

PATENTE DE INVENCION.

Case 1843-I

37/LI/EX



303274

303264

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

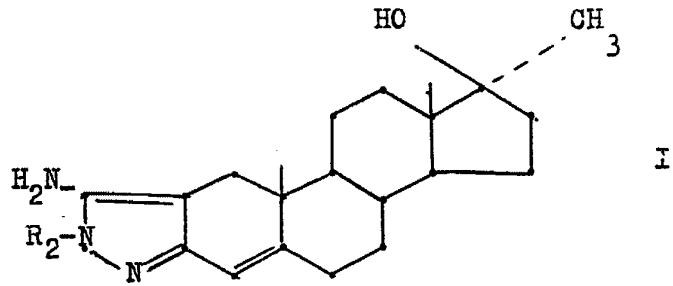
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedimiento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona derivados esteroide [3,2-c] aminopirazólicos de fórmula



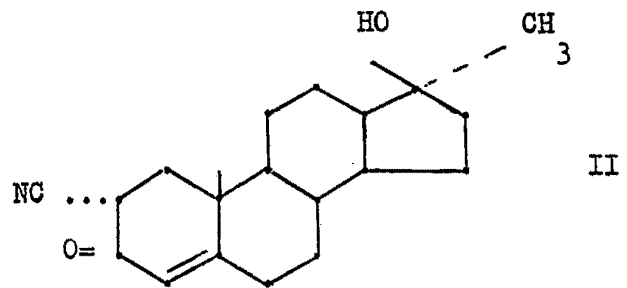
la I,

3.5264



en la que R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C₁-C₄), fenilo o 1-metil-4-piperidilo,

La presente invención proporciona además -
 un procedimiento para la producción de los compues -
 5. tos I, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula II,



con un compuesto de fórmula III,



en la que R tiene el significado antes indicado, en un disolvente orgánico inerte adecuado.

303264



Son derivados hidrazínicos mono-substituídos de fórmula III adecuados, por ejemplo: hidrazina metílica, etílica, propílica, isopropílica y n-butílica (pertenecientes a la serie de hidrazinas alifáticas); fenilhidrazina (perteneciente a la serie de hidrazinas aromáticas); y (1-metil-4-piperidil)-hidrazina (perteneciente a la serie de hidrazinas heterocíclicas).

10. Cuando se desea producir sales de adición de ácido de los compuestos descritos, se hacen reaccionar éstos con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, benzoico, pícrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, maleico, fumárico, tartárico, málico y cítrico.

15. Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue: Se hace reaccionar el derivado 2a-ciano-esteroide II y la hidrazina deseada de fórmula III [por ejemplo metilhidrazina, fenilhidrazina, (1-metil-3-piperidil)-hidrazina o la hidrazina misma] en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol alifático de peso molecular bajo (por ejemplo metanol o etanol) o ácido acético glacial o una mezcla de ácido acético glacial/cloroformo, a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, se aísla el derivado esteroide amino-pirazólico resultante mediante métodos de por sí conocidos y se purifica mediante cristalización y/o mediante conversión en una sal adecuada o mediante adsorción cromatográfica.

20.

25.

30.



- Los compuestos I poseen valiosas propiedades farmacodinámicas y pueden ser usados como productos intermedios para la producción de compuestos que poseen propiedades farmacéuticas valiosas. Los
5. compuestos I se distinguen por propiedades androgénicas y anabólicas; están indicados, por ejemplo, en el tratamiento de estados físicos y mentales de senilidad prematura de origen hormonal y metrorragia, o como anabólicos, por ejemplo en estados de agotamiento físico de origen diverso.
- 10.

- Los compuestos del invento pueden ser usados por si mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales adecuadas para ser aplicadas en forma entérica o parentérica. Con
15. el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

20. Tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido estearílico;
- Soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

- Las preparaciones pueden además contener
25. adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

- La presente invención, por lo tanto, proporciona además composiciones farmacéuticas que contengan, además de un soporte fisiológicamente aceptado
- 30.

303264



ble un compuesto I arriba indicado, farmacéuticamente activo, y/o una sal de adición de ácido del mismo.

En los siguientes ejemplos no limitativos - todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado. Los puntos de fusión son sin corregir.

5.

EJEMPLO 1:

17a-metil -17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 5'-amino-
pirazol.

10. Se calienta al reflujo durante 5 horas una solución de 1.0 g de 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y 0.5 de hidrazina anhidra en 20 cc de etanol. Al enfriar cristaliza parcialmente el 17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 5'-aminopirazol. Se filtra, se lava con una pequeña cantidad de etanol y éter y después de secar en un vacío a 60° se obtiene el compuesto deseado. Mediante evaporación del licor madre en un vacío y cristalización del residuo de metanol se obtiene una fracción adicional del compuesto. Después de recrystalizar de etanol y de sublimar en un alto vacío a 200-220°, el compuesto funde a 248-251°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 257 m μ ($\log \xi = 4.03$). $[\alpha]_D^{23} = +118^\circ$ (c = 0.98 en piridina).
- 15.
- 20.

25. El clorhidrato se produce mediante la adición de cloruro de hidrógeno metanólico a una solución del compuesto en metanol. Punto de fusión 251-252° (descomposición) después de recrystalizar de etanol/éter.

30. La 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona usada como material inicial puede ser obte-



303264

nida mediante dos métodos:

- a) Se añade una solución de 2.57 g de 2-hidroxi-metileno-17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (pro-
ducida de 17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona -
5. por tratamiento con formato etílico e hidruro sódico)
en 55 cc de benceno absoluto a una suspensión de 3.6
g de O,N-bis-(trifluoroacetil)-hidroxilamina en 20 cc
de benceno absoluto mientras se agita, a continuación
10. se añaden 4.7 cc de piridina absoluta y se calienta -
la solución amarilla clara resultante, hasta ebulli-
ción al reflujo durante 3½ horas. Después de enfriar,
se lava la solución bencénica dos veces en un embudo
separador, cada vez con 20 cc de agua helada, se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se
15. cromatografía la substancia resultante sobre óxido de
aluminio neutro, con lo cual se eluye la 2 α -ciano-17 α -
metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona con mezclas de
benceno/éter. Punto de fusión 163-165° después de re-
cristalizar de cloruro metilénico/éter/éter de petró-
leo. $[\alpha]_D^{23} = +103$ (c = 0.98 en cloroformo).
20. b) Se añaden 4.17 g de 17 α -metil-17 β -hidroxi
4-androsteno [2,3-d]isoxazol (producido del compuesto
hidroxi-metilénico mencionado en a) mediante cicliza-
ción con hidroxilamina) a una solución de 880 mg de
25. sodio en 80 cc de metanol en una atmósfera de nitróge-
no a la temperatura ambiente, se agita hasta que todo
se ha disuelto y se deja reposar la solución amarilla,
clara, durante 16 horas. Luego se evapora la solución
a una presión de 15 mm Hg, se recoge el residuo en -
30. agua helada, se filtra y se lava con agua helada. Lue

303264



- go se suspende la sustancia sólida en ácido clorhídrico acuoso 2N, helado, después de sacudir bien se filtra y se lava con ácido clorhídrico 2N helado y agua helada. A continuación se filtra cuidadosamente, se disuelve el residuo del filtro en acetona y después de filtrar se evapora la solución. Luego se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se separa la solución de cloruro metilénico del agua restante, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. La 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona así obtenida cristaliza al ser recogida en éter. Se filtra y se seca en un vacío a 60°. Punto de fusión 163-165°.

EJEMPLO 2:

15. 17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c]1'-metil-5'-aminopirazol.

- Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 5 horas una solución de 2.0 g de 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y 2.0 g de hidrazina metilica en 30 cc de etanol. Después de evaporar la mezcla de la reacción en un vacío, se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de metanol y se añade aproximadamente la cantidad cuádruple de éter a la solución y luego se añade éter de petróleo hasta que la solución se vuelva casi turbia. Al enfriar cristaliza el 17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c]1'-metil-5'-amino pirazol. Al concentrar el licor madre y cristalizar una vez más se obtiene una fracción adicional del compuesto. Después de recrystalizar de metanol/agua y de sublimar en un alto vacío a 200-220° el compuesto funde a 235-239°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo

303264



a 255.5 mμ (log ξ = 4.14). [α]_D²² = +70° (c = 1.12 en cloroformo).

EJEMPLO 3:

5. 17α-metil-17β-hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.

10. Se calienta al reflujo durante 3 horas una solución de 649 mg de 2α-ciano-17α-metil-17β-hidroxi 4-androsten-3-ona y 775 mg de 1-metil-4-piperidil-hidrazina en 15 cc de etanol. Después de evaporar la mezcla de la reacción en un vacío, se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se sacude la solución tres veces con agua helada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se cromatografía el residuo sobre 15 g de óxido de aluminio neutro, con lo cual se eluye el compuesto con mezclas de benceno/cloruro metilénico, cloruro metilénico y principalmente con cloruro metilénico/etanol (9:1). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 252 mμ (log ξ = 4.03).

15. El 17,17-dimetil-18-nor-4,13-androstadieno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol se produce como derivado. Se obtiene como sigue:

20. Mediante la introducción de bromuro de hidrógeno en una solución etanólica de la base se obtiene el dihidro-bromuro de 1,17-dimetil-18-nor-4,13-androstadieno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol, - el que funde a 311° (descomposición) después de la recristalización de metanol/éter. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 255 mμ (log ξ = 4.2).

EJEMPLO 4:

30. 11β-hidroxi-17α,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregнено

303264



[3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol.

- Se suspenden 500 mg de 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona en 8 cc de etanol y 16 cc de cloroformo y después de la adición
5. de 535 mg de metilhidrazina se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo hasta el día siguiente (15 horas). Luego se evapora la solución clara en un vacío y se - cristaliza el residuo de cloruro metilénico/metanol. - Punto de fusión 305-307° (descomposición). Los cristales contienen 1 molécula gramo de metanol de cristalización. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 256.5 m μ (log ξ = 4.16). $[\alpha]_D^{22}$ = +21° (c = 0.92 en cloroformo).
10. b) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol.
15. Se añaden 9 cc de anhídrido acético a una solución de 884 mg de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bis-metilendioxi-4-pregnen-3-ona [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol en 18 cc de piridina y se deja reposar hasta el día siguiente (aproximadamente 16 horas) a la temperatura ambiente. Luego se vierte la solución clara dentro de -
20. 180 cc de una solución acuosa al 10 % de acetato sódico, helada, y se extrae la mezcla una serie de veces - con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N,
25. helada, se combinan, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre una cantidad veinte veces mayor de óxido de aluminio básico (actividad III), con
30. lo cual se eluye el compuesto con cloruro metilénico y



303264

cloruro metilénico/etanol (49:1). Después de recristalizar de cloruro metilénico/éter, el derivado acetílico funde a 200-210° (descomposición). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 262.5 mμ (log ε = 4.13) -

5. $[\alpha]_D^{22} = +30^\circ$ (c = 0.76 en cloroformo).

c) 11β,17α-dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelven 984 mg de 11β-hidroxi-17α, 20; 20,21-bismetilendioxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se diluye la solución mediante la adición de 18 cc de agua y se deja reposar durante otras 20 horas a la temperatura ambiente.
10. Luego se evapora la solución a una temperatura de baño de 20° en un vacío, se recoge el residuo en 15 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, helada, y se ajusta la mezcla a un valor pH de 7 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y finalmente mediante la adición de solución saturada de carbonato sódico hidrogenado. Se filtra el precipitado, se lava con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado y con solución saturada de cloruro sódico, luego se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que quede clara y se evapora en un vacío. Se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye el 11β,17α,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol con acetona.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



3. 3264

- Se disuelven 220 mg del 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol amorfo, purificado cromatográficamente, en 4 cc de piridina, se añaden 2 cc de anhídrido acético a la
5. solución y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se añaden 20 cc de solución saturada de cloruro sódico, helada, se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución
10. saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan y evaporan en un vacío después de secar con sulfato magnésico. Se cromatografía el producto bruto obtenido en esta forma sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye
15. el 11 β ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol con cloruro metilénico/acetona (2:1) y (1:1). El compuesto es amorfo. Punto de fusión 210-215 $^{\circ}$ (descomposición). Espectro ultravioleta /etanol): máximo a 262 m μ , ($\log \Sigma = 4.10$).
20. $[\alpha]_D^{22} = +186^{\circ}$ (c = 0.69, cloroformo). Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1737 (O-acetilo), 1717 (cetona) y 1695 (N-acetilo) cm $^{-1}$.

- La 2 α -ciano-11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi-4-pregnen-3-ona usada como material inicial
25. se produce como sigue:
- 2-hidroximetileno-11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi-4-pregnen-3-ona.

- Se agita a la temperatura ambiente hasta el día siguiente (15 a 20 horas) una mezcla de 1.61 g de
30. una suspensión en aceite de hidruro sódico al 50 %, -



3. 3264

- 4.5 g de 11β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona, 68 cc de benceno absoluto y 9 cc de formato etílico, en una atmósfera de nitrógeno después de la adición de 2 gotas de metanol. Se añaden
5. 1.35 cc de metanol a la mezcla de la reacción, luego se agita durante otra $\frac{1}{2}$ hora bajo las mismas condiciones y luego se evapora en un vacío. Se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude en un embudo separador con solución acuosa de fosfato sódico -
10. dihidrogenado al 30%, helada. Después de extraer la fase acuosa dos veces con cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. El producto crudo espumoso resultante es suficientemente puro para el trabajo ulterior.
- 15.

11β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona -
[2,3-d] isoxazol.

- Se añade una mezcla de 1.38 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1.85 g. de acetato sódico anhídrido
20. en 45 cc de ácido acético glacial a una suspensión de 5.73 g de 2-hidroximetileno- 11β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona cruda en 45 cc de ácido acético glacial y se agita la mezcla de la reacción resultante a una temperatura de baño de 60° durante 6 horas. Luego se evapora en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava en un embudo separador con agua helada. Después de extraer la fase acuosa dos veces con cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato -
25. magnésico y se evaporan hasta sequedad. Se cromatogra
- 30.

303264



- fía el producto bruto obtenido en esta forma sobre -
una cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio neu-
tro (actividad II), con lo cual se eluye el derivado
de isoxazolo con mezclas de benceno/éter y con éter -
5. puro. Después de recristalizar de cloruro metilénico/
éter, funde a 251-253° (descomposición). Espectro ul-
travioleta (etanol): máximo a 285 m μ ($\log \xi = 3.96$).
 $[\alpha]_D^{21} = +36^\circ$ (c = 1.02, cloroformo).
2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-
10. pregnen-3-ona.
Se añade una solución de 252 mg de sodio en
10 cc de metanol a una suspensión de 1.56 g de 11 β -
hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen [2,3
-d]isoxazol en 25 cc de metanol y 10 cc de tetrahi -
15. drofurano y se hierve la mezcla al reflujo en una at-
mósfera de nitrógeno durante 2 horas. Luego se evapo-
ra la solución clara, amarilla, en un vacío, se reco-
ge el residuo en agua helada y se añade fosfato sódi-
co dihidrogenado, sólido, a la suspensión hasta que
20. el valor pH ascienda a 6-7. Se separa el precipitado
blanco por filtración y se lava sobre un filtro con
solución acuosa de fosfato sódico dihidrogenado al
30%, helada, y con agua helada. Se disuelve el resi-
duo del filtro en cloroformo, y después de separar el
25. agua restante, se seca la solución clorofórmica en -
un embudo separador con sulfato magnésico y se evapo-
ra en un vacío. El compuesto funde a 285-286° (des-
composición) después de recristalizar de cloroformo.
 $[\alpha]_D^{23} = +45^\circ$ (c = 1.28, piridina). Espectro ultravio-
30. leta (dioxano): máximo a 239.5 m μ ($\log \xi = 4.17$).



EJEMPLO 5:

2 0 0 0 4
a) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregne-
no [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol.

5. Se añaden 2.26 g de fenilhidrazina a una sus-
pensión de 3.0 g de 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-
bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona en 75 cc de ácido acé-
tico glacial y se calienta la mezcla hasta una tempera-
tura de baño de 70° durante varias horas hasta que to-
do está disuelto. Se deja reposar la solución clara a
10. la temperatura ambiente hasta el día siguiente (aproxi-
madamente 15 horas) y luego se evapora en un vacío. Se
recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude en
un embudo separador con solución de hidróxido sódico -
2N, helada. Después de extraer la fase acuosa dos ve-
15. ces con cloruro metilénico, se secan las fases orgáni-
cas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en
un vacío. Se cromatografía el producto crudo sobre una
cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio neutro -
(actividad II), con lo cual se eluye el esteroide pira-
20. zol con benceno/cloruro metilénico (4:1) y (2:1). Se
cristaliza de benceno/éter. Punto de fusión 275-276° -
(descomposición). Espectro ultravioleta (etanol): máxi-
mo a 282 m μ (log ξ = 4.36). $[\alpha]_D^{23}$ = -5° (c = 0.92, cloro-
formo).

25. b) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregne-
no [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.

30. Se disuelven 2.55 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,
21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona [3,2-c] 1'-fenil-5'-amino-
pirazol en 50 cc de piridina absoluta, se añaden 25 cc
de anhídrido acético a la solución y se deja reposar -

303264



- a la temperatura ambiente hasta el día siguiente (aproximadamente 15 horas). Luego se vierte la solución dentro de 400 cc de una solución acuosa de acetato sódico al 10%, helada, y después de reposar durante corto tiempo se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio básico (actividad II), con lo cual se eluye el derivado acetílico con benceno/cloruro metilénico (2:1) y (1:1), con cloruro metilénico y con cloruro metilénico/etanol (49:1). Se separa un producto lateral, contenido en las primeras fracciones, mediante la cromatografía de estas fracciones una vez más sobre óxido aluminico o sobre gel de sílice. Al usar gel de sílice se efectúa la elución con cloruro metilénico/acetona (9:1). El compuesto acetílico es oleoso.
5. tiempo se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio básico (actividad II), con lo cual se eluye el derivado acetílico con benceno/cloruro metilénico (2:1) y (1:1), con cloruro metilénico y con cloruro metilénico/etanol (49:1). Se separa un producto lateral, contenido en las primeras fracciones, mediante la cromatografía de estas fracciones una vez más sobre óxido aluminico o sobre gel de sílice. Al usar gel de sílice se efectúa la elución con cloruro metilénico/acetona (9:1). El compuesto acetílico es oleoso.
10. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285.5 m μ (log ϵ = 4.20). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1700 (acetilo) y 1095 (cetal) cm⁻¹.
15. c) 11 β ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.
20. Se disuelven 3.51 g de 11 β -hidroxi-17 α ,20;20, 21-bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 100 cc de ácido fórmico al 80 % por volúmen, a la temperatura ambiente. Después de reposar durante 20 horas, se diluye la solución mediante la adición de 60 cc de agua y se deja reposar durante
25. Se disuelven 3.51 g de 11 β -hidroxi-17 α ,20;20, 21-bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 100 cc de ácido fórmico al 80 % por volúmen, a la temperatura ambiente. Después de reposar durante 20 horas, se diluye la solución mediante la adición de 60 cc de agua y se deja reposar durante
30. adición de 60 cc de agua y se deja reposar durante



303264

- otras 20 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 20°, se recoge el residuo en 50 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico y se ajusta la mezcla a un valor pH de 6-7 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría. Se filtra el precipitado, se lava con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado y solución saturada de cloruro sódico, se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se efectúa la elución con cloruro metilénico/acetona (4:1), (2:1), (1:1) y con acetona. Los productos de elución con cloruro metilénico/acetona (1:1) y los productos de elución con acetona contienen el 11 β , 17a, 21-trihidroxi-20-oxo-4-pregнено [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol amorfo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se disuelven 1.81 g de 11 β , 17a, 21-trihidroxi-20-oxo-4-pregнено [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 35 cc de piridina absoluta, se añaden 4 cc de anhídrido acético a la solución y se deja reposar durante aproximadamente 16 horas a la temperatura ambiente. Luego se vierte la solución dentro de 300 cc de una solución saturada acuosa de cloruro sódico, helada, se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto -
- 20.
- 25.
- 30.



303204

- bruto sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice. El $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregnenol[3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol se eluye con cloruro metilénico/acetona (4:1). El compuesto es amorfo. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 m μ ($\log \epsilon = 4.40$), $[\alpha]_D^{22} = +146^{\circ}$ ($c = 1.22$, cloroformo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia - bandas a 1743 (O-acetilo), 1723 (cetona) y 1692 (N-acetilo) cm^{-1} .
5. EJEMPLO 6:
- a) 11-hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnenol[3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.
- Se calienta al reflujo hasta que hiervalentamente una mezcla de 1.97 g de 2 α -ciano-11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona y 1.77 g de 1-metil-piperidil-(4)-hidrazina en 40 cc de cloroformo y 40 cc de ácido acético glacial a una temperatura de baño de 80 $^{\circ}$ durante aproximadamente 17 horas.
15. Luego se evapora la solución amarilla clara en un vacío, se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución dos veces con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. El producto bruto puede ser -
20. purificado mediante disolución en cloruro metilénico, filtrando la solución de cloruro metilénico a través de una cantidad 20 veces mayor de óxido aluminico básico (actividad IV), evaporando el filtrado y recristalizando la substancia resultante de etanol. Punto -
25. de fusión 292-294 $^{\circ}$. Espectro ultravioleta (etanol):
- 30.

666204



máximo a 257 m μ ($\log \xi = 4.19$).

b) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregne-
no [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamido-
pirazol.

5. Se añaden 4 cc de anhídrido acético a una so-
lución de 2.27 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bis-meti-
lendioxi-4-pregнено [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-
5'-aminopirazol en 36 cc de piridina absoluta a la tem-
peratura ambiente y se deja reposar durante aproxima-
damente 15 horas. Luego se vierte la solución de la -
reacción dentro de 200 cc de solución de acetato sódi-
co al 10 %, helada, después de haber reposado durante
corto tiempo se extrae la mezcla una serie de veces -
con cloroformo, se lavan las fases orgánicas con solu-
ción de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se
secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío.
Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad
30 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye
el derivado acetílico con cloruro metilénico/metanol
(4:1), (2:1) y (1:1). El compuesto funde a 285-287 $^{\circ}$ -
después de recrystalizar de acetona. Espectro ultra -
violeta (etanol): máximo a 263 m μ ($\log \xi = 4.14$. $[\alpha]_D^{23} =$
+23 $^{\circ}$ (c = 1.39, cloroformo).

c) 11 β -17a-dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregнено -
[3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamido-pi-
razol.

25. Se disuelve 1.0 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,
21-bismetilendioxi-4-pregнено [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-
piperidil)-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórm-
ico al 80 % por volúmen, a la temperatura ambiente.



- Después de reposar durante aproximadamente 20 horas, - se diluye la solución con 18 cc de agua y se deja reposar durante otras 20 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 20^o, se recoge el residuo en 15 cc de solución saturada acuosa del cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría, se separa el precipitado por filtración, se lava con solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado y con solución saturada de cloruro sódico, se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnenolol [3,2-c] 1'-(1"-piperidil)-5'-acetamidopirazol amorfo con cloruro metilénico/metanol (4:1), (2:1) y (1:1).

- Se añade 1 cc de anhídrido acético a una solución de 500 mg de 11 β ,17 α , 21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnenolol [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamido-pirazol en 9 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Luego se añade 1.5 cc de agua a la solución y se evapora hasta sequedad en un vacío a una temperatura de baño de 20^o. Se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico y se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría. Se separa la sustancia precipitada -



303264

- por filtración, se lava con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, se disuelve en etanol, se filtra la solución etanólica hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto
5. bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice. El 11 β ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol se eluye con cloruro metilénico/metanol (4:1) y (2:1). Se descompone a aproximadamente 195°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 m μ (log ξ = 4.06). $[\alpha]_D^{23} = +136^\circ$ (c = 1.04, cloroformo).
10. .

EJEMPLO 7:

- a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol.
15. Se añade 1.0 g de metil hidrazina a una suspensión de 940 mg de 2 α -ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona en 40 cc de etanol y se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo hasta el día siguiente (aproximadamente 16 horas). Luego se evapora
20. la solución amarilla clara en un vacío y se recristaliza el residuo de cloruro metilénico. Punto de fusión 240-242°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 256.5 m μ (log ξ = 4.14). $[\alpha]_D^{22} = +94^\circ$ (c = 0.84, cloroformo).
25. b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregnenol 3,2-c 1'-metil-5'-acetamidopirazol.
- Se disuelve 1.1 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnenol [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol en 18 cc de piridina absoluta. Se añaden 9 cc de anhídrido acético a la solución y se deja reposar a la tempera-
- 30.



303264

- ambiente hasta el día siguiente (aproximadamente 17 horas). Después de la adición de 150 cc de solución de acetato sódico al 10%, helada, se extrae la mezcla de la reacción una serie de veces con cloruro metilénico.
5. Se lavan las fases orgánicas con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual
10. se eluye el compuesto deseado con cloruro metilénico/acetona (2:1), (1:1) y con acetona. Después de recristalizar de cloruro metilénico/metanol el compuesto - funde a 125° (descomposición). Los cristales contienen 1 molécula-gramo de metanol. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 mμ (log ε = 4.10). $[\alpha]_D^{22} = +90^\circ$ (c = 1.38, cloroformo).
15. c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelven 805 mg de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-metil-5'-acetamidopirazol -
20. en 30 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente y se deja reposar la solución durante 17 horas. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 25°, se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro
25. sódico, helada mientras se enfría, se ajusta la mezcla a un valor pH de 6-7 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico y luego solución saturada de carbonato sódico hidrogenado. Se separa el precipitado por filtración y se lava con solu -
- 30.

3-3264



- ción saturada de carbonato sódico hidrogenado y con solución saturada de cloruro sódico. Se disuelve el residuo del filtro en cloruro metilénico, se seca la solución con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se cristaliza el producto resultante de benceno. El compuesto también puede ser recristalizado de acetona. Punto de fusión 236-237°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 261 m μ ($\log \xi = 4.18$). $[\alpha]_D^{23} = +196^{\circ}$ ($c = 1.02$, cloroformo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1745 (O-acetilo), - 1720 (cetona), 1700 (N-acetilo) cm^{-1} .

La 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona usada como material inicial se produce como sigue:

15. 2-hidroximetileno-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona.

- Se añaden 12.4 cc de formato etílico y 2 gotas de metanol a una mezcla de 5.76 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona y 2.22 g de una suspensión de hidruro sódico al 50 % en aceite en 130 cc de benceno absoluto y se agita la mezcla hasta el día siguiente (aproximadamente 16 horas) en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Después de la adición de 1.87 cc de metanol, se continúa agitando durante 15 minutos bajo las mismas condiciones, se evapora luego la mezcla en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude en un embudo separador con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30 %, helada. Después de extraer la fase acuosa una serie de veces con cloruro metilénico

303234



nico, se secan las fases orgánicas combinadas con sul-
fato magnésico y se evaporan en un vacío. El producto
bruto se somete directamente al trabajado ulterior -
sin ser purificado adicionalmente.

5. 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [2,3-d] isoxazol.

Se añade una mezcla de 2.59 g de acetato só-
dico anhidro y 1.83 g de clorhidrato de hidroxilamina
en 60 cc de ácido acético glacial a 7.05 g de 2-hidro-
ximetileno-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona

10. en 70 cc de ácido acético glacial y se agita la mez-
cla de la reacción durante 6 horas a una temperatura
de baño de 60°. Luego se evapora en un vacío, se reco-
ge el residuo en cloruro metilénico y se sacude con
solución de acetato sódico al 10%, helada. Se extrae
15. la fase acuosa tres veces con cloruro metilénico, se
secan las fases orgánicas combinadas con sulfato mag-
nésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el
producto bruto sobre una cantidad 20 veces mayor de -
óxido aluminico neutro (actividad II), con lo cual se
20. eluye el compuesto con benceno, mezclas de benceno/
éter y éter. Después de recrystalizar de éter, funde
a 187-188°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a
285 m μ ($\log \xi = 4.02$). $[\alpha]_D^{22} = +128^\circ$ (c = 0.85, clorofo-
rmo).

25. 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona.

- Se añade una solución de 259 mg de sodio -
en 15 cc de metanol a una suspensión de 1.5 g de 20-
etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [2,3-d] isoxazol en
45 cc de metanol y se calienta la mezcla al reflujo
30. hasta ebullición en una atmósfera de nitrógeno duran-

303264



- te una hora, con lo cual cristaliza la sal sódica - amarilla del producto. Se evapora el metanol en un vacío, se recoge el residuo en agua helada y se añade fosfato sódico dihidrogenado, sólido, a la suspensión hasta que el valor pH ascienda a 6. Se separa - el precipitado por filtración, se lava con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30 %, helada, se recoge en cloroformo y se sacude en un embudo separador con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30 %, helada. Después de extraer la fase acuosa una serie de veces con cloroformo, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Después de recristalizar de cloruro metilénico/éter el compuesto funde a 207-209°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 242 m μ ($\log \epsilon = 4.17$). $[\alpha]_D^{22} = +128^\circ$ (c = 1.01, cloroformo).

EJEMPLO 8:

a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregнено [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol.

20. Se deja reposar hasta el día siguiente (aproximadamente 15 horas) a la temperatura ambiente una solución de 2.20 g de 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona y 1.79 g de fenilhidrazina en 50 cc de ácido acético glacial y luego se evapora en un vacío. Se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución con solución de hidróxido sódico - 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se recristaliza el producto bruto de cloruro metilénico/benceno. Punto de fusión 216-217°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 278 m μ ($\log \epsilon =$



303204

4.33). $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$ (c = 1.16, cloroformo).

b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.

- Se añaden 10 cc de anhídrido acético a una solución de 2.08 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol en 30 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Luego se vierte la solución dentro de 300 cc de una solución acuosa de acetato sódico al 10 %, helada, después de reposar durante corto tiempo se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye el derivado acetílico con cloruro metilénico/acetona (19:1) y (9:1). Después de recristalizar de cloruro metilénico/metanol el compuesto funde a 138° (descomposición). Los cristales contienen metanol de cristalización. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 mμ (log ε = 4.40) $[\alpha]_D^{22} = +55^\circ$ (c = 1.08, cloroformo).

c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno 3,2-c 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelve 1.62 g de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 60 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente. Se deja reposar la solución durante 17 horas y luego se evapora en un vacío a una temperatura



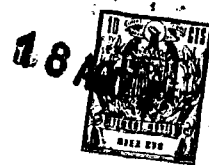
303264

- tura de baño de 20°. Se recoge el residuo en 15 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 6 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico
5. mientras se enfría y luego se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cristaliza el producto bruto de cloruro metilénico/acetona/éter. Punto de fusión 220-222°. Espectro ultravioleta (cloroformo): máximo a 287 m μ ($\log \xi = 4.33$). $[\alpha]_D^{22} = +140^\circ$ (c = 1,13, cloroformo). Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1747 (O-acetilo), 1720 (cetona) y 1700 (N-acetilo) cm $^{-1}$.
- 15.

EJEMPLO 9:

a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregнено[3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.

- Se calienta hasta una temperatura de baño de 80° al reflujo durante aproximadamente 17 horas una solución de 970 mg de 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona y 940 mg de 1-metil-piperidil-(4)-hidrazina en 20 cc de cloroformo y 20 cc de ácido acético glacial. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución de cloruro metilénico dos veces con solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se efectúa el trabajado ulterior del producto bruto sin purificación adicional.
- 25.
- 30.



303204

b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.

Se añaden 9 cc de anhídrido acético a una solución de 1.7 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-amino-pirazol en 27 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Luego se vierte la solución dentro de 150 cc de una solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado, helada, y se extrae la mezcla con cloruro metilénico después de haber reposado durante corto tiempo. Luego se ajusta el valor pH de la fase acuosa a 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 40 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el derivado diacetílico con cloruro metilénico/metanol (4:1), (2:1) y (1:1). Se efectúa el trabajado ulterior de la substancia resultante sin purificación adicional.

25. c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.

Se disuelve 1.0 g de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80 % por volúmen, a la temperatura ambiente. Se deja repo-

303204



5. sar la solución durante aproximadamente 17 horas y luego se evapora en un vacío a una temperatura de baño de 20°. Se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y se extrae una serie de veces con cloroformo. Se lavan los extractos de cloroformo con solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado,
10. se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cristaliza el producto bruto de acetona. Punto de fusión 146°. $[\alpha]_D^{22} = +165^\circ$ (c = 1.03, cloroformo). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 m μ (log $\epsilon = 4.2$). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1746 (O-acetilo), 1720 (cetona) y 1696 (N-acetilo) cm $^{-1}$.
- 15.

EJEMPLO 10:

17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol.

20. El compuesto se produce mediante la reacción de 2 α -ciano-17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (producida de acuerdo con el Ejemplo 1) con fenilhidrazina en ácido acético glacial en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 a). Se purifica el producto bruto mediante la cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido aluminico neutro (actividad - II), con lo cual se eluye el compuesto con benceno y benceno/éter (9:1). El compuesto es oleoso. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 280 m μ (log $\epsilon =$
- 25.
30. 4.29).

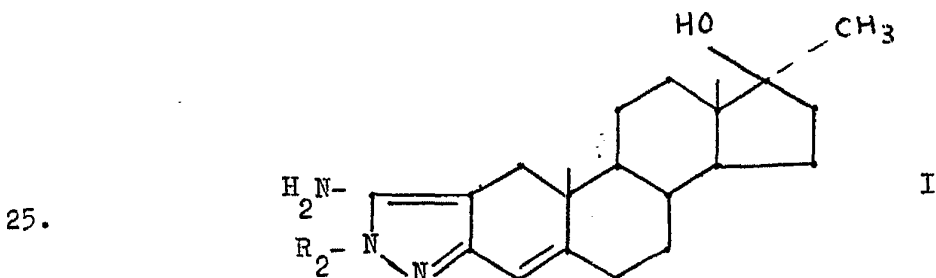
303204 18 AGO



N O T A

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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 19 de Agosto de 1.963, 30 de Enero, 6 de -
5. riormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio funda -
10. Marzo, 7 de Abril y 20 de Mayo de 1.964, bajo los núme -
ros 10 201/63, 1 066/64, 2 911/64, 4 365/64 y
6 576/64 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido inven -
15. to y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la producción -
de compuestos heterocíclicos", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la producción de
20. compuestos heterocíclicos", de fórmula I,



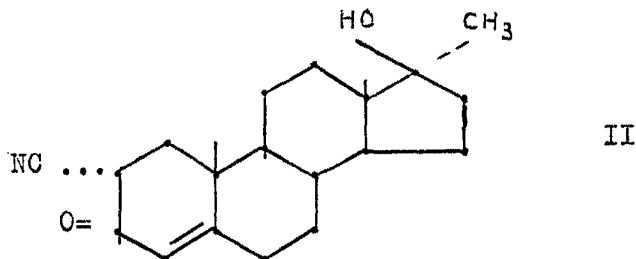
30.



303204 18 AGO

en la que R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C₁-C₄), fenilo o 1-metil-4-piperidilo, caracterizado porque se condensa el compuesto de fórmula II,

5.



10.

con un compuesto de fórmula III,

15.



en la que R₂ tiene el significado arriba indicado, - en un disolvente orgánico inerte adecuado.

20.

2ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 18 AGO. 1964

SANDOZ, A.G.,

GOMEZ ACEBO Y MODEI