPLO 14

Se adicionan 1,8 cc de ácido clorhídrico al
32% y a continuación 1,5 g de carbón paladiado al 5% a una
solución de 4,5 g de 4- [3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-
-2-propenil]-2,6-dimetil-morfolina en 125 cc de alcohol y
20 se hidrogena la mezcla. Después de completada la absor-
ción de hidrógeno se separa por filtración el catalizador
se trata el filtrado con 200 cc de hidroxido sódico al 10%
y luego se extrae con éter. Se lavan los extractos etéreos
combinados hasta neutralidad con agua, se secan y se evapo-
25 ran. Mediante destilación se obtiene la 4- [3-(p-tercia-
nil-fenil)-2,3-dimetil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de -
punto de ebullición 145°C/0,05 Torr.

De modo análogo,

a partir de 1 [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-
30 -dimetil-2-propenil]-3,5-dimetil-piperidina, se obtiene, -

después de hidrogenación, 1- [3-[p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-propil]-3,5-dimetil-piperidina de punto de ebullición 178°C/0,04 Torr.

EJEMPLO 15

5

Se suspenden 7 g de dióxido de platino y 7 g de carbón activo en 500 cc de ácido acético glacial y se prehidrogena. A continuación se adiciona una solución de 37,4 g de 1- [3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina en 1000 cc de ácido acético glacial y 67 cc de ácido perclórico y se hidrogena la mezcla a 25°C. Se filtra la solución de hidrogenación para separar el catalizador y se trata el filtrado con 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 2-N, se extrae la base libre con 500 cc de éter, se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Mediante destilación se obtiene 1- [3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-propil]-piperidina de punto de ebullición 128°C-132°C/0,04 Torr.

10

15

20

De modo análogo,

a partir de 1- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-piperidina se obtiene 1- [3-[4-(1-ciclohexil-1-metil-etil)-ciclohexil]-2-metil-propil]-piperidina

25. de punto de ebullición 156°C/0,04 Torr, y

a partir de 4- [3-[p-(alfa, alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina se obtiene 4- [3-[4-(1-ciclohexil-1-metil-etil)-ciclohexil]-2-metil-propil]-2,6-dimetil-morfolina de punto de ebullición alrededor

30. de 145°C/0,03 Torr (tubo de bulbo).

EJEMPLO 16

Se adicionan, a 40°C, 7,2 g de peróxido de hidrógeno al 30% a una solución de 5,8 g de 1-[3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina en 20 cc de iso
5 propanol y esta adición se repite después de 24 horas. Después de agitarse a 40°C durante 60 horas, se enfría la mezcla y se descompone el peróxido de hidrógeno en exco
10 so mediante la adición de esponja de platino. Se filtra la solución, se evapora el filtrado, se recoge el residuo en 50 cc de agua y se extrae con hexano. A continuación se evapora la solución acuosa y se seca el residuo en un elevado vacío. Se obtiene 1-óxido de 1-[3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propil]-piperidina; $n_D^{20} =$
1,5180.

15 Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de los materiales de partida:

EJEMPLO 17

Se adicionan, bajo gasificación de nitrógeno, 162,2 g de p-terciamil-benzaldehido a una solución de
20 1,56 g de hidróxido potásico en 113 cc de metanol y se ins
tilan a continuación, a 40°C y durante un periodo de 6 ho
ras, 48,8 g de propionaldehido. Se agita subsiguientemente
la mezcla a 40°C durante una hora mas, se adicionan 2 cc
25 de ácido acético y se concentra la mezcla sobre un evapora
dor giratorio. Se recoge la suspensión oleosa en éter, se
lava hasta neutralidad con agua, se seca y se evapora. Me
diante destilación se obtiene 3-(p-terciamil-fenil)-2-me
til-acroleina de punto de ebullición 117°-120°C/0,035 Torr.

30 De modo análogo,

- a partir de p-(1-etil-1-metil-butyl)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(1-etil-1-metil-butyl)-fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición 107-112°C/0,05 Torr,
- 5 a partir de p-(1,2-dimetil-propil)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición 110°C/0,05 Torr,
- a partir de p-(1-isopropil-3-metil-butyl)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(1-isopropil-3-metil-
- 10 -butyl)-fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición alrededor de 105°C-110°C/0,05 Torr (tubo de bulbo),
- a partir de p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-
- 15 -bencil)-fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición 167°C-177°C/0,05 Torr,
- a partir de p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(2-ciclohexil-1,1-
- 20 -dimetil-etil)-fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición 143°C-148°C/0,04 Torr,
- a partir de p-(1-propil-1-metil-pentil)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(1-propil-1-metil-pentil)-
- fenil]-2-metil-acroleina de punto de ebullición 136°C/0,05 Torr,
- a partir de p-(1-ciclohexil-1-metil)-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3- [p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-
- 25 -2-metil-acroleina de punto de ebullición 140°C-145°C/0,05 Torr,
- a partir de p-bencil-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3-(p-bencil-fenil)-2-metil-acroleina de punto de
- 30 ebullición 155°C/0,04 Torr,

a partir de p-tercibutil-benzaldehido y decanal se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-octil-acroleina de punto de ebullición 141^o-154^oC/0,02 Torr, y

5 a partir de p-fenil-benzaldehido y propionaldehido se obtiene 3-(p-difenilil)-2-metil-acroleina de punto de fusión 95^oC.

EJEMPLO 18

10 Se disuelven 432,62 g de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-metil-acroleina en 2500 cc de etanol y se trata en porciones mientras se enfría con hielo con 38 g de borohidruro sódico. A continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2,5 horas, se vierte en 2500 cc de ácido clorhídrico 2-N enfriado por hielo y se extrae a fondo con hexano. Se lavan hasta neutralidad los extractos hexánicos combinados, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. La destilación en vacío da alcohol 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-alfilico de punto de ebullición 128^o-133^oC/0,04 Torr.

EJEMPLO 19

20 Se enfría hasta -5^oC una mezcla de 72 g de alcohol 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alfilico y 7,2 cc de piperidina en 500 cc de n-pentano. A esta temperatura se instila, mientras se agita y durante un periodo de 2
25 horas, 40,2 g de tribromuro de fósforo en 500 cc de n-pentano y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Se vierte la mezcla sobre 500 g de hielo y se agita durante 30 minutos. Se separa la fase pentánica y se re-extrae la fase acuosa con n-pentano. Se lavan las
30 fases n-pentánicas combinadas hasta neutralidad con solu-

ción saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.

El bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alilo obtenido [RMN: 60 Mc, CDCl_3 - $1\text{-CH}_2 = 3,9$ y $4,1$ ppm (2s)] se utilizó en el procedimiento sin ulterior purificación.

Nota:

Los bromuros alílicos substituidos de la fórmula IIa (véase el esquema de fórmulas A y B) son térmicamente inestables. Durante la destilación de estos bromuros alílicos se produce descomposición.

Por consiguiente es ventajoso utilizar estos bromuros alílicos en el procedimiento sin ulterior purificación.

De modo análogo

a partir de alcohol 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-alílico se obtiene el bromuro 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-alílico; RMN: 60 Mc, CDCl_3 - $1\text{-CH}_2 = 3,96$ y $4,16$ ppm (2s),

a partir de alcohol 3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-alílico se obtiene bromuro 3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-alílico de punto de ebullición $152^\circ\text{C}/0,01$ Torr (descomposición), y a partir de alcohol 3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-alílico se obtiene bromuro 3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-alílico de punto de ebullición $111^\circ\text{C}-115^\circ\text{C}/0,05$ Torr,

EJEMPLO 20

Una mezcla de 46,3 g de 4-terciamil-ciclohexan-1-carboxaldehído, 92,3 g de (alfa-carbetoxi-etiliden)-trifenil-fosforano y 7,6 g de ácido benzoico en 250 cc de tolueno se calienta en reflujo durante 3 horas y media bajo gasificación de nitrógeno y se separa por evapora-

ción el tolueno. Se disuelve el residuo oleoso cristalino en 1600 cc de metanol/agua (4:1) y se extrae a fondo con hexano. Se lavan los extractos hexánicos con solución de carbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene éster etílico de ácido 3-(4-terciamil-ciclohexil)-2-metil-acrílico - de punto de ebullición 113^o-115^oC/0,03 Torr.

De modo análogo, a partir de p-ciclohexil-benzaldehido se obtiene éster etílico de ácido 3-(p-ciclohexil-fenil)-2-metil-acrílico de punto de ebullición 150^o/0,03 Torr y punto de fusión 42^oC.

EJEMPLO 21

Se instilan, a la temperatura del ambiente, 261,8 g de propionato de trietil-alfa-fosfonio a una solución de 25,3 g de sodio en 1100 cc de alcohol absoluto. - Después de agitarse durante 5 minutos, se instilan, durante 15 minutos, 190,3 g de p-terciamil-acetofenona y se hierve la mezcla en reflujo durante 24 horas.

Se evapora la solución enfriada, se vierte sobre hielo y se extrae a fondo con éter. Se lavan los extractos etéreos combinados hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se obtiene éster etílico de ácido 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-acrílico de punto de ebullición 113^oC/0,04 Torr.

De modo análogo, a partir de p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-acetofenona se obtiene 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-acrílico; $n_D^{20} = 1,5492$.

EJEMPLO 22

Se instilan a 25^o-30^oC y durante un periodo

de 90 minutos 110 g de solución de dihidro-bis(2-metoxi-
-etoxi)-aluminato sódico en tolueno a una solución de 85
g de éster etílico de ácido 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-
5 dimetil-acrílico en 400 cc de tolueno absoluto y se ca-
lienta a continuación la mezcla a 40°C durante 2 horas.
Luego se enfría la mezcla hasta -10°C, se trata a gotas
con 300 cc de hidroxido sódico 2-N, se separa la fase to-
luénica y se re-extrae la fase acuoso-alcalina por dos -
veces con 300 cc de tolueno. Se lavan las fases toluéni-
10 cas combinadas hasta neutralidad con agua, se secan sobre
sulfato sódico y se evaporan. Mediante destilación se ob-
tiene alcohol 3-(p-terciamil-fenil)-2,3-dimetil-alílico
puro; $n_D^{20} = 1,5311$.

De modo análogo

15 a partir de éster etílico de ácido 3-(p-ciclohexil-fenil)-
2-metil-acrílico se obtiene alcohol 3-(p-ciclohexil-fenil)-
2-metil-alílico de punto de ebullición 140°C/0,01 Torr y
punto de fusión 40,5°C, y

a partir de éster etílico de ácido 3-[p-(alfa,alfa-dimetil-
20 -bencil)-fenil]2,3-dimetil-acrílico se obtiene alcohol 3-
- [p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2,3-dimetil-alílico;
GC: tiempo de retención 3,8 minutos (OV-1 3%, Gaschrom Q,
80/100 mallas, 3 m x 3 mm, inyección y columna T = 250°C).

EJEMPLO 23

25 Se instila una mezcla de 172 g de diaceta-
to de alfa-metil-alilideno y 160 g de p-terciamil-benceno
en una mezcla enfriada hasta -10°C, de 637 g de p-tercia-
mil-benceno, 211 g de tetracloruro de titanio y 3 g de
trifluoruro-eterato de boro mientras se agita durante un
30 periodo de 1 hora y media. A continuación se agita la mez

cla a -10°C durante 45 minutos y luego se vierte en una
mezcla de 800 cc de agua helada y 140 cc de ácido clorhí-
drico concentrado para hidrolizar el tetracloruro de tita-
nio. Se separa la fase orgánica, se lava hasta neutrali-
5 dad con agua y solución de bicarbonato sódico al 5%, se -
seca sobre sulfato sódico y se separa por destilación el p-
-terciamil-benceno en exceso en un vacío de chorro de agua.
(punto de ebullición $108^{\circ}\text{C}/20$ Torr). Se recoge el residuo
acetato de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-1-propenilo, en 190
10 cc de metanol, se trata con una solución de 80 g de carbona-
to potásico en 145 cc de agua y se calienta en reflujo con
agitación intensiva hasta que se ha completado la saponifi-
cación. Se separa por destilación el metanol y se separa
la fase orgánica y se destila. Se obtiene 3-(p-terciamil-
15 -fenil-2-metil-propionaldehído de punto de ebullición 109°C -
 $111^{\circ}\text{C}/0,06$ Torr.

De modo análogo

a partir de p-neopentil-bencilo y diacetato de alfa-metil-
alilideno se obtiene 3-(p-neopentil-fenil)-2-metil-propio-
20 naldehído de punto de ebullición 92°C - $94^{\circ}\text{C}/0,04$ Torr,

a partir de p-(1,1-dimetil-pentil)-benceno y diacetato de
alfa-metil-alilideno se obtiene 3- [p-(1,1-dimetil-pentil)-
-fenil]-2-metil-propionaldehído de punto de ebullición
107 $^{\circ}\text{C}$ -109 $^{\circ}\text{C}/0,02$ Torr,

25 a partir de p-(1,1-dietil-propil)-benceno y diacetato de
alfa-metil-alilideno se obtiene 3- [p-(1,1-dietil-propil)-
-fenil]-2-metil-propionaldehído de punto de ebullición 107°C -
 $111^{\circ}\text{C}/0,025$ Torr,

a partir de p-terciobutil-benceno y diacetato de alfa-etil-
30 alilideno se obtiene 3-(p-terciobutil-fenil)-2-etil-propio-
naldehído de punto de ebullición 97°C - $99^{\circ}\text{C}/0,03$ Torr, y a

partir de p-tercibutil-benceno y diacetato de alfa-iso-propil-alilideno se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-iso-propil-propionaldehido de punto de ebullición 113^o-115^oC/0,03 Torr.

5

EJEMPLO 24

Se barre con nitrogeno una mezcla de 110 g de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-acroleina, 4,75 g de carbón paladiado al 5% y 0,390 g de hidroxido cálcico, y se adiciona una solución de 7,6 cc de agua en 285 cc de metanol. La mezcla se hidrogena a la temperatura del ambiente hasta que se ha absorbido 1 mol de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se destila el residuo. Se obtiene 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propionaldehido puro de punto de ebullición-109-111^oC/0,06 Torr.

10

15

De modo análogo,

a partir de 3- [p-(1-etil-1-metil-butil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(1-etil-1-metil-butil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 105^oC/0,05 Torr,

20

a partir de 3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(1,2-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 80^oC/0,04 Torr,

25

a partir de 3- [p-(1-isopropil-3-metil-butil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(1-isopropil-3-metil-butil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 95^o-100^oC/0,05 Torr (tubo de bulbo),

30

a partir de 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-bencil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(alfa,alfa-dimetil-

- bencil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 165^o-170^oC/0,5 Torr,
a partir de 3- [p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(2-ciclohexil-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 141^o-143^oC/0,045 Torr,
- 5 a partir de 3 [p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(1-propil-1-metil-pentil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 129^o-134^oC/0,05 Torr,
- 10 a partir de 3- [p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-acroleina se obtiene 3- [p-(1-ciclohexil-1-metil)-fenil]-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 136^o-141^oC/0,05 Torr,
- 15 a partir de 3-(p-bencil-fenil)-2-metil-acroleina se obtiene 3-(p-bencil-fenil)-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 149^o-154^oC/0,04 Torr,
- a partir de 3-(p-tercibutil-fenil)-2-octil-acroleina se obtiene 3-(p-tercibutil-fenil)-2-octil-propionaldehido de punto de ebullición 144^o-156^oC/0,028 Torr, y
- 20 a partir de 3-(p-difenilil)-2-metil-acroleina se obtiene 3-(p-difenilil)-2-metil-propionaldehido de punto de ebullición 60^o-61^oC.

EJEMPLO 25

- 25 Se disuelven 70 g de alcohol 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-alílico en 700 cc de alcohol, se trata con 7 g de carbón paladiado al 5% y se hidrogena hasta que se ha completado la absorción de hidrógeno. A continuación se separa por filtración el catalizador y se sepa
- 30

ra por evaporación el alcohol. Mediante destilación se obtiene 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propanol pu- ro de punto de ebullición 124^o-129^oC/0,04 Torr.

EJEMPLO 26

5 Se instilan a 20^o-30^oC durante un periodo de 2 horas, 32,2 g de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propanol a 21,8 g de tribromuro de fósforo y se deja reposar la mezcla durante 16 horas. A continuación se calienta la mezcla hasta 55^o-60^oC durante un periodo de 1 hora y
10 media, se enfría hasta unos 10^oC y se vierte cuidadosamente sobre hielo. La solución acuosa se extrae a fondo con éter, se lavan las fases etéreas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sul-
15 fato sódico y se evapora. Mediante destilación fraccionada se obtiene bromuro de 3-(p-terciamil-fenil)-2-metil-propilo de punto de ebullición 117^o-119^oC/0,035 Torr.

III. Producción de preparados farmacéuticos:

1. Pastillas vaginales

EJEMPLO 27

20 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 0mg
STA-RX 1500 (almidón directamente compri- 25 mible)	203 mg	261,5 mg
Lactosa (secada por pulverización)	100 mg	400,0 mg
Polivinilpirrolidona K 90	30 mg	25,0 mg
Acido cítrico (anhidro)	5 mg	5,0 mg
Estearato de magnesio	7 mg	6,0 mg
30	745 mg	695,0 mg

2. Ungüentos

EJEMPLO 28

Un ungüento para aplicación tópica puede -
contener los ingredientes siguientes:

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

3. Cremas

EJEMPLO 29

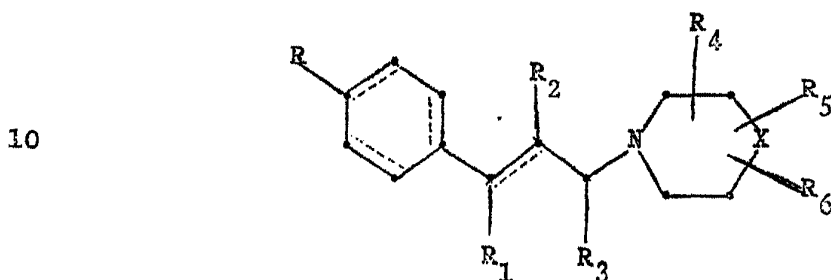
Una crema para aplicación tópica puede con-
tener los ingredientes siguientes:

15	Ingrediente activo expuesto en la Tabla III	1,00 g
	Estearato polioxi-etilénico (MYRJ 52)	3,00 g
	Alcohol estearílico	8,00 g
	Aceite de parafina, intensivamente viscoso	10,00 g
	Vaselina (blanca)	10,00 g
20	CARBOPOL 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 compuestos heterocíclicos, de la fórmula general I



en donde

15 R representa un grupo alquílico que contiene de 4 a 12 átomos de carbono, un grupo cicloalquili
co que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un
grupo cicloalquílico mono(alquilo inferior)-subg
tituido conteniendo de 4 a 7 átomos de carbono,
20 un grupo cicloalquilalquílico conteniendo de 4
a 12 átomos de carbono, un grupo fenílico o un
grupo de aril-(alquilo inferior) conteniendo de
7 a 12 átomos de carbono;

25 R_1 , R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hi-
drógeno o un grupo alquílico conteniendo de 1
a 8 átomos de carbono;

30 R_4 , R_5 y R_6 representan, cada uno, un átomo de hi-
drógeno o un grupo alquílico conteniendo de 1 a 8
átomos de carbono, con lo que dos de los simbo-
los R_4 , R_5 y R_6 puede estar enlazado cada uno al
mismo átomo de carbono o pueden formar, conjun-

tamente, un anillo de 6 miembros alicíclico o aromático fundido;

con la salvedad de que cuando R representa el grupo tercibutílico por lo menos uno de los

5 símbolos R_1 y R_3 representa un grupo alquílico conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono o

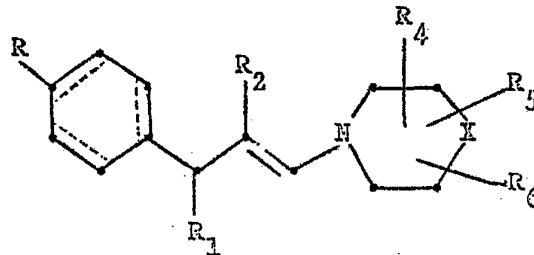
R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, o por lo menos uno de los símbolos R_4 ,

10 R_5 y R_6 representa un grupo alquílico conteniendo de 5 a 8 átomos de carbono;

X representa un grupo metilénico o un átomo de oxígeno,

15 de y los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados, y/las sales de adición de ácido de sus compuestos básicos, caracterizado porque comprende:

hidrogenar o reducir catalíticamente con ácido fórmico el doble enlace alifático en un compuesto de la fórmula general

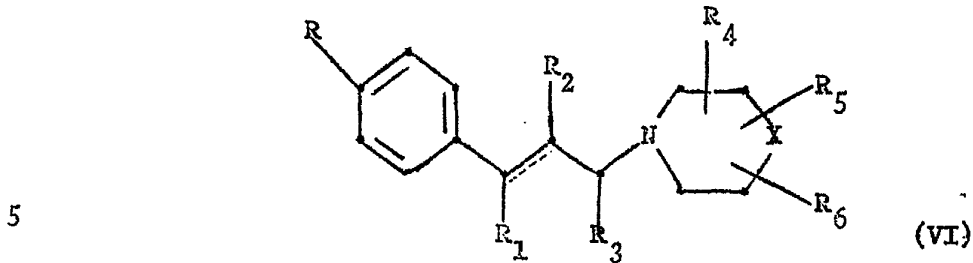


(IV)

25 u opcionalmente hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula general

30

A horizontal line that starts at a certain height, then drops vertically to a lower height, and continues horizontally to the right. This is likely a graphical element or a page separator.



en cuyas fórmulas

10 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X y el enlace de trazos tienen el significado antes expuesto,

y, si se desea convertir un compuesto de la fórmula I que 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 su realización se hidrogena catalíticamente el compuesto de la fórmula IV en presencia de carbón paladiado en un disolvente inerte preferentemente en tolueno, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C.

20 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción del compuesto de la fórmula IV con ácido fórmico se verifica a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, de preferencia entre 50°C y 70°C.

25 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación catalítica opcional del compuesto de la fórmula VI se verifica en agua o alcohol y en presencia de, por lo menos, un equivalente de ácido y platino o paladio.

30 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque dicho ácido es

ácido clorhídrico.

6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también se hidrogena catalíticamente el compuesto de la fórmula VI en ácido acético glacial, con la adición de ácido perclórico, en presencia de platino.

7.- Un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 70 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 SET. 1978

p.a.

JAIME ISERN

p.p.


Firmado: JOSE F. NIETO

mc.