



ES	11	NUMERO	A 1
	21	449.069	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

60	PRIORIDADES:	62	FECHA	63	PAIS
	61	NUMERO			
		589.118	23 de junio de 1975		NORTEAMERICA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	31	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO4D / A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-PIPERIDINOALQUIL-(1-BENZOFURANOS O 1,4-BENZODIOXANOS).

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

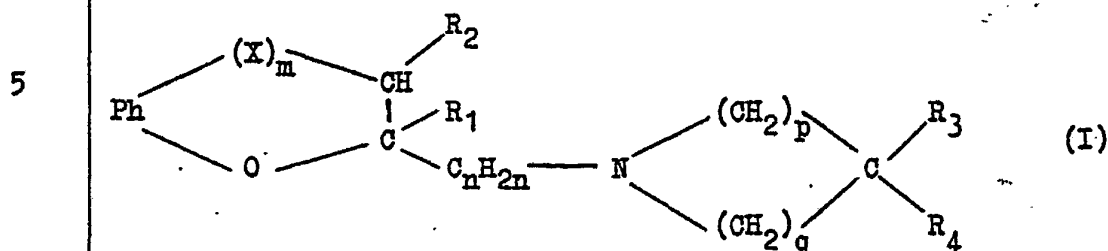
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, SUIZA.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Charles Ferdinand Huebner.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a la obtención de nuevos 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I



10 donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4,

15 cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-alquilo inferior,

20 HPh o naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, así como las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente

25 utilizables de estos compuestos.

Un resto 1,2-fenileno Ph está preferentemente monosustituido, ilustrándose los sustituyentes por los siguientes grupos: alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n- ó i-propilo, ó -butilo; hidroxilo, mercapto; alcoxi inferior, por

30 ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi ó -butoxi, alquilendio-

xi inferior, por ejemplo, metilendioxi, 1,1- ó 1,2-etilendioxi, benciloxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo; trifluormetilo, nitrógeno o amina.

5 De los números enteros mencionados es  $m$  preferentemente 1, cuando la fórmula I representa 1,4-benzodioxanos ó 1,4-benzoxatianos, o cero cuando aquella fórmula significa 1-benzofuranos. El grupo alquileo  $C_nH_{2n}$  significa preferentemente metileno, 1,1- ó 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno, 1,2-, 1,3- ó 10 1,4-butileno, y cada uno de los símbolos  $p$  y  $q$  está preferentemente por el número 2.

Cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, especialmente metilo u otro resto alquilo inferior arriba mencionado. Uno de 15 estos símbolos, especialmente  $R_2$ , puede estar también por fenilo en caso dado sustituido, siendo los sustituyentes aquéllos de un resto H-Ph.

El símbolo  $R_3$  está preferentemente por hidroxilo libre, eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, 20 por uno de los restos alcoxi inferior arriba mencionados; alcanoiloxi inferior o superior, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi ó pivaliloxi; octanoiloxi, decanoiloxi, undecanoiloxi, lauroiloxi, miristoiloxi, palmitoiloxi ó estearoiloxi; pero también por hidrógeno.

25 Un grupo alquilo inferior  $R_4$  es preferentemente un grupo alquilo secundario o terciario con 3 a 7 átomos de carbono, tal como -propilo, 1- ó terc.butilo, -pentilo ó -hexilo. Un grupo aralquilo  $R_4$  es preferentemente un grupo HPh- $C_nH_{2n}$ ; por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo. Grupos  $R_4$  especialmente 30 preferentes son los grupos fenilo HPh, que ya se han mencionado

más arriba; pero también los grupos 1- ó 2-naftilo, que pueden estar sustituidos como indicado para HPh. Los grupos R<sub>4</sub> heterocíclicos son preferentemente 2- ó 3-furilo ó -tienilo preferentemente insustituidos; 2-, 3- ó 4-piridilo; 2- ó 3-(1-benzofuril ó 1-benzotienil); 2-, 3- ó 4-quinolilo ó 1-, 3- ó 4-isoquinolilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos por 1 a 3 grupos alquilo inferior, preferentemente metilo.

Como en los compuestos de fórmula general I existe como mínimo un átomo de nitrógeno, se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente de sales de aplicación terapéutica, por ejemplo, de aquéllas que se derivan de los ácidos mencionados más abajo.

La expresión "inferior" define en los restos orgánicos o compuestos mencionados más arriba o a continuación aquéllos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. La expresión "superior" define restos con 8 a 20, preferentemente 10 a 16 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención muestran valiosos efectos farmacológicos, por ejemplo, analgéticos y principalmente neurolépticos, encontrándose muy distanciadas las propiedades favorables de los efectos secundarios extrapiramidales (en dependencia de la dosis). Esta exacta separación de la forma de efecto no se ha observado hasta ahora en otros medios neurolépticos, por ejemplo, haloperidol. Estas propiedades se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros y, especialmente, monos, como objeto de ensayo. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los animales por vía enteral, por ejemplo,

oral, o parenteral, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal o intravenosamente, por ejemplo, en forma de cápsulas de gelatina, suspensiones conteniendo fécula, soluciones acuosas o suspensiones. Aquí se emplean dosis orales de aproximadamente 0,1 - 10 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 0,5 hasta 5 mg/kg/día, especialmente 1 a 2,5 mg/kg/día. Los compuestos mencionados, por ejemplo, el 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, o su hidrocloruro, originan en las dosis orales arriba mencionadas, especialmente entre aproximadamente 0,5 y 5 mg/kg/día, una reducción del reflejo accionador de la palanca de los monos (squirrel monkeys). Este ensayo se realiza como sigue: Monos se exponen en intervalos de tiempo determinados a un shock eléctrico, que se alimenta a través de los pies. Los animales pueden evitar este impulso eléctrico si accionan un pulsador. A los monos se les entrena para que empujen un pulsador antes de presentarse la descarga eléctrica. Cada presión del pulsador desplaza el shock eléctrico en 20 segundos. Si el mono no oprime el pulsador en el transcurso de 20 segundos, sufrirá shocks eléctricos breves (0,5 segundos) cada 20 segundos hasta que vuelva a empujar el pulsador. Bajo condiciones de control empujan los monos la palanca con una velocidad relativamente constante, de manera que rara vez reciben más de 5 ó 6 shocks durante un período de ensayo de 15 minutos. Los nuevos compuestos investigados en sus efectos neurolépticos inhiben el comportamiento evitador, aprendido en los animales de ensayo. El bloqueo de esta propiedad se evidencia en la disminución de la capacidad para evitar el shock eléctrico, sufriendo los animales de ensayo un número de shocks considerablemente superior.

Además, los nuevos compuestos, por ejemplo, el éster

propiónico del compuesto de dioxano arriba mencionado provoca en una de las dosis orales arriba mencionadas, especialmente entre aproximadamente 5 y 10 mg/kg/día, efectos analgéticos en el ratón. Estos efectos se pueden demostrar según el ensayo de retirada del rabo o el ensayo de curvatura por fenilquinona. En el primero de los ensayos se dirige sobre el rabo de ratas masculinas un rayo térmico y se mide la duración de la irradiación. El final de este intervalo de tiempo es el momento, en el cual el animal retira su rabo de la zona de radiación. El estímulo de calor no se emplea nunca más de 10 segundos. El valor de medición (valor de control) se determina en cada animal antes de la medicación. Para la determinación de la existencia de efectos analgéticos se calcula el valor promedio de los valores de control y se agregan tres valores de desviación standard. Los valores de tiempo obtenidos después de la medicación de los animales, que se encuentran por encima del valor promedio elevado antes mencionado, evidencian la presencia de un efecto analgético.

En el ensayo de curvatura se le inyectan a ratones masculinos intraperitonealmente 2,5 mg/kg de fenilquinona 20 minutos después de la administración oral de los compuestos de la invención. Se determina el número de ratones, que 5-15 minutos después de la inyección se curvan de dolor, presentando los animales de ensayo sin variar el efecto analgético existente.

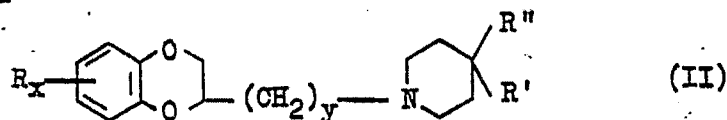
Los compuestos de la invención se pueden emplear, por lo tanto, como medios analgéticos y preferentemente como medios neurolépticos, por ejemplo, en el tratamiento de estados agresivos, excitación, miedo y dolor en animales, preferentemente en mamíferos. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de otros valiosos compuestos, especialmente farmacológicamente activos.

Compuestos preferentes son aquéllos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q representa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, HPh ó furilo, tienilo ó piridilo, en caso dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Preferentes son además los compuestos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, X significa oxígeno, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero entre 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número 2, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 ó alcanoiloxi, con un máximo de 16 átomos de carbono, R<sub>4</sub> significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, HPh-CH<sub>2</sub>, HPh, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Son de destacar especialmente los compuestos de fór-

mula general II



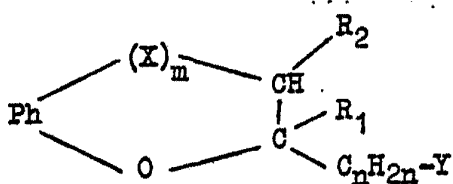
5 donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, x significa el número 1 ó 2, y significa el número entero de 2 a 4, R'' significa hidrógeno, hidroxí, alcoxi con un máximo de 4 ó alcanciloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R' significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono,  
10 R<sub>x</sub>-bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, flúor, cloro ó trifluormetilo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R'' significa hidrógeno, hidroxí, metoxi, etoxi ó alcanciloxi con 2 a 12 átomos de carbono, R' significa i-propilo, i- ó terc.butilo, bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

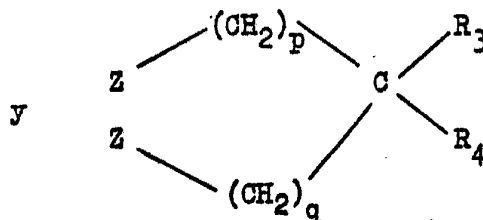
Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o trifluormetilo, en cada caso en la posición 7 u  
25 8, x significa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R'' significa hidroxí, metoxi o alcanciloxi con 3 a 10 átomos de carbono, R' significa m- ó p-R<sub>x</sub>-fenilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, condensando los compuestos de  
30

fórmulas generales III y IV



(III)



(IV)

donde el símbolo Y significa un grupo hidroxí esterificado reactivo y los dos símbolos Z juntos significan el grupo  $\text{HN}$  ó Y significa amino y cada uno de los símbolos Z es un grupo hidroxí esterificado reactivo

Un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, es, por ejemplo, un grupo hidroxí esterificado con un ácido inorgánico fuerte u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-bromobenzenosulfónico. La condensación se efectúa preferentemente en presencia de agentes de condensación básicos, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido o carbonato sódico, potásico o cálcico, hidruros, alcóxidos inferiores o alcanatos inferiores de metal alcalino, tales como hidruro sódico, metilato sódico o acetato sódico, o de bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas o piridinas, por ejemplo, trietilamina o lutidina.

Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar entre sí en forma en sí conocida. Así se pueden, por ejemplo, esterificar los compuestos obtenidos,

en los cuales R<sub>3</sub> significa hidroxilo, es decir hacer reaccionar sus sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de litio, con derivados de ácidos alcánicos, por ejemplo, sus haluros o anhídridos. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar según métodos en sí conocidos, preferentemente con álcalis acuosos.

Según las condiciones del procedimiento se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Las sales obtenidas se pueden transformar en el compuesto libre en forma en sí conocida, por ejemplo, con bases más fuertes, tales como un hidróxido de metal o de amonio, una sal básica o intercambiadores de iones, tales como hidróxido o carbonato de metal alcalino. Por otra parte, la base libre obtenida puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente ácidos que den sales terapéuticamente utilizables. Tales ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales fuertes, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido antranílico, ácido p-hidroxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido pámico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónicos, toluenosulfónicos, naftalinsulfónicos, ácido sulfanílico o ácido ciclohexansulfamínico

ó ácido ascórbico.

Estas u otras sales del nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de los compuestos libres obtenidos, transformando el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo el compuesto libre.

Debido a la estrecha relación entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se entenderán en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales de adición de ácido.

Los productos de partida de fórmula III son nuevos, pero se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, como descrito en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener fácilmente por reducción de un correspondiente ácido 1-benzofuranó 1,4-benzodioxan-2-il-alcánico con hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio-2-metoxietoxi-aluminio al correspondiente alcohol y su esterificación con uno de los ácidos fuertes arriba mencionados o de sus derivados. Los ésteres reactivos obtenidos se pueden transformar en las correspondientes aminas por reacción con amoniaco en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol o benceno, preferentemente bajo presión más elevada o temperatura más alta.

Los productos de partida y los productos finales de fórmulas I a IV, que son mezclas de isómeros, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sa

les diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccio-  
nada de los d- ó l-tartratos o sales  $\alpha$ -metilbencilamónicas.

Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según  
métodos en si conocidos, en presencia o bajo ausencia de dilu-  
yentes, preferentemente en aquéllos que sean inertes con res-  
pecto a los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agen-  
tes de condensación y de neutralización y/o en una atmósfera  
inerte bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a tempera-  
turas más elevadas, preferentemente al punto de ebullición del  
disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

La invención se refiere asimismo a modificaciones  
del presente procedimiento, según las cuales un producto in-  
termedio obtenible en cualquier etapa del procedimiento es  
utilizado como producto de partida y se realizan las etapas  
de procedimiento que quedan, o según el cual un producto de  
partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un  
producto de partida se emplea en forma de un S-óxido, de una  
sal o de un antípoda ópticamente puro.

En el procedimiento de la presente invención se em-  
plean preferentemente aquellos productos de partida, que con-  
ducen a los compuestos descritos inicialmente como especial-  
mente valiosos, especialmente aquéllos de fórmula II.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la  
presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la  
obtención de preparados farmacéuticos, que contengan una can-  
tidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con ex-  
cipientes que sean adecuados para la administración enteral o  
parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de  
gelatina, que contienen la sustancia activa junto con diluyen-  
tes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol,

sorbitol, celulosa y/o glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, traganta, celulosa metfílica, celulosa carboximetfílica de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios en primera línea emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos presentes, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación o grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 50 % de la sustancia activa.

Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se define de otra manera la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión más reducida.

Ejemplo 1

Una mezcla de 6,68 g de 2-(2-tosiloxietil)-1,4-benzo

dioxano, 3,54 g de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, 10 g de carbonato sódico anhidro y 100 cc de 4-metil-2-pentanona se hierve durante 48 horas bajo reflujo. La mezcla se filtra, se evapora y el residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtiene el  
5 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde a 142°.

El producto se suspende en 20 cc de etanol, la suspensión se neutraliza con hidrógeno clorado etanólico y el precipitado obtenido se recristaliza en etanol-dietiléter. Se obtiene el correspondiente hidrocloruro, que funde a 203°.

En forma análoga se obtiene también el 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinometil)-1,4-benzodioxano, que, después de recristalizar en metanol, funde a 215-217°.

El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 16 g de bromo en 10 cc de éter de petróleo se agrega lentamente a una solución de 6,7 g de cianuro alílico en 30 cc de éter de petróleo bajo agitación y a una temperatura de aproximadamente -15°. El disolvente se evapora y se obtiene el 3,4-dibromobutironitrilo oleaginoso en rendimiento cuantitativo [J.A.C.S. 67, 400 (1945)].

El compuesto de nitrilo mencionado en último lugar se reparte en cinco partes iguales (45,4 g). La primera porción se agrega lentamente a una mezcla agitada de 85 g de pirocatequina y 50 g de carbonato potásico anhidro en 100 cc de acetona, bajo reflujo. La mezcla agitada se mezcla entonces lentamente con 50 g de carbonato potásico y con la segunda porción del compuesto nitrilo. Seguidamente se emplean las tres otras partes del nitrilo agregándose a la mezcla de reacción previamente en cada caso 40 g de carbonato potásico y una cantidad de acetona que facilita la agitación. La mezcla de

reacción se hierve entonces durante 20 horas bajo reflujo, se enfría, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se destila y se recoge la fracción que hierve a  $105^{\circ}/0,15$  mm Hg. Se obtiene el 1,4-benzodioxan-2-il-acetonitrilo (patente belga 643.853) del 14 de agosto de 1964).

5

Una mezcla de 111 g del compuesto mencionado en último lugar, 63,5 cc de ácido sulfúrico, 160 cc de ácido acético y 160 cc de agua se hierve durante 48 horas bajo reflujo. La mezcla se vierte sobre hielo, el material sólido obtenido se separa y se recristaliza en benceno-éter de petróleo. Se obtiene el ácido 1,4-benzodioxan-2-il-acético, que funde a  $100^{\circ}$ . (Patente belga 613.211, 30 de julio de 1962).

10

Una solución de 5,8 g del compuesto mencionado en último lugar en 100 cc de benceno se agrega gota a gota bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, a 16,5 cc de una solución bencénica al 70 % de hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)-aluminio. Después se hierve la mezcla durante 4 horas bajo reflujo, se enfría y lentamente se vierte en 20 cc de ácido sulfúrico al 25 %. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente se evapora, el residuo se recoge en cloruro metilénico. La solución se lava varias veces con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato sódico, se seca y evapora. Se obtiene el 2-(2-hidroxi-etil)-1,4-benzodioxano olefinoso.

15

20

Una mezcla de 3,6 g del compuesto mencionado en último lugar, 5,7 g de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y 20 cc de piridina seca se agita bajo agitación en el baño de hielo durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcla entonces con hielo, el material sólido obtenido se separa y se recristaliza en éster acético-éter de petróleo. Se obtiene el 2-(2-toloxietil)-1,4-benzodioxano, que funde a  $82-83^{\circ}$ .

25

30

Según el método arriba descrito se obtienen también los productos de partida de los compuestos de fórmula II, que se describen en el ejemplo 5, partiendo de cantidades equivalentes de compuestos correspondientes.

5 Ejemplo 2

Una mezcla de 4,6 g de 2-(2-tosiloxietil)-2,3-dihidrobenzofurano, 2,64 g de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, 10 g de carbonato sódico anhidro y 100 cc de 4-metil-2-pentanona se hierve durante 48 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y el residuo se recristaliza en isopropanol-éster de petróleo. Se obtiene el 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-2,3-dihidrobenzofurano, que funde a 107°.

El producto se suspende en etanol, se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico y el precipitado se recristaliza en etanol-dietiléter. Se obtiene el hidrocloruro correspondiente. P.f. 185-187°.

El producto de partida se prepara como sigue: Una solución de 14,2 g de ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-acético [Gazz. Chim. Ital. 93, 52 (1963)] en 100 cc de tetrahydrofurano se agrega gota a gota a una suspensión agitada de 4,55 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahydrofurano. La mezcla se hierve durante 18 horas bajo reflujo, después se enfría en un baño de hielo y se descompone mediante adición de 4,5 cc de agua, 4,5 cc de una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico y 14,6 cc de agua. La mezcla se filtra, se evapora y el residuo se recoge en éster acético. La solución se lava con solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. El residuo se destila en un tubo esférico a 140°/0,1 mm Hg. Se obtiene el 2-(2-hidroxi-etil)-2,3-dihidrobenzofurano.

Una mezcla de 10 g del compuesto mencionado en último lugar, 17,4 g de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y 30 cc de piridina se enfría durante 2 horas bajo agitación en un baño de hielo. La mezcla se mezcla entonces con hielo, el material sólido obtenido se separa por filtración y se recristaliza en éster acético-éter de petróleo. Se obtiene el 2-(2-tosiloxietil)-2,3-dihidrobenzofurano, que funde a 51-54°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 2 g de hidrocioruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, 4 cc de anhídrido de ácido propiónico y 4 cc de piridina se hierve bajo agitación durante 10 minutos al reflujo. La mezcla de reacción se diluye con dietiléter, el material semisólido se separa por destilación, se lava con dietiléter y se recristaliza en isopropanol-dietiléter. Se obtiene el hidrocioruro del 2-[2-(4-propioniloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde, bajo descomposición, a 170°.

Ejemplo 4

Una solución de 3 g de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 50 cc de tetrahidrofurano se mezcla bajo agitación con 8 cc de butillitio 1,6-n en hexano. Después de 3 horas se agrega una solución de 2,4 g de cloruro n-decanoílico en 10 cc de tetrahidrofurano, la mezcla se hierve durante 48 horas bajo reflujo y se trata con 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se separa, se evapora y el residuo se cromatografía en placas de gel de sílice. Se eluye con cloroformo-éster acético (4:1). El material se recoge en  $R_{cm} = 4,5$ . Se obtiene el 2-[2-(4-n-decanoiloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano analíticamente puro en forma de un aceite amarillo claro.

Para la obtención de inyecciones con un efecto de larga duración se puede disolver el producto en aceite de sésamo.

Ejemplo 5

5 Según los métodos descritos en los ejemplos anteriores se obtienen también los siguientes compuestos de fórmula II, partiendo de cantidades equivalentes de productos de partida correspondientes. En la tabla y es 2.

Nr.	R	x	R'	R''	Sal	P.f.
1	H	1	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	HCl	190
2	H	1	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	155
3	H	1	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	HBr	235
4	7-Cl		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	135-8
5	H	1	Bencilo	"	HCl	214
6	H	1	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	184-5
7	8-CH <sub>3</sub>	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	HCl	202-3
8	7-CH <sub>3</sub>	1	"	"	"	225
9	8-OCH <sub>3</sub>	1	"	"	"	199-0
10	6,7-Cl	2	"	"	-	225-227
11	6,7,8-Cl	3	"	"	HCl	I.R.*
12	H	1	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	182-5
13	H	1	2-Piridilo	"	HCl	260-2
14	H	1	3-Piridilo	"	"	245-0
15	H	1	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"		219-0
16	H	1	1-Benzotienilo-2		-	175-8
17	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl	224-5
18	H	1	"	OCH <sub>3</sub>	"	247

30 \*) 3580, 1280 y 1033 cm<sup>-1</sup>.

Los compuestos mencionados en la tabla son los siguientes:

- 1-3) 2-[2-(4-hidroxi-4-[p-tolil, p-metoxifenil ó p-fluorfenil]piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 5 4) 7-cloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 5-6) 2-[2-(4-hidroxi-4-[bencil ó p-clorofenil]piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 7-11) 8-metil-, 7-metil-, 8-metoxi-, 6,7-dicloro- ó 6,7,8-tricloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 10 12-16) 2-[2-(4-hidroxi-4-[t-butil, 2-piridil, 3-piridil, p-cloro-m-trifluorfenilo ó 1-benzotien-2-il]piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 15 17) 2-[2-(4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano y
- 18) 2-[2-(4-metoxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano.

La obtención de los distintos nuevos productos de partida se ilustra como sigue:

20 Una suspensión de 13,4 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación e hirviendo bajo reflujo, gota a gota, con una solución de 48,6 g de ácido 2-(7-metil-1,4-benzodioxan-2-il)-acético en una cantidad mínima de tetrahidrofurano. La mezcla se hierve

25 durante la noche bajo reflujo, se enfría y se descompone mediante adición de 13,4 cc de agua, 13,4 cc de una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico y 40 cc de agua. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se destila en un aparato de destilación molecular y la fracción que

30 hierve a 155-165°/0,1 mm Hg se recoge como aceite incoloro. Se

obtiene el 2-(2-hidroxietil)-7-metil-1,4-benzodioxano.

Un reactivo de Grignard, que se ha preparado de 3,6 g de magnesio y 18,9 g de bromuro bencílico en 50 cc de dietil éter se mezcla con una solución de 18,4 g de 1-bencil-4-piperidona en 100 cc de dietiléter y la mezcla se hierve durante 1 hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se descompone con 30 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico, la solución etérica se separa, se seca y se evapora. Se obtiene un aceite espeso. 26 g de este aceite se hidrogenan sobre 3 g de catalizador de paladio sobre carbón al 10 %, en una mezcla de 120 cc de etanol y 120 cc de ácido acético a 3 atmósferas y 50°, hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora, el residuo se trata con hidróxido amónico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene la 4-bencil-4-hidroxipiperidina, que está lo suficientemente pura para la ulterior reacción.

En forma análoga se obtiene la 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-piperidina, que, después de recristalizar en isopropanoléter de petróleo, funde a 121-123°.

En forma análoga se obtienen también los compuestos siguientes:

2-(2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 141-143° (recristalizado en isopropanol).  $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$  (metanol). Su hidrocloreuro funde a 225-227°.  $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$  (metanol).

d-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 141-143°.  $[\alpha]_D^{20} = +44,8^\circ$  (metanol). Su hidrocloreuro funde a 225-227°.  $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$  (metanol).

2-[3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-propil]-1,4-benzodioxano.

P.f. 95-98° (en isopropanol). Su hidrocioruro funde, después de recristalizar en isopropanol, a 155-157°.

2- $\int$ 2-(4-hidroxi-4-tienil-2-piperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano. P.f. 117-118° (en isopropanol).

5 Hidrocioruro de 2- $\int$ 2-(4-bencilpiperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano, que en el espectro IR presenta bandas en 2447 y 748 cm<sup>-1</sup>.

Hidrocioruro de 2- $\int$ 2-(4-p-fluorfenil-etilpiperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano, que en el espectro IR muestra bandas en 2485 y 695 cm<sup>-1</sup>.

10 Ciclamato de 2- $\int$ 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil $\int$ -1,4-benzoxatiano. P.f. 176°.

Ciclamato de 2- $\int$ 2-(4-fenilpiperidino)-etil $\int$ -1,4-benzoxatiano. P.f. 146-148°.

15 Maleato de 2- $\int$ 2-(4-etoxi-4-fenilpiperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano. P.f. 160-162°.

2- $\int$ 2-(4-hidroxi-4-(2-benzotienil)-piperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano. P.f. 175-178 (en etanol-acetona).

20 Dihidrocioruro de 2- $\int$ 2-(4-hidroxi-4-(2-piridil)-piperidino)-etil $\int$ -1,4-benzodioxano. P.f. 260-262° (en una mezcla de etanol-diéster). El 3-piridil-isómero obtenido en forma análoga funde a 245-250° (descomposición).

### Ejemplo 6

Obtención de 10.000 tabletas con un contenido cada una de 5 mg de sustancia activa:



Componentes:

	Hidrocloruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano	50 g
	Lactosa	1157 g
5	Fécula de maíz	75 g
	Poliethylenglicol 6000	75 g
	Polvo de talco	75 g
	Estearato de magnesio	18 g
	Agua purificada.	q.s.

10 Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezcla la sustancia activa con la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y con la mitad de la fécula en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 40 cc de

15 agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 150 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad de agua adicional. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas con un diámetro de 6,4 mm,

20 dotadas de ranura de rotura.

Obtención de 10.000 cápsulas con un contenido cada una de 2,5 mg de sustancia activa.

Componentes:

25	Hidrocloruro de C-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano ( $\alpha = -36,5^\circ$ )	25 g
	Lactosa	1875 g
	Polvo de talco	100 g

30 Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se

homogeniza la sustancia activa primeramente con el talco y después con la lactosa en un mezclador adecuado. Cápsulas de gelatina del nº 3 se llenan en una máquina llenadora en cada caso con 200 mg de la mezcla obtenida.

5 En forma análoga se obtienen tabletas y cápsulas de gelatina dura con los demás compuestos descritos en los ejemplos.

Ejemplo 7

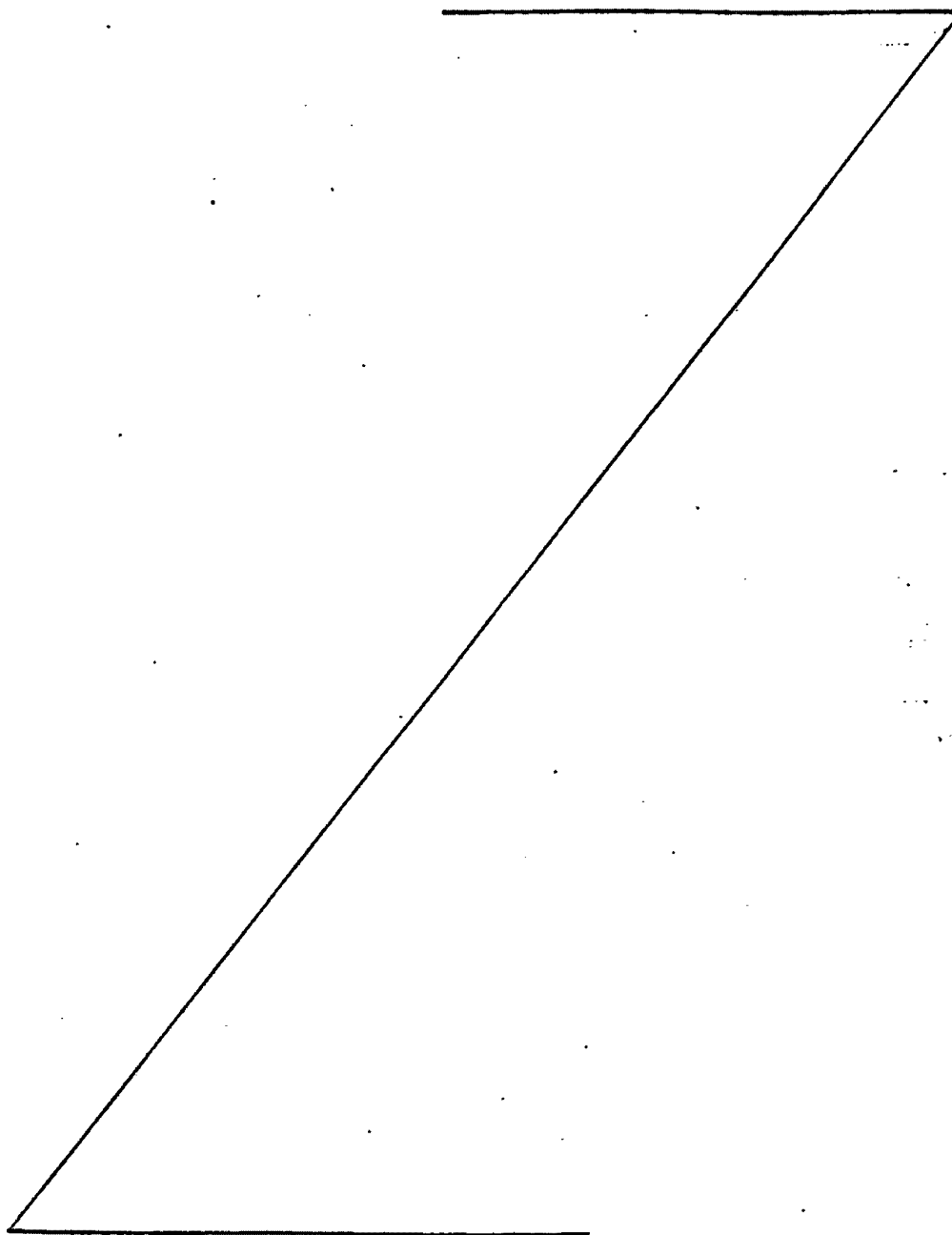
10 Una mezcla de 2,2 g de hidrocioruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-piridil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, 4 cc de piridina y 4 cc de anhídrido de ácido propiónico se hierve bajo agitación durante 20 minutos al reflujo. La mezcla de reacción se diluye con dietiléter y el precipitado obtenido se re-  
15 cristaliza en isopropanol. Se obtiene el hidrocioruro del 2-[2-(4-propioniloxi-4-piridil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde bajo descomposición a 125-130°.

Ejemplo 8

20 Una solución de 4 g de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 50 cc de tetrahidrofurano anhidro se mezcla bajo agitación a 0° con n-butillitio 1,6-n en hexano. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se mezcla bajo agitación con 1,5 cc de cloruro pivaloílico en 10 cc de tetrahidrofurano y se hierve durante 24 horas bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción  
25 con 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico y después con 200 cc de dietiléter. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, se evapora y el residuo se disuelve en isopropanol. La solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico 6-n y el precipitado se separa. Se obtiene el hidro-  
30 cloruro del 2-[2-(4-pivaloiloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-

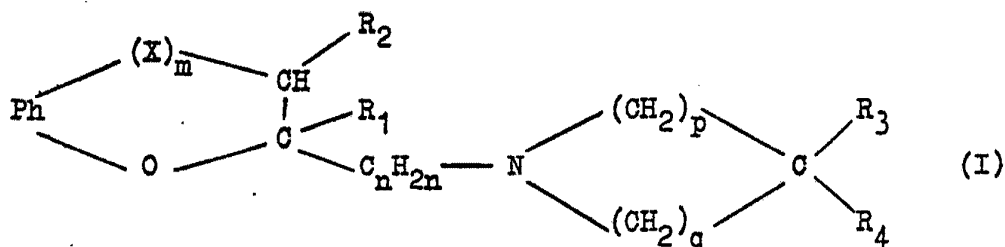
-benzodioxano, que funde a  $195-200^{\circ}$  bajo descomposición.

5      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 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I



10

donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxo inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-alquilo inferior, HPh o naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos, caracterizado porque se condensan los compuestos de fórmulas generales

15

20

25

III y IV



5<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un éster obtenido se hidroliza.

5 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

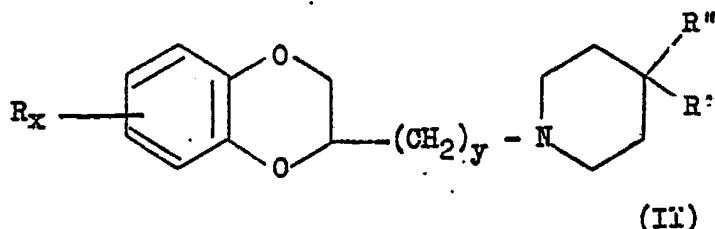
10 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilandioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, HPh o furilo, tienilo o piridilo en caso dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

25 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre

30

alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, X significa oxígeno, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número 2, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo, con un máximo de 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 átomos de carbono o alcanciloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R<sub>4</sub> significa sec. o terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, HPh-CH<sub>2</sub>, HPh, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general II



donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, x significa los números 1 ó 2, y el número entero de 2 a 4, R'' significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 o alcanciloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R' significa sec. o terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, R<sub>x</sub>-bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II, indicados en la reivindicación 9, donde

R significa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, flúor, cloro o trifluormetilo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidrógeno, hidroxí, metoxi, etoxi o alcanciloxi con 2 a 12 átomos de carbono, R' significa i-propilo, 1- ó terc.butilo, bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general II indicada en la reivindicación 9, donde R significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o trifluormetilo, en cada caso en la posición 7 u 8, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidroxí, metoxi o alcanciloxi con 3 a 10 átomos de carbono, R' significa m- ó p-R<sub>x</sub>-fenilo, y sus sales de adición de ácido.

12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6, caracterizado porque se preparan el 2-[2-(4-hidroxí-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano y sus sales de adición de ácido.

13ª.- Procedimiento para la obtención de 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 13 JUL 1977  
CIBA-GEIGY A.G.  
E. A. G. Y P. M. S.  
En el Firmado: Alejandro Calle López