

355230

P.-38.680

Case 5/362

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad / de nacionalidad alemana

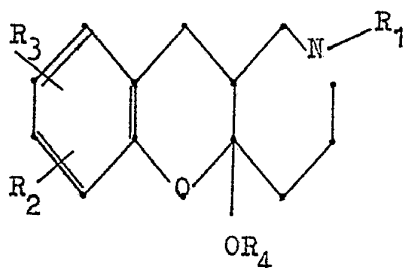
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,2,3,-  
4,4a,10a-HEXAHIDRO(10-H)-1-BENZOPIRANO- $\sqrt{3}$ ,2-c $\sqrt{7}$ -PIRI  
DINAS" (Clase Internacional C07c)



El presente invento concierne a procedimientos para la preparación de nuevas 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano- $\overline{[3,2-c]}$ -piridinas de la fórmula general

5



I,

10

en la que  $R_1$  significa un radical alquenoilo, alquinilo, -alcoholo, ciclopropilalcoholo, aralcoholo inferior, de cadena recta o ramificada, o un radical acilo inferior alifático o aralifático;  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, radicales alcoholo o alcoxi inferior; y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior. El radical acilo citado en  $R_1$  puede ser, por ejemplo, un radical acetilo o beta-fenilacetilo.

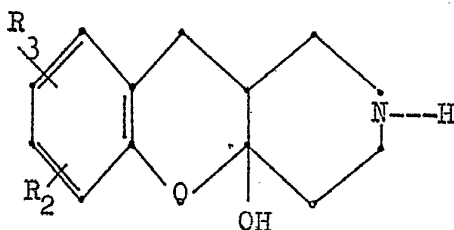
15

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I - pueden obtenerse según el siguiente procedimiento:

Reacción de una 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano, $\overline{[3,2-c]}$ piridina de la fórmula general

25



II,

30

29-7-68



en la que los radicales  $R_2$  y  $R_3$ , que tienen los significados indicados inicialmente, con un compuesto de la fórmula  $R_1X$ , en que  $R_1$  posee los significados antes indicados y X significa el radical de un éster susceptible de reaccionar, por ejemplo un átomo de halógeno o un radical sulfonilo aromático o un radical aciloxi, siempre que  $R_1$  represente un radical acilo.

La reacción se realiza según métodos conocidos, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, en acetona, alcohol o benceno y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, eventualmente añadiendo una base.

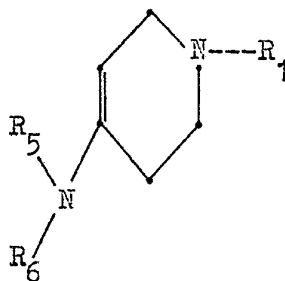
Cuando se utiliza un agente de alcoholación se puede alcoholar con un exceso correspondiente, simultáneamente también el grupo hidroxilo libre en la posición 4a, así, por ejemplo, con alcoholes que contienen halogenuro de hidrógeno en autoclaves a temperaturas de aproximadamente 100°C.

Si en este caso se obtienen compuesto de la fórmula general I en los que  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, estos pueden ser transformados en caso deseado, por alcoholación, posteriormente en compuestos de la fórmula general I, en que  $R_4$  significa un grupo alcohol inferior. La alcoholación se realiza según métodos de por sí usuales; en calidad de agentes de alcoholación son apropiados especialmente halogenuros de alcohol, sulfatos de alcohol o soluciones que contienen halogenuro de hidrógeno de los alcoholes correspondientes, trabajándose convenientemente a temperaturas de aproximadamente 100°C y bajo presión elevada.



Los compuestos de la fórmula general II pueden obtenerse por reacción de enaminas de la fórmula general III

5



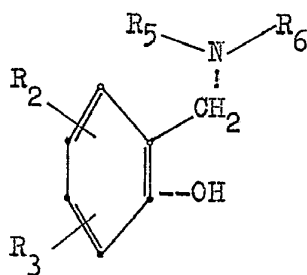
III,

10

en la que el sustituyente  $R_1$  representa uno de los grupos protectores conocidos en la bibliografía para aminas secundarias, por ejemplo un radical acilo, un radical bencilo, un radical carbobenzoxi o un radical carbamoilo, y los radicales  $R_5$  y  $R_6$  representan cualesquiera radicales alifáticos, aralifáticos o aromáticos, con compuestos de la fórmula IV

15

20



IV,

25

en la que los radicales  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $R_6$  muestran los significados antes indicados. Los grupos protectores son separados subsiguientemente según métodos conocidos, por ejemplo por hidrólisis ácida o por hidrogenación, resultando entonces compuestos de la fórmula II.

30



Los compuestos poseen valiosas actividades farmacológicas, especialmente actúan como agentes antiflogísticos y sedantes.

5 La acción sedante se determinó en ratones con ayuda de cámaras o recintos fotoeléctricos aplicando el método de Dews (Brit. J. Pharmacol. 8, 46 [1953]). En este caso se determinó la acción inhibidora de la motilidad espontánea. Para este ensayo se utilizaron ratones NMRI machos de cría propia con un peso medio de 20 g. Las sustancias o, en el caso de los testigos las cantidades correspondientes del vehículo, fueron administradas 60 minutos antes del comienzo del registro de la motilidad espontánea a colectividades de 10 animales cada una, por sonda de garganta. Se vigiló, midiéndola, la motilidad de los ratones, durante un espacio de tiempo de 30 minutos. De cada sustancia se ensayaron al menos 3 dosis. A partir de la disminución porcentual de la motilidad después de administrar las diferentes dosis en comparación con la de los animales testigos, se determinó por extrapolación gráfica para cada sustancia la dosis ( $DE_{50}$ ) que producía una inhibición de 50% de la motilidad espontánea.

15 La acción antiflogística fue ensayada en forma de acción antiexudativa en comparación con el edema de carragenina o en comparación con el edema de caolín en la pata posterior de ratas aplicando los datos metódicos de Hillebrecht (Arzneimittel-Forschung 4, 607/1954/) y de Winter (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544/1962/). Para provocar el edema del caolín sirvió una inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de sal común; la provocación del edema de carrage



nina se realizó mediante la inyección subplantar de 0,05 -  
ml de solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% -  
de sal común. La medición del grueso de la pata se realizó  
con ayuda de una técnica citada por Doepfner y Cerletti --  
5 (Int. Arch. Allergy Immunol, 12, 89 /1958/. Se utilizaron  
ratas macho FW 49 de cría propia con un peso medio de 145  
g. Las sustancias que habían de ser ensayadas en cuanto a  
su acción antiexudativa fueron aplicadas 30 minutos antes  
de la provocación del edema de caolín o 60 minutos antes -  
10 de la provocación del edema de carragenina en forma de trit  
turación en tilosa por sonda de garganta. Por cada sustan-  
cia y dosis se emplearon al menos 10 animales. Los anima -  
les testigo recibieron volúmenes correspondientes de la ti  
losa utilizada en calidad de vehículo. Cada sustancia fue  
15 ensayada en al menos 3 dosis. Cinco horas después de la --  
provocación del edema de caolín o tres horas después de la  
provocación del edema de carragenina se realizó la medi --  
ción que servía como base para valorar una acción antiexu-  
dativa. Los valores determinados de inflamación de los ani  
20 males tratados con la sustancia fueron comparados con los  
de animales testigo tratados simuladamente. Por extrapola-  
ción gráfica se determinó, a partir de los valores porcen-  
tuales de inhibición logrados con las diversas dosis, la -  
dosis que conducía a una disminución de 35% de la inflama-  
25 ción ( $DE_{35}$ ).

El ensayo de la toxicidad aguda se realizó des -  
pués de administración oral a ratones machos NMRI de cría  
propia, con un peso medio de 20 g, o a ratas machos FW 49  
con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron aplica -  
30 das en forma de trituración en tilosa por sonda de gargan-



ta. Por cada dosis se emplearon 10 animales.

El cálculo de la dosis, después de cuya administración murieron el 50% de los animales en el espacio de 7 días ( $DL_{50}$ ), se realizó de acuerdo con Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 [1949]).

En la siguiente table están indicados los valores encontrados en los anteriores ensayos.

| Sustancia | Acción sedante en ratones<br>DE en mg/kg por via oral<br>50 | Acción antiflogística<br>Edema de carragenina en Ratas DE en mg/kg 35 por via oral | Toxicidad aguda<br>DL mg/kg<br>50<br>Por via oral en ratones |
|-----------|---|--|--|
|-----------|---|--|--|

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/piridina (Ejemplo 11)                | 15,6 |      | 550  |
| 2-(2-feniletiletil)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/piridina (Ejemplo 4) | 19,8 |      | 3980 |
| 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/piridina (Ejemplo 1)              |      | 39,0 | 536  |
| 2-propargil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/piridina (Ejemplo 26)        |      | 90,0 |      |
| 4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/piridina (Ejemplo 2a)                    |      | 56,0 |      |





Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

5 a) 4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-  
(10H)-1-benzopirano-(3,2-c)-piridina. 19,4 g (0,1 moles)  
de 1-acetil-4-pirrolidino-1,2,3,6-tetrahidro-piridina y  
19,3 g (0,1 moles) de 2-metil-6-dietil-amino metil-fenol  
son calentados durante 8 horas bajo nitrógeno en baño de  
aceite a 150-160°C. Se mezcla con 90 ml de ácido clorhí-  
10 drico 10 N y se calienta durante 5 horas bajo nitrógeno.  
La solución enfriada es alcalinizada con una solución sa-  
turada de bicarbonato de sodio. La extracción con cloro-  
formo proporciona, después de secar el extracto con sulfa-  
to de sodio y de evaporar el disolvente, un residuo oleo-  
15 so, que cristaliza al tratarlo con éter de petróleo. Ren-  
dimiento: 5 g (23%): P. de f. 130-132°C (éster de ácido -  
acético).

b)- 2-propargil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,  
10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano-(3,2-c)-piridina.  
20 21,9 g (0,1 moles), de 4a-hidroxi-6-metil-1,2,  
3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano/3,2-c-piridina -  
y 20,8 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 250 ml  
de acetona son calentados con 14,3 g (0,12 moles) de bro-  
muro de propargilo durante 20 horas bajo agitación y re-  
25 flujo. Después de separar por filtración las sales de po-  
tasio y de separar el disolvente por destilación bajo va-  
cío, se obtiene un residuo oleoso, que cristaliza con me-  
tanol. Rendimiento: 18,5 g (72%). P. de f. = 112-114°C.  
(en metanol).

30 Ejemplo 2.- 2-alil-4-metoxi-6-metil-1,2,3,4,4a,



10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/3,2-c-piridina.- 20 g  
(0,077 moles) de 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-  
hexahidro-(10H)-benzopirano-/3,2-cpiridina son calentados  
a 100°C durante 5 horas en autoclave en 600 ml de ácido -  
5 clorhídrico metanólico al 2%. La mezcla de reacción es al-  
calinizada con lejía de sosa 2N y es extraída con éter. -  
Después de separar el éter por destilación quedan 16 g de  
residuo oleoso, el cual puede ser separado por cromatogra-  
fía sobre una columna de gel de sílice. En este caso, se  
10 obtienen dos productos isómeros: a saber 2 g (9,5% de la teo-  
ría) de un isómero cuyo clorhidrato funde a 213-215°C, y  
4,5 g (21,5% de la teoría) de otro isómero cuyo clorhidra-  
to funde a 206-208°C. (En ambos casos se recristaliza a -  
partir de metil-etil cetona).

15 Ejemplo 3.- 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,  
10a-hexahidro (10H)-1-benzopirano/3,2,-cpiridina. 1,0 g  
de 4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a, hexahidro (10H)-1-  
benzopirano/3,2-cpiridina es disuelto en 25 ml de aceto-  
na y es agitado a la temperatura ambiente durante 6 horas  
20 con 1,1 g de carbonato de potasio y 0,6 g de yoduro de me-  
tilo.

El producto de reacción puede ser separado del  
compuesto de partida que no ha reaccionado, por cromatogra-  
fía en columna con gel de sílice G y metanol con un rendi-  
25 miento de aproximadamente 50%. P. de f. 155-157°C.

Ejemplo 4: 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,  
10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/3,2-cpiridina.- 1,0 g  
de 4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-ben-  
zopirano/3,2-cpiridina es disuelto en 25 ml de acetona y  
30 es agitado a la temperatura ambiente durante 6 horas con -



1,1 g de carbonato de potasio y 0,5 g de bromuro de alio.

5 El producto de reacción puede ser separado del compuesto de partida que no ha reaccionado por cromatografía en columna con gel de sílice-G y metanol, con un rendimiento de aproximadamente 60%. P. de f. 99-101°C (en acetona).

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en los preparados farmacuticos usuales para la aplicación farmacéutica. Los siguientes -- ejemplos describen la preparación de dichas formas de aplicación farmacéutica, la dosis individual para adultos es de 50 a 300 mg y para niños es la mitad de esta dosis.

15 Ejemplo I. Tabletas

Composición: Una tableta contiene:

|  |               |
|--|---------------|
| 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/3,2-c/-piridina | 250,0 mg      |
| Fosfato de calcio secundario   | 230,0 mg      |
| 20 Fécula de maíz  | 200,0 mg      |
| Gelatina   | 10,0 mg       |
| Carboximetilcelulosa muy viscosa   | 5,0 mg        |
| Estearato de magnesio  | <u>5,0 mg</u> |
|  | 700,0 mg      |

25 Procedimiento de preparación.- La mezcla intensa de la sustancia activa con fosfato de calcio y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 7,5 % de gelatina, a través de un tamiz de anchura de malla de 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada de nuevo a través del anterior tamiz. El granulado así obtenido es mezclado

30



con carboximetilcelulosa y estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas. Peso de las tabletas: 700 mg; molde macho 13 mm, plano.

5 Ejemplo II.- Grageas con 250 mg de 2-alil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano /3,2-c7-piridina. El granulado descrito en el Ejemplo I es moldeado por compresión para formar núcleos de grageas. Pero de los núcleos: 700 mg; molde macho: 11 x 16 mm ovalado, y abovedado.

10 Los núcleos para grageas así preparados son revestidos, según procedimientos conocidos, con una envoltura que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son barnizadas con ayuda de cera de abejas. Pero de las grageas: 1,0 g.

15 Ejemplo III: Grageas con 100 mg de 2-propargil-4a-hidroxi-6-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(10H)-1-benzopirano- /3,2-c7-piridina y 100 mg de piramidón.

Una gragea contiene:

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 20 | 4a-hidroxi-6-metil-2-propargil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-benzopirano /3,2-c7-piridina. | 100,0 mg |
|    | Piramidón   | 100,0 mg |
|    | Lactosa   | 128,0 mg |
|    | Celulosa microcristalina  | 60,0 mg  |
|    | Poli(vinil-pirrolidona)   | 8,0 mg   |
| 25 | Estearato de magnesio   | 4,0 mg   |
|    |   | <hr/>    |
|    |   | 400,0 mg |

30 Procedimiento de preparación.- La mezcla de las sustancias activas con lactosa y celulosa es granulada con una solución al 7,5% de la polivinilpirrolidona en agua a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5 mm, es seca







|                       |          |
|-----------------------|----------|
| HCl-1N hasta pH 2,7   | 0,4 ml   |
| Sorbita               | 100,0 mg |
| Agua destilada, hasta | 5,0 ml   |

5 Procedimiento de preparación: En el agua acidificada con el ácido clorhídrico se disuelven bajo agitación, sucesivamente la sustancia activa y la sorbita. Seguidamente se completa hasta el volumen dado y se filtra de forma estéril.

10 Llenado: en ampollas blancas hasta 5 ml; esterilización de las ampollas: durante 20 minutos a 120°C.

Ejemplo VII.- Tabletillas con 100 mg de 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/3,2-c/-piridina.

Una tableta contiene:

|    |   |               |
|----|---|---------------|
| 15 | 2-(2-feniletíl)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(10H)-1-benzopirano/3,2-c/-piridina | 100,0 mg      |
|    | Lactosa   | 85,0 mg       |
|    | Fécula de patata  | 40,0 mg       |
|    | Poli(vinilpirrolidona)  | 3,0 mg        |
| 20 | Estearato de magnesio   | <u>2,0 mg</u> |
|    |   | 230,0 mg      |

25 Procedimiento de preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de patata es granulada con una solución al 7,5% de la poli(vinilpirrolidona) en agua a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,5 mm, es secada a 45°C y es triturada nuevamente a través de un tamiz de anchura de mallas de 1,0 mm. El granulado es mezclado con estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas. Peso de las tabletas: 230 mg; molde macho: 9 mm, plano.

30



Ejemplo VIII. Grageas con 50 mg de 2-(2-fenile-  
til)-4a-hidroxi-8-metil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-  
benzopirano/3,2-c/-piridina.

5 La masa para tabletas descrita en el Ejemplo VII  
es dividida por la mitad y es moldeada por compresión para  
formar núcleos de grageas. Peso de los núcleos: 115 mg. --  
Molde macho: 7 mm, abovedado.

10 Los nucleos para grageas así preparados son re-  
vestidos, según métodos conocidos, con una envoltente que  
consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas aca-  
badas son barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de  
las grageas: 160 mg.

Ejemplo IX: Supositorios con 200 mg de 2,8-dime-  
til-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopira-  
no-3,2-c/-piridina.

Un supositorio contiene:

2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-  
(1OH)-1-benzopirano-3,2-c/-piridina 200,0 mg

Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol  
W 45, marca comercial registrada) 1550,0 mg

20 1750,0 mg

Procedimiento de preparación. La sustancia acti-  
va finamente pulverizada es introducida con ayuda de un ho-  
mogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fun-  
dida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada a 37°C en --  
25 moldes ligeramente enfriados de forma previa. Peso de los  
supositorios: 1,75 g.

Ejemplo X: Zumo o jarabe con 75 mg de 2,8-dime-  
til-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopira-  
no-3,2-c/-piridina, por 5 ml.

30 100 ml ( = 115 g) contienen:



|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
|   | 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro<br>-(1OH)-1-benzopirano- <u>3,2-c</u> -piridina | 1,5 g           |
|   | Acido tartárico   | 1,0 g           |
|   | Acido benzoico  | 02, g           |
|   | Poli(vinilpirrolidona)  | 2,0 g           |
| 5 | Glicerina   | 10,0 g          |
|   | Sorbita   | 30,0 g          |
|   | Amarillo comestible   | 0,002 g         |
|   | Aroma de naranja  | 0,1 g           |
|   | Agua destilada  | <u>70,198 g</u> |
|   |   | 115,0 g         |

10

Procedimiento de preparación. En el agua destilada, calentada hasta 70°C, se disuelven sucesivamente ácido benzoico, ácido tartárico, la sustancia activa, el colorante, la poli(vinilpirrolidona) y la sorbita. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade glicerina, así como el aroma de naranja.

15

5 ml de jarabe contienen 75 mg de 2,8-dimetil-4a-hidroxi-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-(1OH)-1-benzopirano-3,2-c-piridina.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 21 de Junio de 1.967, bajo el número T 34142 IVd/12 p (parcial) se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial

25

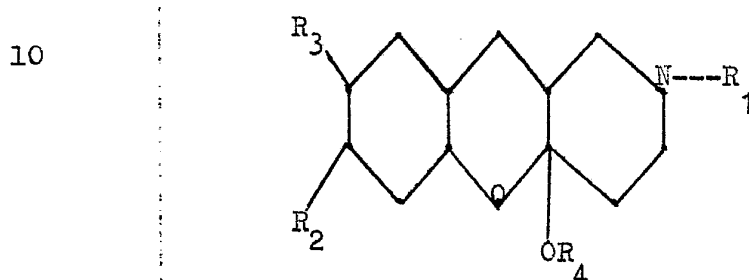
30



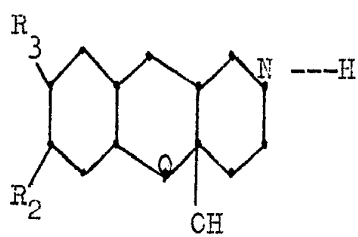
- N O T A -

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1CH)-1-benzopirano[3,2,c]-piridinas de la fórmula general:



- 15 en la que el radical  $R_1$  significa un radical alquenoilo, alquinilo, alcoholo, ciclopropilalcoholo, aralcoholo inferior de cadena recta o ramificada, o un radical acilo inferior alifático o aralifático;  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o distintos entre ellos, significan átomos de hidrógeno o de halógeno, radicales alcoholo o alcoxi inferior; y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar, según métodos conocidos, un compuesto de la fórmula general:
- 20



IV,

5

en la que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados inicialmente, con un compuesto de la fórmula  $R_1X$ , en la que  $R_1$  posee los significados antes indicados, y X significa el radical de un éster susceptible de reaccionar o un radical aciloxi, siempre que  $R_1$  represente un radical acilo, o se transforma a un compuesto de la fórmula general IV, por alcoholación a temperaturas de aproximadamente  $100^{\circ}C$  y eventualmente bajo presión elevada, en un compuesto de la fórmula general I, en la que los radicales  $R_1$  y  $R_4$  significan grupos alcohol inferior y/o eventualmente se alcohola un compuesto obtenido de la fórmula general I, en que el radical  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, según métodos de por si conocidos, a temperaturas de aproximadamente  $100^{\circ}C$ . y eventualmente a presión elevada.

10

15

20

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

3.- Procedimiento según la reiv. 1, para la preparación de compuestos en los que  $R_1$  y  $R_4$  significan el mismo radical alcohol, caracterizado porque la reacción se realiza con un exceso de un compuesto de la fórmula  $R_1X$ , en que  $R_1$  significa un radical alcohol, a temperaturas por encima de  $100^{\circ}C$ , convenientemente bajo pre-

30



si6n elevada.

4.- Procedimiento para la preparaci6n de nuevas  
1,2,3,4,4a,10a-hexahidro(1OH)-1-benzopirano- $\sqrt{3}$ ,2-c7-piri-  
dinas.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 2 AGO 1968

P.A.

*Alberto de...*

29-7-68/RTA.-