



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

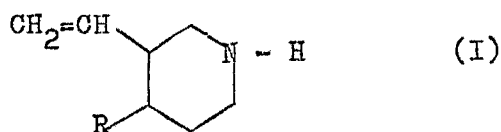
(18) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(21)	478800	
(22)	FECHA DE PRESENTACIÓN	
	22-3-79	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(42) FECHA	(43) PAIS
78 08449	23-3-78	Francia
79 03291	9-2-79	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D211/12/A61K31/445	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE ISOMERIZACION DE DERIVADOS DE LA 3-VINIL PIPERIDINA.		
(71) SOLICITANTE (S)		
PHARMINDUSTRIE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35, Quai du Moulin de Cage, 92230 GENNEVILLIERS - FRANCIA.		
(72) INVENTOR (ES)		
Jean-Jacques BARIEUX; Marie-Christine DUBROEUCQ y François RCCQUET, los tres de nacionalidad francesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

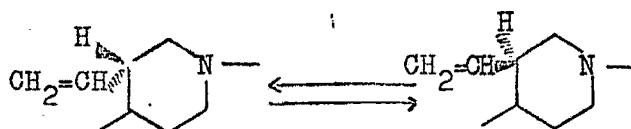
1 La presente invención tiene por objeto un procedi-
miento de isomerización de los derivados de la 3-vinilpipe-
ridina, más precisamente a un procedimiento de epimeriza-
ción del grupo vinilo en posición 3 de estos derivados.

5 Este procedimiento permite transformar un compuesto
que responde a la fórmula general:

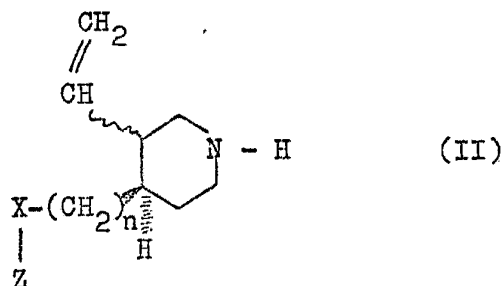


15 en la cual R es un átomo de hidrógeno o un sustituyente y
para el cual el carbono portador del grupo vinilo tiene la
configuración rectus (R abreviado) en el compuesto corres-
pondiente de fórmula (I) para el cual el carbono portador
del grupo vinilo tiene la configuración sinister (S abre-
viado), y viceversa.

La reacción puede esquematizarse como sigue:



25 El procedimiento de acuerdo con la invención se
aplica en particular a los productos, derivados de los al-
caloides de la quinaquina, que responde a la fórmula:



1 en la cual n es 1 o 2, X representa un grupo metileno o un
grupo carbonilo y Z representa un grupo alcoxi con 1 a 4
átomos de carbono o un resto aromático o heteroaromático
eventualmente sustituido. Como resto aromático se puede
5 citar en particular el grupo fenilo y, como restos hetero-
aromáticos, los restos 4-quinolilo y 2-indolilo, sustitui-
dos o no.

El procedimiento de acuerdo con la invención consiste
en someter un compuesto que responde a la fórmula (I), para
10 el cual el carbono portador del grupo vinilo tiene la con-
figuración rectus o sinister, parcial o totalmente salifi-
cado, a un calentamiento a temperatura superior a 50°C
dentro de un disolvente prótico o de una mezcla de disol-
ventes próticos, en presencia o en ausencia de formol. Se
15 separa y purifica seguidamente el compuesto de fórmula (I)
para el cual el carbono portador del grupo vinilo tiene la
configuración sinister o rectus así formada por métodos
clásicos, físicos (cromatografía, etc...) o químicos (for-
mación de sal y regeneración de la base libre, etc...).

20 Como ejemplos de disolventes próticos se pueden citar
el agua y los alcoholes, en particular el metanol y el eta-
nol.

Cuando el procedimiento se ha realizado en presen-
cia de formol, las cantidades de formol utilizadas van prefe-
25 rentemente de 0,1 mol a 3 moles de formol por un mol de com-
puesto de fórmula (I) a transformar. Pero es igualmente po-
sible utilizar cantidades de formol fuera de este ámbito.

Un modo operatorio particularmente ventajoso con-
siste en calentar el compuesto de fórmula (I) a una tempe-
30 ratura comprendida dentro de la zona de 120°C-160°C, en un

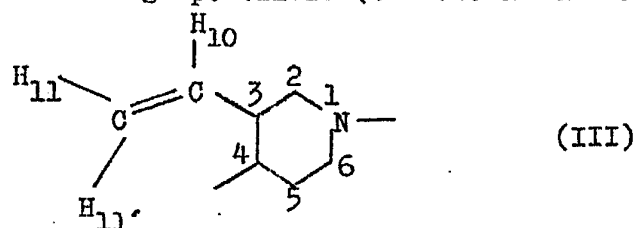
1 medio acuoso o en un medio mixto agua + alcohol, cuyo pH
es inferior a 9 y en particular se encuentra entre 1 y 4,
en ausencia de formol. Otro modo operatorio ventajoso, par-
5 ticularmente útil en el caso de productos facilmente degra-
dados por el calor, consiste en calentar el compuesto de
fórmula (I) a una temperatura comprendida dentro de la zona
de 50°C - 80°C, en un medio acuoso o en un medio mixto agua
+ alcohol cuyo pH es inferior a 9, en presencia de formol.
Estas manipulaciones pueden realizarse por ejemplo en un
10 autoclave o un tubo sellado. Como medios mixtos agua +
alcohol utilizables se pueden citar en particular los me-
dios agua + etanol.

El procedimiento de acuerdo con la invención permite
15 preparar de forma sencilla, a partir de compuestos ópti-
camente activos que existen en estado natural o facilmente
accesibles a partir de productos naturales, de compuestos
ópticamente activos que no existen en estado natural y cuya
síntesis seria larga y delicada.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de
20 acuerdo con la invención son susceptibles de tener aplica-
ciones terapéuticas. Pueden también ser utilizados como pro-
ductos intermediarios para la síntesis de compuestos tera-
péuticamente útiles, en particular para la síntesis, según
procedimientos clásicos, de compuestos dotados de activi-
25 dades antiaritmica y antimalárica descritos en la patente
francesa No. 2.012.152 y en las patentes USA 3.753.992 y
3.857.846.

La estructura de los compuestos obtenidos por el
30 procedimiento de acuerdo con la invención ha sido determina-
da en particular por su espectro de resonancia magnética

1 nuclear (R.M.N. abreviado). Este espectro permite, por la
posición de las crestas que corresponden a los protones
numerados 10, 11 y 11' en la fórmula (III) citada a continua-
5 ción, identificar la configuración (sinister o rectus) del
carbono portador del grupo vinilo (carbono numerado 3):



10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin
limitarla.

EJEMPLO 1

Preparación de la 1-(6-metoxi-4-quinolil)-3- \int 3-
vinil (S) 4-piperidil (R) \int -1-propanona.

15 A 2,1 g de 1-(6-metoxi-4-quinolil)-3- \int 3-vinil (R)
4-piperidil (R) \int -1-propanona (quinicina) se añaden 20 ml
de agua destilada y se lleva el pH a 3,5 mediante adición
de una solución N de ácido sulfúrico. Se introduce esta
mezcla en un autoclave de acero inoxidable de 225 ml y se
20 calienta 48 h a 140°C. Se alcaliniza seguidamente la solu-
ción mediante adición de una solución 2 N de hidróxido de
sodio y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava
con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se eva-
pora a sequedad.

25 El residuo obtenido (1,7 g) se disuelve en un poco
de una mezcla tolueno - dietilamina 9/1 y se fija en una
columna que contiene 500 g de sílice. Se eluye seguidamente
con una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, bajo una presión de
4 barías. Se separan así 0,51 g del producto de partida
30 (quinicina) y 1,08 g de 1-(6-metoxi-4-quinolil)-3- \int 3-vinil

1 (S) 4-piperidil (R) 7-1-propanona. Este último compuesto se pone en solución en metanol y se transforma en clorhidrato mediante adición de una solución 8N de ácido clorhídrico en metanol.

5 Características del clorhidrato de 1-(6-metoxi-4-quinolil)-3-7-3-vinil (S) 4-piperidil (R) 7-1-propanona:

punto de fusión: 171 °C

poder rotatorio (medido en el agua a 25°C):

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = - 33,3^{\circ}$$

10

espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo; referencia: tetrametilsilano):

δ_{10} : 5,6 ppm

$\delta_{11, 11'}$: 5,1 ppm

15

La quinina, producto de partida, puede prepararse como se indica por HESSE [Ann. 178 (1875), 244-266].

EJEMPLO 2

20

Preparación de la 1-(4-quinolil)-3-7-3-vinil (S) 4-piperidil (R) 7-1-propanona.

25

Se disuelven 11,3 g de oxalato de 1-(4-quinolil)-3-7-3-vinil (R) 4-piperidil (R) 7-1-propanona (oxalato de cinconicina) en 110 ml de agua permutada. La solución así obtenida se lleva a un pH de 3,4 mediante adición de una solución 5N de ácido clorhídrico. Se introduce esta solución en un autoclave de acero inoxidable de 225 ml y se calienta 48 h a 140°C. Se alcaliniza seguidamente la solución mediante adición de una solución 2N de hidróxido de sodio y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

30

1 El residuo obtenido se disuelve en un poco de una
mezcla de tolueno-dietilamina 9/1 y se fija sobre una co-
luna que contiene 500 g de sílice. Se eluye seguidamente
5 con una mezcla de tolueno-dietilamina 9/1, bajo una presión
de 4 barías. Se separan así 2 g de 1-(4-quinolil)-3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-
vinil (S) 4-piperidil (R) $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-propanona en forma de un acei-
te. Este aceite se pone en solución en acetona y el produc-
to indicado anteriormente se transforma en su oxalato me-
diante adición de una solución 15 M de ácido oxálico en
10 acetona. El oxalato es higroscópico.

Características del oxalato de 1-(4-quinolil)-3-
 $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-vinil (S) 4-piperidil (R) $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-propanona:

espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo;
referencia: tetrametilsilano):

15 δ_{10} : 5, 4 ppm
 $\delta_{11,11'}$: 5 ppm.

La cinconicina, producto de partida, puede preparar-
se como se ha indicado por HESSE $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ Ann., 178 (1875), 244-266.

EJEMPLO 3

20 Preparación de la 6-metoxi 4 $\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ 3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-vinil (S) 4-pipe-
ridil (R) $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-propil } quinoleína.

25 Se disuelven 2,1 g 6-metoxi 4 $\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ 3- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 3-vinil (R) 4-
piperidil (R) $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-propil } quinoleína en 20 ml de agua destila-
da. Se ajusta el pH a 2 mediante adición de una solución
5N de ácido sulfúrico. Se introduce esta mezcla en un auto-
clave de acero inoxidable de 225 ml y se calienta 48 h a
140°C. Se alcaliniza seguidamente la solución mediante adi-
ción de una solución 2N de hidróxido de sodio y se extracta
30 con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca so-
bre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

1 El residuo obtenido (1,9 g) se disuelve en un poco
de una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, y se fija sobre una
columna que contiene 500 g de sílice. Se eluye seguidamente
con una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, bajo una presión de
5 4 barías. Se separan así 0,71 g del producto de partida y
0,68 g de 6-metoxi 4-{3-[3-vinil (S) 4-piperidil (R)] 1-
propil} quinoleina en forma de un aceite. Este aceite se
pone en solución en metanol y el producto anteriormente ci-
tado se transforma en su clorhidrato mediante adición de
10 una solución 8N de ácido clorhídrico en el metanol.

Características del clorhidrato de 6-metoxi 4-{3-[3-
vinil (S) 4-piperidil (R)] 1-propil} quinoleina:

punto de fusión 151°C

poder rotatorio (medido en el agua a 25°C):

15

$$[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$$

espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo;

referencia: tetrametilsilano):

δ_{10} : 5,4 ppm

20

$\delta_{11, 11'}$: 5 ppm

La 6-metoxi 4-{3-[3-vinil (R) 4-piperidil (R)] 1-
propil} quinoleina, producto de partida, puede prepararse
como sigue:

25

A una suspensión de 48 g de quinicina en 200 ml de
diétilen-glicol y 23 g de una solución acuosa al 85% de hi-
drato de hidrazina, se añaden 18 g de hidróxido de sodio en
pastillas. Se calienta lentamente y cuando se alcanzan los
110°C el medio es homogéneo. Se calienta seguidamente duran-
te 1 hora a 130°C y luego durante 2 h a 150°C hasta el cese
30 de liberación de nitrógeno.

1 El medio reaccional se vierte en 1 litro de agua
helada. Un aceite se extiende el cual se extracta mediante
500 ml de éter. La fase orgánica se decanta, se lava, se
seca sobre sulfato de magnesio y luego se evapora. Se ob-
5 tiene así un aceite que está constituido por la 6-metoxi 4-
3-3-vinil (R) 4-piperidil (R) 1-propil quinoleina.

EJEMPLO 4

Preparación del éster etílico del ácido 3-vinil
(S) 4-piperidil (S) acético.

10 Se disuelven 11,98 g de éster etílico del ácido
3-vinil (R) 4-piperidil (S) acético (éster etílico de
meroquineno) en 60 ml de una mezcla agua-etanol (50/50).
La solución se lleva a un pH de 3,5 mediante adición de una
solución N de ácido clorhídrico. La mezcla se introduce en
15 un autoclave de acero inoxidable de 225 ml y se calienta
32 h a 140°C. La solución hidroalcoholica se evapora a
sequedad. El residuo obtenido (10,1 g) se disuelve en un
poco de una mezcla tolueno-dietilamina 9/1 y se fija sobre
una columna que contiene 1000 g de sílice. Se eluye segui-
20 damente con una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, bajo una
presión de 3 barías. Se separan así 2,9 g de producto de
partida y 4,5 g de éster etílico del ácido 3-vinil (S)-
4-piperidil (S) acético en forma de un aceite.

25 Características del éster etílico del ácido 3-
vinil (S) 4-piperidil (S) acético:
poder rotatorio (medido en el cloroformo a 25°C):

$$[\alpha]_D^{25} = -35,5^\circ$$

30 espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo; refe-
rencia: tetrametilsilano):

1 $\delta_{10} = 5,4$ ppm

$\delta_{11, 11'} = 5$ ppm

5 El ester etílico de meroquineno, producto de partida, puede prepararse como se ha indicado por R. LUKES [Chem. Listy. 47, 858 (1953)].

EJEMPLO 5

Preparación de la 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3-[3-vinil (R) 4-piperidil (R)] 1-propanona (quinicina).

10 Se parte de 3 g de clorhidrato de 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3-[3-vinil (S) 4-piperidil (R)] 1-propanona, preparado como se ha indicado en el ejemplo 1. A partir de este clorhidrato se regenera la base libre. Se añade a esta última 20 ml de agua destilada y se lleva el pH a 2, mediante adición de una solución N de ácido sulfúrico. La mezcla
15 se introduce en un autoclave de acero inoxidable de 225 ml y se calienta 40 h a 140°C. Se alcaliniza seguidamente la solución mediante adición de una solución 2N de hidróxido de sodio y se extracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.
20

El residuo obtenido (2,22 g), disuelto en un poco de una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, se fija sobre una columna que contiene 1000 g de sílice. Se eluye seguidamente con una mezcla tolueno-dietilamina 9/1, bajo una presión de 4 barías. Se separan así 1,03 g de producto de partida
25 y 0,25 g de quinicina. Esta última, se pone en solución en metanol, se transforma en su clorhidrato mediante adición de una solución 8N de ácido clorhídrico en metanol.

30 Características del clorhidrato de quinicina:

punto de fusión 183°C

poder rotatorio (medido en el agua a 25°C) :

1

$$[\alpha]_D^{25} = + 44^\circ$$

espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo; referencia: tetrametilsilano):

5

$$\delta_{10} : 6,48 \text{ ppm}$$

$$\delta_{11} : 5,21 \text{ ppm}$$

$$\delta_{11'} : 5,18 \text{ ppm}$$

EJEMPLO 6 :

10

Preparación de la 6-metoxi 4-{3-3-vinil (S) 4-piperidil (R)} 1-propil} quinoleina.

15

Se disuelven 0,3 g de diclorhidrato de 6-metoxi 4-{3-3-vinil (R) 4-piperidil (R)} 1-propil} quinoleina en 30 ml de agua destilada. Se ajusta el pH a 8 mediante adición de una solución 1N de hidróxido de sodio. Esta mezcla, se introduce en un autoclave de acero inoxidable de 100 ml, se calienta a 160°C durante 24 h. Después de enfriamiento, se lleva a pH de 10 mediante adición de una solución 2N de hidróxido de sodio y se extracta con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad.

20

25

El residuo obtenido (0,22 g) contiene un 75% de 6-metoxi 4-{3-3-vinil (S) 4-piperidil (R)} 1-propil} quinoleina, que se separa mediante cromatografía líquida a alta presión (eluyendo: mezcla tolueno-dietilamina 9/1) y que se transforma en clorhidrato operando como se ha indicado en el ejemplo 3. Punto de fusión del clorhidrato: 151°C.

EJEMPLO 7:

30

Preparación de la 6-metoxi 4-{3-3-vinil (S) 4-piperidil (R)} 1-propil} quinoleina.

Se disuelven 0,3 g de diclorhidrato de 6-metoxi 4{

1 3-[3-vinil (R) 4-piperidil (R)] 1-propil} quinoleina en
31 ml de agua destilada. Se añaden 83 µl de una solución
acuosa de formol al 37% en peso y se mantiene la mezcla du-
rante 20 horas a 70°C.

5 Después de enfriamiento, se alcaliniza la mezcla
reaccional mediante adición de una solución 2N de hidróxido
de sodio. El aceite que se extiende se extracta mediante
50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua,
se seca sobre sulfato de magnesio y luego se evapora.

10 Se obtienen 0,2 g de una mezcla que contiene un 88%
de 6-metoxi 4-{ 3-[3-vinil (S) 4-piperidil (R)] 1-propil}
quinoleina, que se separa y transforma en clorhidrato como
se ha indicado en el ejemplo 6. Punto de fusión del clorhi-
drato 151°C.

15 EJEMPLO 8:

Preparación de la 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3-[3-
vinil (S) 4-piperidil (R)] 1-propanona. (epiquinicina).

20 Se disuelven 926 mg de clorhidrato de 1-(6-metoxi-
4-quinolil) 3-[3-vinil (R) 4-piperidil (R)] 1-propanona
(clorhidrato de quinicina) en 100 ml de agua destilada. El
pH de esta solución se lleva a 8,9 mediante adición de una
solución N/10 de hidróxido de sodio. Se toman 30 ml de esta
solución que se introduce en un autoclave de acero inoxidable
de 225 ml y se calienta 24 h a 140°C. Se alcaliniza se-
25 guidamente la solución mediante adición de una solución 2N
de hidróxido de sodio y se extracta con acetato de etilo.
El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato
de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

30 El residuo obtenido (675 mg) se disuelve en una
mezcla de tolueno-dietilamina 9/1 y se fija sobre una columna

1 na que contiene 500 g de sílice. Se eluye seguidamente con una mezcla de tolueno-dietilamina 9/1 bajo una presión de 4 barías. Se separan así 183 mg de 1-(6-metoxi-4-quinolil)-3- $\left[\begin{array}{l} \text{3-vinil (S) 4-piperidil (R)} \end{array} \right]$ 1-propanona.

5 Este último compuesto se pone en solución en el metanol y se transforma en clorhidrato mediante adición de una solución 8N de ácido clorhídrico en metanol.

Características del clorhidrato de 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3- $\left[\begin{array}{l} \text{3-vinil (S) 4-piperidil (R)} \end{array} \right]$ 1-propanona.

10 Punto de fusión: 171°C.

Poder rotatorio (medido en el agua a 25°C)

$$[\alpha]_D^{25} = -33,3^\circ$$

Espectro RMN (disolvente: deuterocloroformo; ref. + tetrametilsilano)

15

$$\delta_{10} = 5,6 \text{ ppm}$$

$$\delta_{11, 11'} = 5,1 \text{ ppm}$$

EJEMPLO 9:

20

Preparación de la 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3- $\left[\begin{array}{l} \text{3-vinil (S) 4-piperidil (R)} \end{array} \right]$ 1-propanona (epiquinicina).

25

Se disuelven 926 mg de clorhidrato de 1-(6-metoxi-4-quinolil) 3- $\left[\begin{array}{l} \text{3-vinil (R) 4-piperidil (R)} \end{array} \right]$ 1-propanona en 100 ml de una mezcla de agua-etanol 50/50, a los cuales se añaden 0,29 ml de una solución acuosa de formol al 37%. Se toman 30 ml de esta solución, que se lleva a un pH de 4 mediante adición de ácido clorhídrico N/10. Se introduce la solución en un autoclave de acero inoxidable de 225 ml. Se calienta 24 h a 70°C. Se alcaliniza seguidamente la solución mediante adición de una solución 2N de hidróxido de sodio, y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapo-

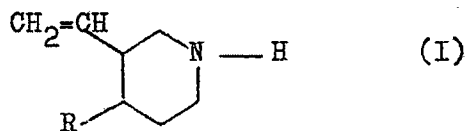
30

1 ra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en una mez-
cla de tolueno-dietilamina 9/1 y se fija sobre una columna
que contiene 500 g de sílice. Se eluye seguidamente con una
mezcla de tolueno-dietilamina 9/1 bajo una presión de 4
5 barias. Se separan así 540 mg de 1-(6-metoxi-4-quinolil)-
3- $\left[\begin{array}{l} \text{3-vinil (S)} \\ \text{4-piperidil (R)} \end{array} \right]$ 1-propanona que se trans-
forma en clorhidrato conforme al modo operatorio descrito
en el ejemplo 8. Las características del clorhidrato de
epiquinicina así separado son idénticas a las encontradas
10 en el ejemplo 8.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de transformación de los compues-
15 tos de fórmula:



20 en la cual R es un átomo de hidrógeno o un sustituyente y
para los cuales el carbono portador del grupo vinilo tiene
la configuración rectus en los compuestos correspondientes
de fórmula (I) para los cuales el carbono portador del grupo
vinilo tiene la configuración sinister, y viceversa, carac-
25 terizado porque se calienta a temperatura superior a los
50°C, dentro de un disolvente prótico o de una mezcla de
disolventes próticos, en presencia o en ausencia de formal-
dehído, un compuesto de fórmula (I) para el cual el carbono
portador del grupo vinilo tiene la configuración rectus o
30 sinister, parcialmente o totalmente salificada, y se separa

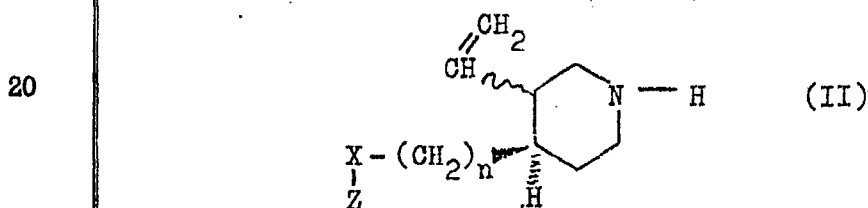
1 el compuesto de fórmula (I) para el cual el carbono porta-
dor del grupo vinilo tiene la configuración sinister o rectus
así formada.

5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el calentamiento se realiza a una temperatu-
ra en la gama de 120°C - 160°C, en un medio acuoso o un me-
dio mixto agua + alcohol cuyo pH es inferior a 9, en ausen-
cia de formaldehído.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracte-
rizado porque el pH del medio se encuentra entre 1 y 4.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el calentamiento se realiza a una temperatura
dentro de la gama de 50°C - 80°C, en un medio acuoso o en
un medio mixto agua + alcohol cuyo pH es inferior a 9; en
15 presencia de formaldehído.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto de par-
tida utilizado responde a la fórmula:



25 en la cual n es 1 o 2, X representa un grupo metileno o car-
bonilo y Z representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono o un resto aromático o heteroaromático even-
tualmente sustituido.

30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracte-
rizado porque, en el compuesto de fórmula (II), Z es un
resto 4-quinolilo o 2-indolilo, sustituido o no.

1

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO DE ISOMERIZACION DE DERIVADOS DE LA 3-VINIL PIPERIDINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 de Marzo de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30