

434242

-6 MAR. 1975

P.- 59.621

3.01.2 OA/

6719-895

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. Cl. C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION

A nombre de AKZO N. V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI
VADOS PIPERIDINICOS TETRACICLICOS"

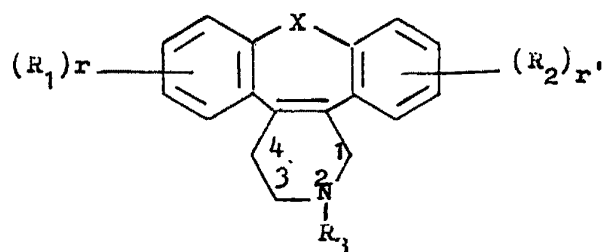
(Clase Internacional C07D, A61K)

20.2.75

- 1 -

La invención se refiere a nuevos derivados de piperidino tetracíclicos, biológicamente activos, a procedimientos para preparar estos compuestos y a preparaciones farmacéuticas que contienen estos nuevos compuestos tetracíclicos como constituyente activo.

Se encontró que los compuestos de la fórmula general:



I

así como las sales y óxidos de nitrógeno (del N en posición 2) farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R_1 y R_2 representan hidroxilo, halógeno, alcoholo (1 a 6 C), alcoxi (1 a 6 C), tioalcoholo (1 a 6 C) o trifluorometilo, R_3 representa hidrógeno, alcoholo (1 a 6 C) o aralcoholo (7 a 10 C), r y r' representan los números 0, 1 ó 2, X representa oxígeno, azufre, el grupo NR_4 o metileno y R_4 representa hidrógeno o alcoholo (1 a 4 C), tienen propiedades biológicas muy valiosas. Mas particularmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I poseen actividad anti-depresiva y son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de individuos que sufren depresiones.

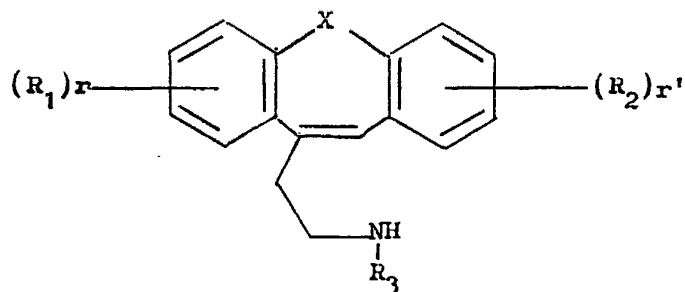
Se conocen compuestos que difieren de los presentes compuestos de acuerdo con la invención, en que poseen un anillo pirrolidino en lugar de un anillo piperidino. Estos derivados de pirrolidino conocidos inhiben la actividad del sistema nervioso central. Basándose en diversos ensayos biológicos, se sacó la conclusión de que estos nuevos derivados de pirrolidino conocidos son particularmente útiles en el tratamiento de estados de stress y de agitación, en otras palabras, que los compuestos se pueden utilizar como sedantes o tranquilizantes.

Sorprendentemente, se encontró que junto a las propiedades moderadamente sedantes, los presentes compuestos muestran un pronunciado efecto antagonista en el ensayo de antagonismo frente a la reserpina y en el ensayo de inversión de la reserpina, que es característico de la actividad antidepresiva, mientras que con los derivados de pirrolidino conocidos muestran un potente efecto facilitador en estos ensayos. Esta combinación de propiedades antidepresivas y sedantes hace que los presentes compuestos sean particularmente útiles para el tratamiento de pacientes deprimidos con tendencias suicidas.

Además, los compuestos de la presente invención muestran una resorción mejorada en relación con los compuestos de pirrolidino conocidos, debido a lo cual bastarán dosis más bajas administradas por vía oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por cualquier método utilizado comúnmente para la preparación de este tipo de compuestos.

Una síntesis muy conveniente para la preparación de los presentes compuestos I consiste en una condensación de un compuesto de la fórmula general II



15 o una sal del mismo, en la que X, R₁, R₂, R₃, r y r' tienen el significado mencionado anteriormente, con formaldehído o con paraformaldehído, en un disolvente adecuado. Esta reacción se realiza preferiblemente, a la temperatura de ebullición del disolvente, pero también se puede utilizar una temperatura de reacción más baja.

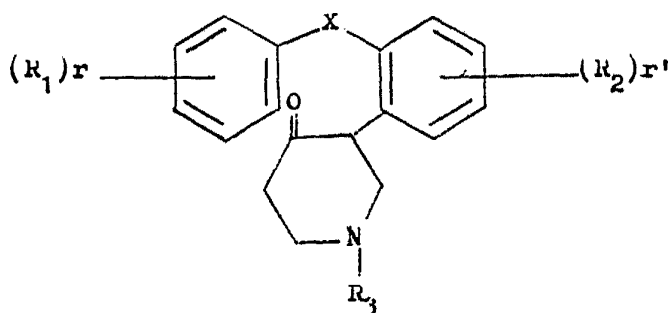
20 Esta reacción de condensación puede ser favorecida adicionalmente, mediante la adición de un catalizador adecuado, preferiblemente ácidos, tales como ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc., pudiéndose utilizar el ácido simultáneamente como disolvente.

25

20.2.75

Las sustancias de partida II son compuestos conocidos.

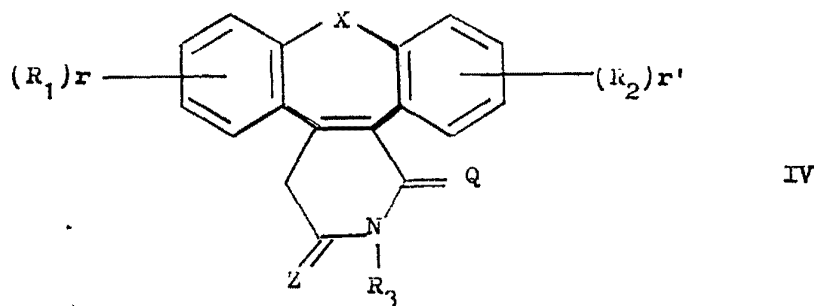
Otro método de preparar los presentes compuestos consiste en una ciclización de un compuesto de partida de la fórmula general III:



o una sal del mismo, en la que R_1 , R_2 , R_3 , X , r y r' tienen el significado anteriormente mencionado. Esta ciclización se realiza a una temperatura más alta, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Como se ha descrito en el caso de la síntesis primeramente mencionada, esta ciclización se favorece también, añadiendo un catalizador para estimular la deshidratación durante la ciclización. Los catalizadores que se utilizan, comúnmente, a este respecto, son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido paratoluensulfónico, óxido fosfórico, oxiclорuro de fósforo, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño, cloruro de zinc, etc.

Las sustancias de partida de la fórmula general III son compuestos nuevos, que pueden prepararse por cualquier método comúnmente utilizado para este tipo de compuestos, por ejemplo, de la manera que se indica en el diagrama de elaboración adjunto. Por lo demás, no es necesario en absoluto aislar la sustancia de partida III. Como se puede ver en el diagrama de elaboración, el compuesto III A puede ser convertido también, directamente, en un compuesto de acuerdo con la invención, sin aislar el compuesto intermedio III.

Otra síntesis de los presentes compuestos consiste en la reducción de uno o más grupos oxo de un compuesto de la fórmula general IV



en la que X, R₁, R₂, R₃, r y r' tienen el significado mencionado anteriormente y Z y Q representan hidrógeno (H en posición 2) u oxígeno, entendiéndose que, por lo menos uno de los sustituyentes Z y Q, es oxígeno, para obtener el correspondiente grupo -CH₂. Esta reacción se efectúa por un

método utilizado comúnmente para este tipo de compuestos.

Son agentes reductores adecuados a este respecto, por ejemplo, el hidruro de di-isobutilaluminio, el borohidruro de litio, el trimetoxiborohidruro de sodio y, preferiblemente, el diborano o el hidruro de aluminio y litio.

Las sustancias de partida IV, son compuestos nuevos. Se pueden preparar por un método utilizado comúnmente para este tipo de compuestos, por ejemplo, de la manera que se indica en el diagrama de elaboración adjunto.

Son los productos intermedios preferidos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

El grupo alcoholilo mencionado en la definición de R_1 , R_2 y R_3 , significa un grupo alcoholilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo o neopentilo. La misma definición se mantiene para el grupo alcoholilo del grupo alcoxi y tioalcoholilo en R_1 y R_2 .

El grupo aralcoholilo como se quiere significar en la definición de R_3 es, preferiblemente, un grupo fenilalcoholilo con 7 a 10 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo o 1-metil-feniletilo.

Por sales de los compuestos de la fórmula general I se entienden las sales de adición de ácido y las sales de amonio cuaternario.

Las sales de adición de ácido de acuerdo con la invención se preparan de la manera usual, haciendo reaccionar la base libre I con un ácido farmacéuticamente aceptable. Son ácidos adecuados a este respecto: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido propionico, el ácido glicólico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido ascórbico, el ácido salicílico o el ácido benzoico.

Los compuestos de amonio cuaternario, particularmente los compuestos de alcohol inferior (1-4 C) - amonio cuaternario, se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general I con un halogenuro de alcohol, por ejemplo, yoduro de metilo o bromuro de metilo.

Los óxidos de nitrógeno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I se obtienen por oxidación de la base libre I, con peróxido de hidrógeno o con un perácido.

Como es natural, es posible introducir o modificar los sustituyentes R_1 y/o R_2 también después de las reacciones de condensación anteriormente mencionadas.

Por lo tanto, un grupo hidroxilo presente puede ser convertido en un grupo alcoxi, un grupo amino en un halógeno, un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, etc. Sin embargo, preferiblemente estos sustituyentes (R_1 , R_2) es-

tán ya presentes en los productos de partida II, III ó IV.

Aunque el sustituyente deseado en el átomo de nitrógeno de la posición 2 de la molécula 1 está ya presente, preferiblemente, en los productos de partida II, III ó IV, este sustituyente (R_3 es distinto de hidrógeno) puede ser introducido muy bien después de las reacciones de condensación anteriormente mencionadas.

Así pues, las aminas no sustituidas de la fórmula general I ($R_3 = H$) se pueden alcoholar de la manera usual, por ejemplo, por reacción con un halogenuro de alcohol o con un halogenuro de aralcoholo. Sin embargo, dicha alcoholación se realiza, preferiblemente, por acilación del átomo de nitrógeno en cuestión, por ejemplo, con un cloruro de ácido o con un anhídrido de ácido y, después de ello, por reducción del grupo ceto del derivado N-acilo obtenido. Preferiblemente, se introduce un grupo metilo en el átomo de nitrógeno ($R_3 = CH_3$) por medio del procedimiento de Eschweiler-Clarke (calentamiento con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico) o por reacción con formaldehído y cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

Las aminas sustituidas de la fórmula I ($R_3 \neq H$) pueden ser convertidas, además, en la correspondiente amina no sustituida de la fórmula I ($R_3 = H$). Un método muy conveniente a este efecto, consiste en la reacción de la amina

I sustituida por alcoholilo o por aralcoholilo con un éster de ácido clorofórmico, seguida por hidrólisis del compuesto obtenido.

5 Los compuestos antidepresivos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por vía rectal, así como por vía parenteral, preferiblemente, en una dosis diaria de desde 0,01 a 10 mg por kg de peso del cuerpo.

10 Juntamente con sustancias auxiliares adecuadas, los compuestos I pueden ser comprimidos en unidades de dosis sólidas, tales como píldoras, tabletas, supositorios o tabletas recubiertas. También pueden ser elaborados en forma de cápsulas de la manera usual. Con la ayuda de líquidos adecuados, los compuestos I pueden ser aplicados como preparaciones inyectables, en forma de soluciones, emul-
15 siones o suspensiones (estériles).

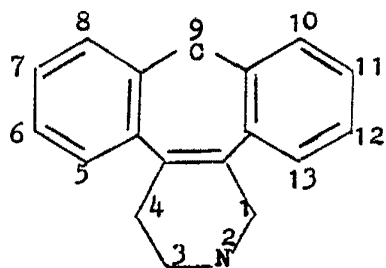
Son compuestos preferidos de acuerdo con la invención, los compuestos en los que (tanto en combinación como sin combinar) : X representa oxígeno, el grupo >NCH_3 representa metileno; R_3 representa metilo; r y r' representan los números 0 ó 1, y R_1 y/o R_2 representan metilo, preferiblemente en la posición 6 y/o 12 de la molécula.

20

En los ejemplos se han utilizado la nomenclatura y numeración siguientes:

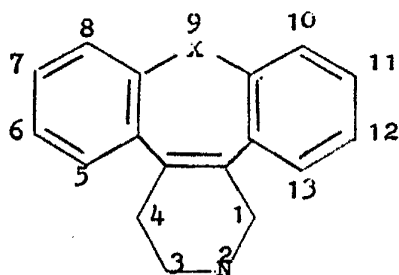
25

20.2.75



1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo-
- $\overline{[a,e]}$ -piridin $\overline{[3,4-c]}$ -ciclohepta
trieno

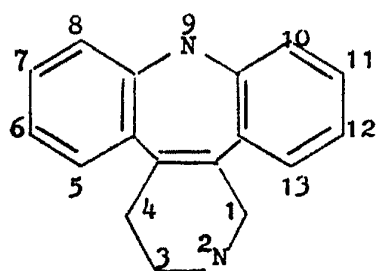
5



X = O ó S

1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo $\overline{[b,f]}$ -
-piridin $\overline{[3,4-d]}$ -oxepina o viepina.

10



1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo-
- $\overline{[b,f]}$ -piridin $\overline{[3,4-d]}$ -azepina.

Ejemplo I

Preparación de maleato de 2-(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
-9H-dibenzo- $\overline{[a,e]}$ -piridin $\overline{[3,4-c]}$ -cicloheptatrieno

20

23,5 g de 3-(2-bencil-fenil)-5-carbetoxi-1-me
til-piperidona-4 se añaden a 425 ml de ácido clorhídrico
5 N. La mezcla se pone a reflujo durante 2 horas. Después
de enfriar la mezcla de reacción, se vierte sobre hielo,
después de lo cual se alcaliniza la mezcla con una solución

25

20.2.75

concentrada de hidróxido sódico. La mezcla se extrae con benceno y el extracto en benceno se lava, seguidamente, con agua. La solución en benceno se extrae con ácido clorhídrico 2 N. El extracto en ácido clorhídrico se alcaliniza, seguidamente, con una solución de hidróxido sódico. La extracción con éter y el lavado, secado y evaporación del extracto etéreo, proporciona 13,6 g de una mezcla de 3-(2-bencil-fenil)-1-metil-piperidona-4 y 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno.

10 Esta mezcla se añade a 100 g de ácido polifosfórico y, mientras se agita, se calienta a 100°C durante una hora.

La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se alcaliniza. La extracción con éter y el lavado del extracto con agua, el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la evaporación, proporcionan 9,6 g de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno. El color parduzco se elimina por lavado con éter.

20 La sal del ácido maleico se obtiene por tratamiento de la base libre obtenida con una solución alcohólica de ácido maleico. Rendimiento: 9,8 g del maleato; punto de fusión 160-162°C.

25 Un tratamiento con peróxido de hidrógeno de la base libre obtenida, proporciona el correspondiente óxido de nitrógeno y, con yoduro de metilo, el correspondiente

yodometilato (punto de fusión: 245-250°C).

Ejemplo II

5 2(N)-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno.

De la misma manera que se describe en el Ejemplo 1, se convierten 28 g de 3-(2-(p-metoxibencil)-fenil)-5-carboetoxi-1-metil-piperidona-4 en 13,5 g de 2(N)-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno, obtenido como un aceite de color amarillo claro; Rf en metanol = 0,4 (sobre SiO₂):

Ejemplo III

15 Maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-oxepina

25 g de 3-(2-fenoxi-fenil)-5-carbetoxi-1-metil-piperidona-4 se añaden a 500 ml de ácido clorhídrico 4 N, después de lo cual la mezcla se pone a reflujo durante 3 horas. A continuación, se extrae la mezcla de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1, obteniendo una mezcla del producto final y del producto de partida 5-descarboxi. Esta mezcla se calienta a 95-100°C durante 1,5 horas, en 130 g de ácido polifosfórico, mientras se agita. El producto final se aísla de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 11,5 g del maleato; punto de fusión:

136-140°C.

Ejemplo IV

De una manera similar a como se describe en el
5 Ejemplo III, se preparan:

El maleato de 2(N), 12-dimetil-1,2,3,4-tetrahi
dro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-oxepina, punto de fusión:
156-160°C.;

Fumarato de 2(N)-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahi
10 dro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-oxepina, punto de fusión:
200-203°C.

Ejemplo V

Maleato de 2N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin-
15 [3,4-d]-tiepina.

2,5 g de 3-(2-feniltio-fenil)-1-metil-piperido
na-4 se añaden a 30 g de ácido polifosfórico, después de
lo cual se calienta la mezcla durante una hora a unos 100°C.
Seguidamente, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo,
20 y se alcaliniza con hidróxido sódico concentrado. La ex-
tracción de la mezcla con éter y el lavado del extracto en
éter con agua, el secado sobre sulfato magnésico y la eva-
poración, proporcionan 1,6 g de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahi
dro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina (aceite).

25 El producto oleoso se trata, seguidamente, con

solución alcohólica de ácido maleico, proporcionando la sal maleato en forma cristalina. Punto de fusión: 159-161°C.

De una manera correspondiente se preparan:

- 5 Maleato de 2(N), 9(N')-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo
[b,f]-piridin[3,4-d]-azepina;
- Maleato de 2(N),6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-
-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno y la sal del ácido clorhídrico;
- 10 2(N)-metil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno;
- 2(N)-propil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-
-cicloheptatrieno;
- 2(N)-feniletil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno;
- 15 2(N)-bencil-9(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-azepina;
- 1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno;
- 9(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-
-azepina;
- 20 2(N)-metil-12-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina.

Ejemplo VI

25 Maleato de 2(N),6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-

-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno

18 g de 3-metil-5-metilaminoetil-dibenzo[a,e]-
-cicloheptatrieno se añaden a una mezcla de 360 ml de áci-
do clorhídrico 2 N y 40 ml de etanol, a los que se han aña-
5 dido 35 ml de una solución de formaldehído al 40% en agua.
La mezcla se pone a reflujo durante 3 horas. Seguidamente,
se evapora el alcohol a vacío y el líquido que queda se al-
caliniza. Después de una extracción de la mezcla de reac-
ción con una mezcla de éter-benceno (1:1) y de lavado del
10 extracto con agua, secado sobre sulfato de magnesio anhidro
y evaporación, se obtienen 16,5 g de producto crudo. Con
una solución alcohólica de ácido maleico, el producto cru-
do obtenido se convierte en 14,8 g del maleato.
Punto de fusión 177 a 178°C.

15

Ejemplo VII

De una manera correspondiente a como se descri-
be en el Ejemplo 6, se preparan los siguientes compuestos,
entendiéndose que cuando se preparan los compuestos con
20 X = O, S o NR₄, la mezcla de reacción se pone a reflujo du-
rante 10 horas y el producto final (base libre) se purifi-
ca por medio de cromatografía en columna.

2(N)-metil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piri-
din[3,4-c]-cicloheptatrieno;

25

Fumarato de 2(N)-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo-

20.2.75

-[b,f]-piridin[3,4-d]-oxepina;

Maleato de 2(N),12-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-
-piridin[3,4-d]-oxepina;

9(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-
5 -azepina;

Maleato de 2(N),9(N)-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-
-piridin[3,4-d]-azepina;

2(N)-bencil, 9(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-pi
ridin[3,4-d]-azepina;

10 2(N)-propil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-
-cicloheptatrieno;

Maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piri
din[3,4-d]-tiepina;

15 Maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piri
din[3,4-d]-oxepina;

2(N)-6,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin
[3,4-d]-oxepina.

Ejemplo VIII

20 Preparación de maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-di
benzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina.

10 g de 2(N)-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-di
benzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina se añaden a una suspensión
de 20 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahi
drofurano. La mezcla se pone a reflujo durante una hora,

25

20.2.75

mientras se agita. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, después de lo cual se añaden, gota a gota, 40 ml de agua. A continuación, se agita la mezcla durante otra hora a la temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se evapora a vacío y el residuo obtenido, se purifica por cromatografía en columna. El residuo purificado se trata con una solución alcohólica de ácido maleico, proporcionando 7,2 g de maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina. Punto de fusión: 161 a 162°C.

10

Ejemplo IX

De la misma manera que se describe en el Ejemplo VIII, se preparan:

Maleato de 2(N),6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-cicloheptatrieno, a partir del correspondiente compuesto 3-oxo;

15

Maleato de 2(N),9(N)-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-azepina, a partir del correspondiente compuesto 1-oxo y 3-oxo;

20

Fumarato de 2(N)-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-oxepina, a partir del correspondiente compuesto 3-oxo;

2(N)-metil-12-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-tiepina, a partir del correspondiente compuesto 3-oxo;

25

20.2.75

2(N)-propil-1,2,3,4-tetrahidro-9H-dibenzo[a,e]-piridin[3,4-c]-
-cicloheptatrieno, a partir del correspondiente compuesto
3-oxo;

5

9(N)-metil-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piridin[3,4-d]-
-azepina, a partir del correspondiente compuesto 1-oxo;

2(N)-metil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo[b,f]-piri
din[3,4-d]-oxepina, a partir del compuesto 3-oxo.

10

15

20

25

20.2.75

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda, el día 31 de Enero de 1.974, bajo el Nº 74.01324, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

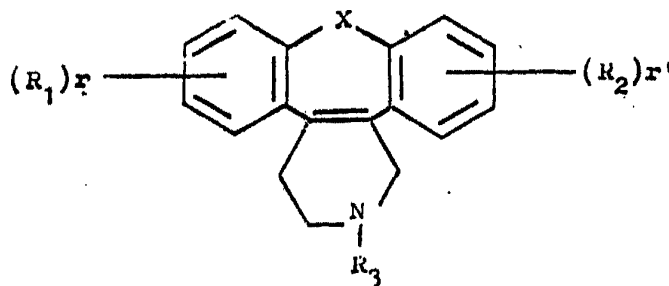
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos tetracíclicos de la fórmula general:

20

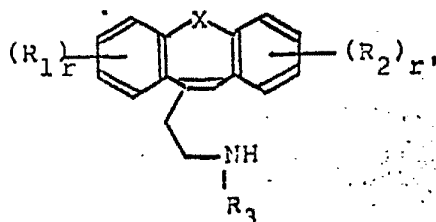


25

o una sal u óxido de nitrógeno (N en posición 2) de los mis-

mos, en la que R_1 y R_2 representan hidroxilo, halógeno, alcohilo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcohilitio (1-6 C) o trifluorometilo, R_3 representa hidrógeno, alcohilo (1-6 C) o aralcohilo (7-10 C), X representa oxígeno, azufre, el grupo

5 NR_4 ó metileno (CH_2), R_4 representa hidrógeno o alcohilo (1-4 C), y r y r' representan los números 0, 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula II:



o una sal del mismo, en donde R_1 , R_2 , R_3 , X, r y r' tienen los significados asignados anteriormente, se condensa con

15 formaldehído o paraformaldehído, después de lo cual un compuesto en el que R_3 es hidrógeno puede (ar)alcoholarse o un compuesto en el que R_3 es alcohilo o aralcohilo puede des-

-(ar)alcoholarse para obtener el compuesto correspondiente en el que R_3 es (ar)alcohilo o hidrógeno, respectivamente,

20 y/o el compuesto así obtenido puede convertirse en una sal u óxido de nitrógeno del mismo.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS PIPERIDINICOS TETRACICLICOS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25

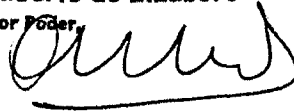
Esta memoria consta de veintitres hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2. OCT. 1976

P.A.

5

Alberto de Elzaburu
Por Poder



16.10.76
ACh.