

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE PATENTES INDUSTRIALES



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	446.093		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16-3-76		

PATENTE DE INVENCION.

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		1778/74	8 de febrero de 1974		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDINA.	

71	SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, SUIZA.	

72	INVENTOR (ES)
Dr. Karl Schenker y Dr. Raymond Bernasconi.	

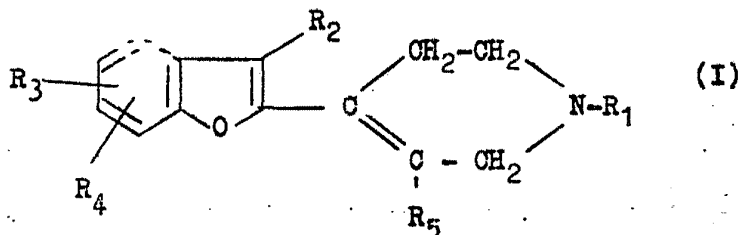
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de tetrahidropiridina con valiosas propiedades farmacológicas.

Los nuevos derivados de tetrahidropiridina obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general

I



en la que R₁ significa, un resto hidrocarburo alifático con 1 - 12 ó un resto hidrocarburo cicloalifático con 3 - 12 átomos de carbono, cuyos restos pueden estar interrumpidos por oxígeno, ó un resto fenil-(alquilo inferior), en cuyo anillo bencénico como mínimo tres átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por sustituyentes del grupo compuesto de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior, del grupo metilendioxi y del grupo trifluormetilo, o un resto cinamilo, en caso dado correspondientemente sustituido en el anillo bencénico, pero que no puede ser un grupo metilo en el caso de que R₂, R₃, R₄ y R₅ significan en cada caso hidrógeno, R₂ significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R₃ y R₄, independientes entre si significan hidrógeno, grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, ó grupos bencilo, y R₃ también puede significar un grupo trifluormetilo, ó alqu-1-enilo inferior, un grupo 1-cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono, ó R₃ y R₄ juntos el resto trimetileno o tetrametileno ó, correspondientemente un ani-

llo bencénico condensado, el resto 1,3-butadienileno, R_5 significa hidrógeno o un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono.

5 Asimismo son objeto de la invención la obtención de las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición farmacéuticamente compatibles de los compuestos de fórmula general I con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 En los compuestos de fórmula general I significa R_1 como resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, en caso dado sustituido según la definición o interrumpido por oxígeno, por ejemplo, un grupo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, 1-metilhexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, alilo, crotilo, 2-metilalilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 15 ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 2-norbornanilmetilo, biciclo[2,2,2]oct-2-ilmetilo, 1-adamantilmetilo, 3-ciclohexen-1-ilmetilo, 2-norbornen-5-ilmetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxi-20 etilo, 2,3-dimetoxipropilo, 3,3-dietoxipropilo, 2-(2-etoxi-etoxi)-etilo, 2-ciclohexiloxietilo, 2-(1-adamantiloxi)-etilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo ó 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etilo, o en caso dado un grupo metilo. Como grupo fenil-(alquilo inferior) 25 sustituido según la definición es R_1 preferentemente uno de estos con 1 - 3 átomos de carbono en la cadena alquilo inferior. Los grupos alquilo y alcoxi como sustituyentes de los restos fenilo contienen 1 - 7, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono y son, en primer lugar, grupos metilo o bien metoxi. 30 Como ejemplos de restos fenilo-(alquilo inferior) y cin-

amilo, en caso dado sustituidos según la definición, sean mencionados el grupo bencilo, el grupo p-fluor-, o-, m- ó p-cloro-, p-bromo-, 3,4-dicloro-, p-metil-, p-isopropil-, o- ó p-metoxi-, p-etoxi-, p-isopropoxi-, 3,4-dimetoxi-, 3,4,5-trimetoxi-, 3,4-metilendioxi- y p-trifluormetilbencílico, así como el grupo fenetilo, α -metilfenetilo, 2-fenilpropilo, ó cinamilo, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, análogo a los grupos bencilo antes mencionados.

El grupo alquilo inferior R_2 es especialmente uno con 1 - 4 átomos de carbono y, ante todo, el grupo metilo.

El sustituyente R_3 es, como halógeno, fluor, bromo y, especialmente cloro, como grupo alquilo inferior o alcoxi inferior uno con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono por ejemplo, un grupo etilo, isopropilo, terc.butilo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o isobutoxi, ante todo, sin embargo, un grupo metilo o metoxi. Como grupo alqu-1-enilo inferior contiene R_3 preferentemente 1 - 5 ó bien 2 - 5 átomos de carbono y es, por ejemplo, el grupo vinilo, prop-1-enilo, isopropenilo, but-1-enilo, 1-metilprop-1-enilo ó 1-etilprop-1-enilo. Como grupo cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo con 5-8 átomos de carbono R_3 es, por ejemplo, el grupo ciclohept-1-enilo, ciclooct-1-enilo, cicloheptilo ó ciclooctilo, preferentemente, sin embargo, el grupo ciclopent-1-enilo ó ciclopentilo y, ante todo, el grupo ciclohexil-1-enilo ó ciclohexilo.

Como átomos de halógeno o grupos de alquilo o alcoxi inferior R_4 entran en consideración, por ejemplo, los restos mencionados más arriba como correspondientes sustituyentes de R_3 .

Un resto trimetileno ó tetrametileno R_3+R_4 está preferentemente en la posición 5,6, mientras un núcleo bencénico

condensado R_3+R_4 se puede encontrar en la posición 5,6 ó 6,7, especialmente, sin embargo, en la posición 4,5.

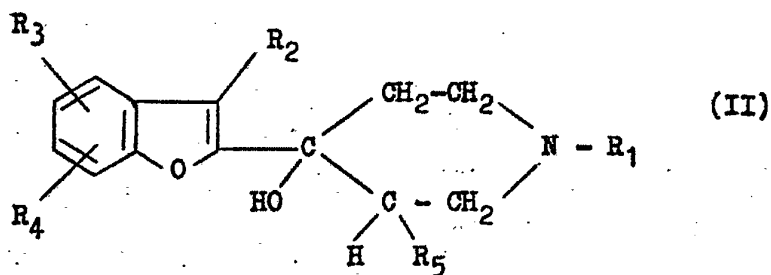
R_5 es, como grupo alquilo inferior, por ejemplo un grupo etilo, propilo ó n-butilo, ó, especialmente, un grupo metilo.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Inhiben en la rata y en otros animales de ensayo, después de administración oral y subcutánea en un margen de dosificación de 2 a 100 mg/kg, la monoaminoxidasis, especialmente en forma selectiva su forma A, tal y como se desprende de los resultados de la determinación isotópica de la actividad enzimática. Al mismo tiempo inhiben en la rata, en aplicación oral o subcutánea de 2 a 100 mg/kg, la recepción de noradrenalina en el corazón e inhiben también la recepción de serotonina en las sinaptosomas del cerebro central de ratas. Además inhiben la recepción de serotonina en las plaquitas de sangre humana in vitro en dependencia de la concentración. Además, en administración intraperitoneal a ratas en dosis de 2 a 40 mg/kg antagonizan el efecto de la tetrabenazina. Junto con un índice terapéutico favorable caracterizan las propiedades arriba mencionadas los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente compatibles con sales, inorgánicas y orgánicas, como antidepresivos que se pueden administrar, por ejemplo, oral o parenteralmente, para el tratamiento de las depresiones del ánimo.

De especial importancia son los compuestos de fórmula general I que como R_2 contienen hidrógeno, como R_3 contienen hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un gru

5 po alquilo inferior o alcoxi inferior, el grupo trifluormeti-
lo o un grupo cicloalqu-1-enilo, ó cicloalquilo, en cada ca-
so con 5 - 8 átomos de carbono, preferentemente en la posi-
ción 5, y como R₄ contiene hidrógeno ó un grupo alquilo infe-
rior, este último preferentemente junto con un grupo alquilo
R₃ en la posición 6, ó como R₃+R₄ contienen un anillo bencé-
nico condensado en la posición 4,5, o un resto trimetileno
en la posición 5,6, como R₅ contienen hidrógeno ó un grupo
metilo, y como R₁ contienen uno de los restos definidos bajo
10 la fórmula I. Especialmente importantes son los compuestos
con hidrógeno como R₂, hidrógeno, cloro, bromo, el grupo me-
tilo o metoxi como R₃, preferentemente en la posición 5, hi-
drógeno ó, ante todo junto con un grupo metilo R₃, el grupo
metilo como R₄, hidrógeno como R₅, y uno de los restos defi-
nidos bajo la fórmula I como R₁. Dentro de los grupos ante-
riormente mencionados son especialmente importantes los com-
puestos de fórmula general I que como R₁ llevan un grupo al-
quilo con 4 átomos de carbono como máximo, ante todo el gru-
po metilo, además el grupo alilo, y, ante todo, el grupo ci-
clopropilmetilo, debiéndose tener en consideración las condi-
20 ciones indicadas para la presencia de un grupo metilo R₁.

Los nuevos derivados de tetrahidropiridina de fórmu-
la general I y sus sales de adición de ácido se obtienen,
según la presente invención, si en forma en si conocida de
25 un compuesto de fórmula general II

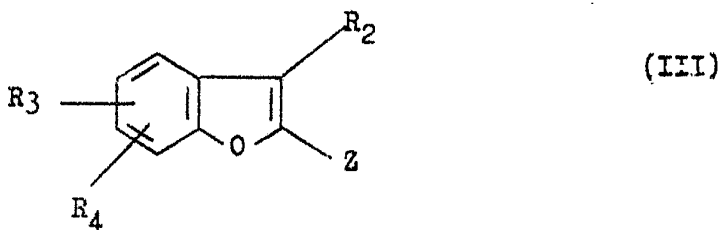


30

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se disocia agua, y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

5 Las disociaciones de agua se efectúan en forma en si conocida por calentamiento de los compuestos de fórmula general II, ventajosamente bajo separación del agua formada y preferentemente en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, de ácido sulfúrico, que se emplea concentrado, pero en
10 cantidades reducidas, ó de ácido p-toluenosulfónico. La disociación de agua se puede realizar también por calentamiento en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un disolvente no miscible con agua, tal como benceno, tolueno ó xileno y ventajosamente bajo separación del agua.

15 Los productos de partida de fórmula II se obtienen especialmente por reacción de los compuestos de fórmula general III



20 donde Z significa un ión de metal alcalino o resto de haluro de magnesio y R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados
25 bajo la fórmula I, con 4-piperidonas y 3-alkil-4-piperidinas sustituidas conforme a la definición de R_1 , de las cuales algunas son conocidas y otras se pueden obtener en forma análoga a la de los compuestos conocidos.

30 Los compuestos de fórmula general III se obtienen, a su vez, de los correspondientes compuestos sustituidos en la

posición 2 por halógeno o, especialmente, de los correspondientes compuestos insustituídos en la posición 2, de los cuales ya son varios conocidos, con compuestos de metal alcalino, tal como butillitio, in situ, es decir, en un medio que sirva también para la ulterior reacción con 4-piperidonas-1-sustituídas ó 3-alkuil-4-piperidonas.

Los compuestos de fórmula general I obtenidos según el procedimiento de la presente invención se pueden transformar en caso deseado en la forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula general I en un disolvente orgánico se mezcla con el ácido deseado como componente de sal. Preferentemente se escogerán para la reacción disolventes orgánicos en los cuales sea de difícil solubilidad la sal que se forma para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, acetato de etilo, metanol, éter, acetona, metiletilcetona, acetona-éter, acetona-etanol, metanol-éter ó etanol-éter.

Para su empleo como medicamentos en lugar de las bases libres se pueden emplear las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales con aquellos ácidos cuyos aniones, en la dosificación que entra en consideración, no sean tóxicos. Además es ventajoso que las sales a emplear como medicamentos, sean bien cristalizables y no sean o solo reducidamente higroscópicas. Para la formación de sal con los compuestos de fórmula general I se pueden emplear, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, áci-

do maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico y ácido embónico.

5 Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos). Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar en
10 base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15 Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas
20 solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico ó ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los
25 dos antípodas.

Las nuevas sustancias activas se administran por vía peroral, rectal o parenteral. La dosificación depende de la forma de aplicación, las especies, la edad y del estado individual.
30 Las dosis diarias de las bases libres, de sus 5-óxi

dos o de sales farmacéuticamente compatibles de las bases libres oscilan entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas de dosificación adecuadas, tales como gráneas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen ven-
5 tajosamente 5 - 100 mg de la sustancia activa de la presente invención.

El ejemplo a continuación explica la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I y de productos intermedios hasta ahora no descritos, sin por ello limitar
10 en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo

7,0 g de 4-(2-benzofuranil)-1,3-dimetil-4-piperidinol se hierven en 100 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido clorhídrico durante 10 horas bajo reflujo. La so-
15 lución se enfría y se extrae tres veces, cada una con 200 cc de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan con lejía sódica 2-n, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. La 4-(2-benzofuranil)-1,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropi-
20 ridina se transforma en el hidrocloreuro con una solución de hidrógeno clorado en acetato de etilo. Este último funde después de recristalizar en acetato de etilo a 242-244°C.

En forma análoga se obtienen:

De 7,0 g de 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-4-
25 -piperidinol la 1-metil-4-(5-metil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 102° (en diisopropiléter) y su hidrocloreuro del p.f. 243°.

De 7,4 g de 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-
30 -4-piperidinol la 1-metil-4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 124-126° (en ciclohexano) y

su hidrocioruro del p.f. 231-233°.

De 7,4 g de 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-4-piperidinol la 1-metil-4-(5,7-dimetil-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 99-102° y su hidrocioruro del p.f. 250-252°.

De 8,2 g 1-metil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-4-piperidinol la 1-metil-4-(5,6-trimetilen-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin y su hidrocioruro del p.f. 263°.

De 7,7 g de 1-metil-2-(5-cloro-2-benzofuranil)-4-piperidinol la 1-metil-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-1,2,3,5-tetrahidropiridina del p.f. 108-118° (en hexano) y su hidrocioruro del p.f. 266°.

De 7,5 g de 1-metil-2-(5-metoxi-2-benzofuranil)-4-piperidinol la 1-metil-2-(5-metoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 99-101° (en ciclohexano) y su hidrocioruro del p.f. 238°.

De 8,4 g de 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-4-piperidinol la 1-metil-4-(5,6-dimetoxi-2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 139-141° y de ésta su hidrocioruro del p.f. 234 - 236°, y

de 9,25 g de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-4-piperidinol de 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina del p.f. 138° (en dietiléter) y de ésta su hidrocioruro del p.f. 237-238° (en acetona-isopropanol).

Con excepción del producto mencionado en último lugar todos los hidrocioruros se recristalizaron en acetato de etilo.

Los productos de partida se obtienen como sigue:

A una solución de 11,8 g de benzofurano en 100 cc de dietiléter se gotean a una temperatura de reacción de -5°

50 cc de una solución bipolar de n-butillitio en hexano en el
plazo de 30 minutos. Seguidamente se agita la solución aún
durante una hora a 0°. Se gotea entonces una solución de
12,7 g de 1,3-dimetil-4-piperidona en 50 cc de dietiléter en
5 el plazo de 15 minutos. La temperatura de reacción se mantie
ne en 0° mediante enfriamiento desde el exterior. La solu-
ción de reacción se sigue agitando durante 15 horas a tempera
tura ambiente. Se vierte entonces, bajo agitación, en 200 g
de hielo y la fase acuosa se extrae tres veces, cada una con
10 500 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos
se secan sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El re-
siduo se disuelve en 500 cc de ácido clorhídrico 2-n y la so-
lución ácida se lava con éter. Seguidamente se ajusta la so-
lución acuosa mediante adición de lejía sódica al 10 % a un
15 pH de 12 y se extrae con 1 litro de cloroformo. La solución
clorofórmica se seca con sulfato sódico, se separa por suc-
ción y se evapora, obteniéndose el 4-(2-benzofuranil)-1,3-di-
metil-4-piperidinol que, después de recristalizar en hexano,
funde a 128 - 130°.

20 En forma análoga se pueden obtener los demás pro-
ductos de partida con excepción del último, si en lugar del
benzofurano se emplean las cantidades indicadas de los benzo-
furanos sustituidos indicados a continuación:

13,2 g de 5-metilbenzodurano

25 14,6 g de 5,6-dimetilbenzofurano

14,6 g de 5,7-dimetilbenzofurano

17,2 g de 5,6-trimetilbenzofurano

16,7 g de 5-clorobenzofurano

16,2 g de 5-metoxibenzofurano

30 19,2 g de 5,6-dimetoxibenzofurano

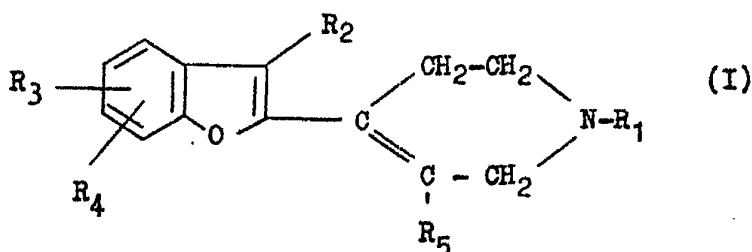
y, en lugar de la 1,3-dimetil-4-piperidona 11,3 g de 1-metil-4-piperidona.

El 1-bencil-4-(2-benzofuranil)-4-piperidinol se obtiene asimismo en forma análoga empleando 11,8 g de benzofurano y 20,3 g de 1-bencil-4-piperidona.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

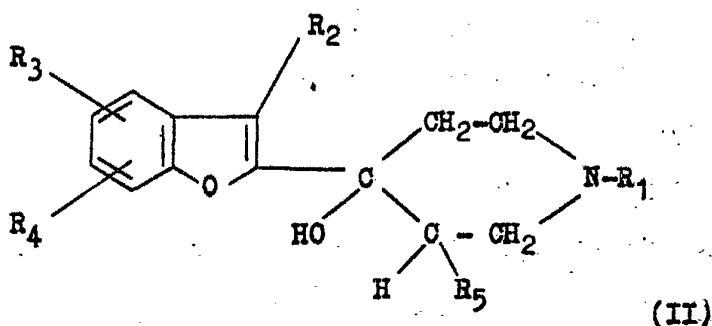
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina de fórmula general I



en la que R₁ significa un resto hidrocarburo alifático con 1 - 12 ó un resto hidrocarburo cicloalifático con 3 - 12 átomos de carbono, cuyos restos pueden estar interrumpidos por oxígeno, ó un resto fenil-(alquilo inferior), en cuyo anillo bencénico como mínimo tres átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por sustituyentes del grupo compuesto de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquilo inferior y alcoxi inferior, del grupo metilendioxi y del grupo trifluormetilo ó un resto cinámico, en caso dado correspondientemente sustituido en el anillo bencénico, pero que no puede ser un grupo metilo en el caso de que R₂, R₃, R₄ y R₅ significan en

5 cada caso hidrógeno, R_2 significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_3 y R_4 , independientes entre sí significan hidrógeno, grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el número atómico 35, ó grupos bencilo, y R_3 también puede significar un grupo trifluormetilo, ó alqu-1-enilo inferior, un grupo 1-cicloalqu-1-enilo ó cicloalquilo, en cada caso con 5 - 8 átomos de carbono, ó R_3 y R_4 juntos el resto trimetileno o tetrametileno ó, correspondientemente un anillo bencénico condensado, el resto 1,3-butadienileno, R_5 significa hidrógeno o un grupo alquilo con máximo 4 átomos de carbono, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque de un compuesto de fórmula general II



20 donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se disocia agua y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

25 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, R_3 y R_4 independientes entre sí significan hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi inferior, átomos de halógeno hasta el número atómico 35 ó grupos benciloxi, y R_3 también significa un grupo trifluormetilo, ó R_3 y R_4 juntos

30

significan el resto 1,3-butadienileno y R_5 significa hidrógeno.

5 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con excepción del grupo metilo en el caso de que
10 R_2 , R_3 , R_4 y R_5 en cada caso signifiquen hidrógeno, R_2 significa hidrógeno, R_3 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi con un máximo de
15 4 átomos de carbono cada uno o el grupo ciclohexilo, R_4 significa hidrógeno o un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono ó $R_3 + R_4$ significan un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 o un resto trimetileno en la posición
20 5,6 y R_5 significa hidrógeno o un grupo metilo.

15 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R_1 significa un grupo alquilo con un máximo de
20 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en el caso de que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 signifiquen en cada caso un átomo de hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo ó ciclopropilmetilo,
25 R_2 significa hidrógeno, R_3 significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquilo o alcoxi con un máximo de 4 átomos de carbono o el grupo ciclohexilo, R_4 significa hidrógeno, o un grupo alquilo inferior con un máximo de
30 4 átomos de carbono, ó $R_3 + R_4$ significan un anillo bencénico condensado en la posición 4,5 o un resto trimetileno en la posición 5,6 y R_5 significa hidrógeno o un grupo metilo.

30 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula general II donde R_1 significa un grupo alquilo con un máximo de

4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en el caso de que A, R₂, R₃, R₄ y R₅ signifiquen en cada caso hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo o ciclopropilmetilo, R₂ y R₅ significan hidrógeno, R₃ significa hidrógeno, halógeno, hasta el número atómico 35, el grupo metilo o metoxi ó el grupo ciclohexilo y R₄ significa hidrógeno, cloro, bromo ó el grupo metilo o metoxi.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de fórmula general II donde R₁ significa un grupo alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono con excepción del grupo metilo en el caso de que A, R₂, R₃, R₄ y R₅ en cada caso signifiquen hidrógeno, el grupo alilo, 2-propinilo o ciclopropilmetilo, R₂ y R₅ significan hidrógeno, R₃ significa hidrógeno, cloro, bromo, el grupo metilo o metoxi y R₄ significa hidrógeno o el grupo metilo.

7^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de tetrahidropiridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 JUN. 1976

CIBA-GEIGY A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MORA
p. p. Firmado: L. Gómez Fernández