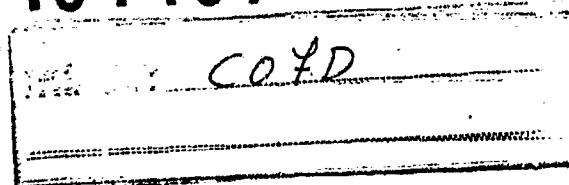


PATENTE DE INVENCION

Ref. 3633.

431497



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para preparar un derivado de  
s-triazol/1,5-a/piridina.

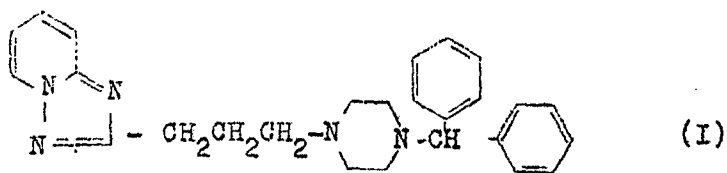
=====

*Solicitante:* KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa,  
residente en No.2-5, Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku,  
Tokyo, Japón.

=====

La presente invención se relaciona con un procedi-  
miento para preparar un nuevo compuesto químico, 2-/3-(4-di-  
fenilmetil-1-piperazinil)propil/-s-triazol/1,5-a/piridina,  
util como agente terapéutico para enfermedades alérgicas, en  
5 especial para asma alérgica.

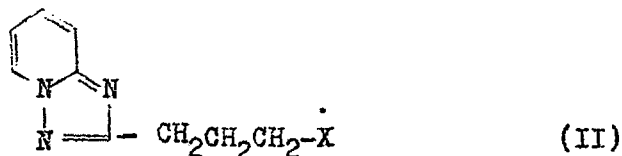
El nuevo compuesto obtenido según la presente invención, tiene la fórmula general:



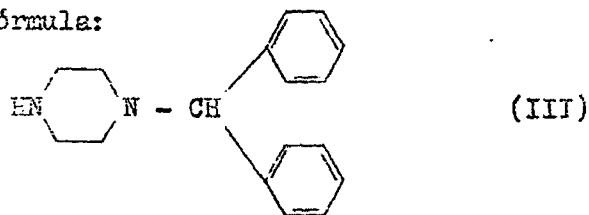
5 e incluye no solo la base que corresponde a esta fórmula sino también las correspondientes sales de adición de ácido no tóxicas, tales como por ejemplo, el dihidrocloruro formado entre la base y cloruro de hidrógeno.

10 Como resultado de los estudios realizados sobre la preparación y propiedades fisiológicas de varios derivados de triazol[1,5-a]piridina, se ha encontrado que el compuesto de la presente invención posee interesantes propiedades farmacodinámicas y, en particular, constituye un agente terapéutico muy útil para tratamiento del asma alérgica.

15 El procedimiento de la invención para preparar el compuesto de fórmula (I), comprende la reacción del compuesto de fórmula:



20 en la que X representa el residuo de un éster reactivo (por ejemplo, un átomo de halógeno o un radical ésterarilsulfónico tal como un radical p-toluenosulfonato), con N-difenilmetilpiperazina de fórmula:



La reacción se efectúa preferiblemente calentando una mezcla sustancialmente equimolar de los reactantes en un disolvente orgánico adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, tolueno, xileno, 1,2-dietoxietano y similares, en presencia de una cantidad equimolar o ligeramente en exceso de un agente desacidificante, tal como por ejemplo, carbonato potásico, trietilamina, etc, a una temperatura del punto de ebullición del disolvente empleado. Cuando se utiliza el compuesto de fórmula (II) en la que X es cloro, se prefiere en general añadir una cantidad catalítica de un yoduro alcalino, tal como yoduro sódico o potásico, con el fin obtener un rendimiento superior.

Las propiedades fisiológicas del compuesto de la presente invención, son en términos aproximados las siguientes:

Toxicidad aguda:

El valor LD<sub>50</sub> por vía oral del presente compuesto es de 625 mg/kg (límite de confianza 507-768 mg/kg) para ratones macho ddN y de 485 mg/kg (límite de confianza 418-563 mg/kg) para ratones hembra ddN.

El valor LD<sub>50</sub> de homoclorciclizina, empleada como control, resulta ser de 353 mg/kg en los ratones. El valor LD<sub>50</sub> por vía oral del presente compuesto es de 1.370 mg/kg (límite de confianza 1.051-1,790 mg/kg) para ratas macho wistar e inferior a 450 mg/kg para ratas hembra wistar. El presente compuesto muestra una toxicidad inferior a la que posee la homoclorciclizina.

Las acciones inhibitorias del presente compuesto sobre el ataque de asma experimentalmente alérgico en los cobayos, son como sigue:

El presente compuesto fue estudiado con respecto al

ataque de asma inducido por la reacción antígeno-anticuerpo en los cobayos. Los cobayos fueron sensibilizados pasivamente por la inyección de 0,1 a 0,3 mm/100 g de peso corporal de antisuero de conejo a BSA (albúmina de suero bobino) en la vena de la oreja. Transcurridas 46 horas desde la sensibilización pasiva, los cobayos fueron administrados oralmente con los compuestos a ensayar. Dos horas después de la administración oral, se provocó el ataque de asma mediante un aerosol (0,1 ml/min.) de solución al 1 % de BSA en salina fisiológica en la cámara de plástico en la cual estaba colocado el cobayo del ensayo. Los síntomas del ataque de asma fueron observados durante 10 minutos y evaluados en los siguientes índices shock. Los índices de shock son examinados por los grados de shock, número de cobayos muertos/número de animales empleado y proporción de supervivientes.

Los grados de shock son como sigue:

- |   |  |
|---|--|
| 0 | sin cambios  |
| 1 | ligera estimulación de la expiración   |
| 2 | estimulación de la expiración (expiración con dolor) o ligera singultación                 |
| 3 | ataque de singultación   |
| 4 | el ataque más fuerte de colapso y agitación pero se recupera del colapso en unos 5 minutos |
| 5 | recuperación del colapso en 5 a 10 minutos   |
| 6 | Interrupción de la expiración hasta la muerte en 10 minutos.                               |

Las tablas 1 y 2 muestran los efectos del presente compuesto. Una dosis oral de 1 mg/kg del presente compuesto inhibe la muerte por shock y una dosis oral de más de 5 mg/kg inhibe completamente la muerte.

Con respecto a las incidencias del ataque de asma, una dosis de más de 0,5 mg/kg las inhibe significativamente en comparación con los cobayos no tratados y una dosis de 5 mg/kg suprime totalmente el ataque de asma severo. El presente compuesto inhibe el ataque de asma de un modo más significativo que la homoclorciclizina.

Tabla 1 Efectos del presente compuesto y de homoclorciclizina en el asma inducido con BSA en cobayos

Cantidad de anti-suero de conejo a BSA ml/100 g	Compuestos ensayados	Dosis mg/kg p.o.	A/B	Proporción de supervivientes
0,1	☒	0	16/16 (100)	7/16 (43,7)
	☒☒	0,5	3/6 (50)	5/6 (83,3)
		1,0	4/10 (40)	10/10 (100)
		5,0	0/6 (0)	6/6 (100)
	homoclor.	0,5	4/6 (66,7)	5/6 (83,3)
		1,0	6/10 (60)	10/10 (100)
5,0		1/6 (16,7)	6/6 (100)	
0,2	☒	0	16/16 (100)	2/16 (12,5)
	☒☒	5	0/6 (0)	6/6 (100)
	homoclor.	5	4/6 (66,7)	6/6 (100)
0,3	☒	0	10/10 (100)	2/10 (20)
	☒☒	5	0/5 (0)	5/5 (100)
	homoclor.	5	1/5 (20)	5/5 (100)

\* : sin tratamiento

~~\*\*\*~~: el presente compuesto

homoclor.: homoclorciclizina

A/B: No. de cobayos muertos/No. de cobayos provocados

( ): porcentaje.

Tabla 2 Acción inhibitoria del presente compuesto y de homoclorciclizina en el asma inducido con BSA en cobayos.

Cantidad de anti-suero de conejo a BSA ml/100 g	Compuestos ensayados	Dosis mg/kg p.o.	Severidad del ataque de asma						Significado estadístico	
			0	1	2	3	4	5		6
	sin tratamiento	0	0	0	0	0	3	4	9	
0,1	el presente compuesto	0,5	0	0	1	2	2	0	1	$z_1=2,618$ $p < 0,01$
		1,0	0	2	2	2	4	0	0	$z_1=4,032$ $p < 0,0001$
		5,0	0	2	3	1	0	0	0	$z_1=3,686$ $p < 0,001$
0,1	homoclor.	0,5	0	0	2	0	2	1	1	$z_1=2,235$ $p < 0,02$
		1,0	0	1	2	1	5	0	1	$z_1=3,368$ $p < 0,001$
		5,0	0	1	1	3	0	1	0	$z_1=3,576$ $p < 0,001$
0,2	sin tratamiento	0	0	0	0	0	1	1	4	
	el presente compuesto	5	0	1	2	3	0	0	0	$z_1=4,112$ $p < 0,0001$
	homoclor.	5	0	0	1	1	3	1	0	$z_2=2,067$ $p < 0,04^{***}$ $z_1=3,993$ $p < 0,0001$
0,3	sin tratamiento	0	0	0	0	0	2	0	8	
	el presente compuesto	5	0	1	2	2	0	0	0	$z_1=3,26$ $p < 0,001$
	homoclor.	5	0	0	0	4	1	0	0	$z_2=2,008$ $p < 0,05^{***}$ $z_1=3,23$ $p < 0,002$

\* Las comparaciones estadísticas se efectuaron con el ensayo U de Mann y Whitney.

$z_1$ : El valor estadístico entre sin tratamiento y cada compuesto ensayado.

5  $z_2$ : El valor estadístico entre el presente compuesto y homoclorciclizina.

10 \*\* $z$ : Los resultados demuestran que el presente compuesto tiene una acción inhibitoria más significativa sobre el ataque de asma inducido con BSA que la acción de la homoclorciclizina.

15 Acciones inhibitorias sobre el ataque de asma inducido por histamina: Se utilizaron cobayos macho de un peso aproximado de 300 g. El ataque de asma fue provocado por un aerosol de una solución al 0,2 % de dihidrocloruro de histamina en salina fisiológica, durante 10 minutos. Las acciones inhibitorias fueron examinadas por los grados de shock, número de cobayos muertos/número de cobayos provocados y proporción de supervivientes.

20 Los compuestos a ensayar se administraron oralmente dos horas antes de pulverizar la solución de histamina.

25 La Tabla 3 muestra la severidad del ataque de asma, el número de cobayos muertos/número de cobayos provocados y la proporción de supervivientes. El presente compuesto inhibe de forma notable y significativa el ataque de asma más que ningún otro tratamiento y más que el tratamiento efectuado con homoclorciclizina.

**Tabla 3** Acciones inhibitorias del presente compuesto y homoclorciclizina sobre el ataque de asma inducido con histamina.

Tratamiento	Dosis mg/kg p.o.	Severidad del ataque de asma						A/B	Proporción de supervivientes		
		0	1	2	3	4	5			6	
sin tratamiento	1	0	0	0	0	0	0	0	20	20/20(100)	0/20 ( 0 )
sin tratamiento	2	0	0	0	0	0	0	0	7	7/7 (100)	0/7 ( 0 )
	0,156	0	0	0	0	0	0	0	10	10/10(100)	0/10 ( 0 )
	0,313	0	0	0	0	5	5	0	10	10/10(100)	10/10 (100)
	$z_1 > 5$	diferencia notablemente significativa con respecto al "sin tratamiento 1"									
	0,625	0	0	0	1	8	1	0	9	9/10 (90)	10/10 (100)
	$z_1 > 5$	diferencia notablemente significativa con respecto al "sin tratamiento 1"									
el presente compuesto	1,25	0	0	1	5	4	0	0	4	4/10 (40)	10/10 (100)
	$z_1 > 5$	diferencia notablemente significativa con respecto al "sin tratamiento 1"									
	2,50	2	0	3	5	1	0	0	1	1/11 (9,1)	11/11 (100)
	$z_1 > 5$	diferencia notablemente significativa con respecto al "sin tratamiento 1"									
	$z_2 = 2,332$	diferencia significativa con respecto a la homoclorciclizina (250 mg/kg) (p 0,02)									
	10,0	4	0	2	0	0	0	0	0	0/6 ( 0 )	6/6 (100)
	$z_1 = 3,321$	diferencia significativa con respecto al "sin tratamiento 2" (p<0,0005)									
	$z_2 = 2,844$	diferencia significativa con respecto al "sin tratamiento 1" (p<0,005)									
homoclor.	2,50	0	0	1	5	4	1	0	5	5/11 (45,5)	11/11 (100)
	$z_1 > 5$	diferencia notablemente significativa con respecto al "sin tratamiento 2"									
	10,0	0	0	1	4	1	0	0	1	1/6 (16,7)	6/6 (100)
	$z_1 = 3,315$	diferencia significativa con respecto al "sin tratamiento 1" (p<0,0005)									

A/B: No. de cobayos muertos/No. de cobayos provocados. Las comparaciones estadísticas se efectuaron con el ensayo U de Mann y Whitney.

Acción anti-histamínica del presente compuesto sobre la tira de la cadena traqueal del cobayo:

Con respecto a la contracción inducida con histamina de las tiras de la cadena traqueal del cobayo, la proporción inhibitoria del presente compuesto es de 124 % ( $4 \times 10^{-5} M$  del presente compuesto se suspendió en solución tiroidea) y la proporción inhibitoria de la homoclorciclizina ( $4 \times 10^{-5} M$ ) fué de 74 %.

Acción anti-colinérgica:

El presente compuesto no resultó tener acción anti-acetilcolinérgica.

Acción inhibitoria del presente compuesto sobre la reacción de anafilaxis cutánea pasiva (PCA):

1) PCA heterólogo en los cobayos:

Cobayos macho fueron sensibilizados pasivamente por inyección intradérmica de antisuero del conejo a la albúmina de huevo e inyectados intravenosamente con albúmina de huevo 4 horas después de la sensibilización. Los compuestos del ensayo fueron suministrados oralmente 30 minutos antes del desafío con albúmina de huevo. La extravasación de colorante azul en la piel inyectada es extractada con formamida y determinada ópticamente como se muestra en la tabla 4, siendo la proporción inhibitoria de la extravasación de colorante azul del presente compuesto (25 mg/kg po) de 57,8 % y la de homoclorciclizina (25 mg/kg po) de 41,7 %.

2) PCA homólogo en ratas:

Ratas macho wistar ó SD fueron sensibilizadas pasiva-

mente por el método Motas (Immunology 7, 681, 1.964) y desafiadas por la inyección intravenosa de antisuero de rata wistar ó SD a la albúmina de huevo o suero de caballo. La acción inhibitoria del presente compuesto sobre PCA homólogo (inducido por anticuerpo sensibilizante de células, tipo reagina) se muestra en la tabla 5.

5

Tabla 4 Efectos del presente compuesto y homoclorciclizina sobre la reacción de anafilaxis cutanea pasiva heterologa (inducida por la inyección intradérmica de antisuero de conejo a la albúmina de huevo) en los cobayos

10

Droga	Dosis mg/kg po	Administración antes del desafio	% de inhibición de extravasación de colorante azul
sin tratamiento	0	0	0
el presente compuesto	25	30 min.	57,8
homoclor.	25	30 min.	41,7

Tabla 5 Efectos del presente compuesto sobre la reacción cutanea pasiva homóloga (inducida por antisueron de rata a la albúmina de huevos o albúmina de caballo) en ratas.

15

Tabla 5 (continuación)

Droga	Dosis mg/kg po	Raza de las ratas	Antígeno	Después de la sensibilización	Antes del desafío	% de inhibición
sin tratamiento	0	Wistar	albúmina de huevo	72 hrs.	0 min.	0
el presente	25	"	"	"	30	64,3
compuesto	50	"	"	"	30	88,8
sin tratamiento	0	SD	suero de caballo	48	0	0
el presente	100	"	"	"	3 hrs.	94,8

Después de la sensibilización: desafío después de la sensibilización. Antes del desafío : administración antes del desafío  
 % de inhibición : % de inhibición de extravasación del colorante azul.

5

Tabla 6

Antígeno	Droga	Concentración	% de inhibición
albúmina	el presente	$2 \times 10^{-7} M$	32,2
de huevo	compuesto	$3 \times 10^{-7} M$	55,6
	sal HCl	$5 \times 10^{-7} M$	60,1

Quando se administran oralmente, 30 minutos antes del desafío, 25 mg/kg y 50 mg/kg del presente compuesto, las proporciones inhibitorias sobre ratas Wistar, son de 64,3 % y 88,8 % respectivamente.

10

La proporción inhibitoria en ratas SD es de 94 %, con una dosis de 100 mg/kg del presente compuesto, 3 horas antes del desafio.

5 El presente compuesto inhibe notablemente el PCA inducido con anticuerpo sensibilizante de células, de tipo reagina, tanto en la rata Wistar como en la SD.

Acción inhibitoria del presente compuesto sobre la reacción Schultz-Dale en los cobayos:

10 Cobayos macho son sensibilizados activamente y sus preparados de ileo son tratados por el método Schultz-Dale (J. Pharmacol. Exp. Ther., 4, 167, 1.913).

15 Las proporciones inhibitorias son de 32,2, 55,6 y 60,1 % respectivamente a las concentraciones de 2x, 3x y  $5 \times 10^{-7} M$  del presente compuesto. El presente compuesto inhibe notablemente la reacción de Schultz-Dale en el ileo del cobayo activamente sensibilizado.

Las anteriores propiedades farmacológicas que posee el presente compuesto, se deben a la triazol/1,5-a/piridina.

20 Al objeto de ilustra solamente esta invención, a continuación se proporcionan ejemplos. Naturalmente, esta invención no se limitará a dichos ejemplos. Debido a que el compuesto de partida de fórmula II es nuevo también, se describirá primeramente, con fines de referencia, la preparación de dicho material.

25

Ejemplo de referencia:

Preparación de 2-(3-cloropropil)-s-triazol/1,5-a/piridina.

30

a) Preparación de 2-(3-hidroxiopropil)-s-triazol/1,5-a-piridina.

Se refluje durante 8 horas una suspensión agitada de 105 g de yoduro de 1,2-diaminopiridinio, 61 g de carbonato potásico anhidro y 76 g de gamma-butirolactona en 1,2-dietoxietano. Después de enfriar, la mezcla se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le añaden 1.000 ml de agua y la mezcla se agita durante cierto tiempo. A continuación se añaden a la mezcla, bajo agitación continua, 1000 ml de cloroformo. El producto cristalino separado se recoge por filtración. Su peso es de 30 g. La capa clorofórmica del filtrado se separa de la capa de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para proporcionar un aceite viscoso que solidifica tras la trituración con éter de petróleo. El producto cristalino pesa 74 g. El producto cristalino total (104 g) se recrystaliza en acetato de etilo para dar 87 g de prismas incoloros, p.f. 71,5 - 73°C.

	C	H	N
Anal. Calcd. para $C_9H_{11}ON_3$ :	61,00	6,26	23,72
Encontrado:	60,82	6,14	23,48

b) A una solución de 34,5 g de 2-(3-hidroxipropil)-s-triazol-1,5-a/piridina en 500 ml de cloroformo, se añaden gota a gota, 77 g de oxicloriguro de fósforo, a una temperatura de 5 a 15°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta en un baño de agua durante una hora y se añade luego a 300 g de hielo-agua. La mezcla se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico. A continuación, se separa la capa orgánica de la capa acuosa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para dar el residuo, el cual se cromatografía sobre alúmina con benceno. Se obtienen 23 g de 2-(3-cloropropil)-s-triazol-1,5-a/piridina como agujas incoloras después de la recrystalización en ciclohexano, p.f. 56,5 - 57°C.

	C	H	N
Anal. Calcd. para $C_9H_{10}N_3Cl$ :	55,25	5,15	21,48
Encontrado:	55,58	5,33	21,55

EJEMPLO 1

5 Se refluje durante 5 horas una mezcla de 2 g de  
2-(3-cloropropil)-s-triazol/1,5-a/piridina, 2,5 g de N-dife-  
nilmetilpiperazina, 1,4 g de carbonato potásico anhidro y  
0,5 g de yoduro sódico en 70 ml de dimetilformamida. La mez-  
cla de reacción se enfria y se filtra el precipitado. El fil-  
10 trado se concentra bajo presión reducida y se añaden al re-  
siduo 60 ml de cloroformo. La solución clorofórmica resultan-  
te se extracta tres veces, cada vez, con 90 ml de una solución  
normal de ácido clorhídrico. La capa acidica combinada se la-  
va dos veces con cloroformo y se trata con carbonato potásico.  
15 La mezcla básica se extracta con cloroformo y el extracto se  
seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para dar un  
producto en bruto, el cual se cromatografía sobre gel de sí-  
lice con acetato de etilo, seguido con acetato de etilo con-  
teniendo metanol (10 %). A partir de la fracción de solución  
de acetato de etilo-metanol, se obtienen 2 g de 2-3-(4-di-  
20 fenilmetil-1-piperazinil)propil/-s-triazol/1,5-a/piridina  
de un punto de fusión de 92 - 94°C. La recristalización en  
benceno-ciclohexano proporciona 1 g (24 %) de prismas inco-  
loros, p.f. 105,5°C.

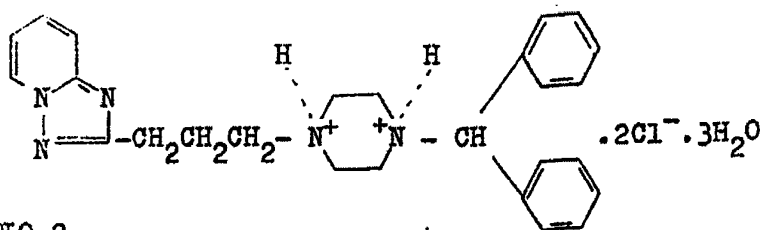
	C	H	N
Anal. Calcd. para $C_{26}H_{29}N_5$ :	75,88	7,10	17,02
Encontrado:	75,63	7,26	17,00

25 Para obtener la sal dihidrocloruro, se añade una  
solución de cloruro de hidrógeno en etanol a una solución de  
la base libre anterior en etanol. Esta mezcla se concentra a

presión reducida para dar un residuo cristalino el cual se recristaliza en etanol-éter de petróleo para formar agujas finas, incoloras, hidrosκόpicas, p.f. 179 - 180°C.

Anal. Calcd. para $C_{26}H_{29}N_5 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ :	57,98	6,92	13,00
Encontrado:	57,90	6,77	13,10

La sal es soluble en agua y en alcohol. La fórmula estructural es:



EJEMPLO 2

10 Etapas 1. Preparación de p-toluenosulfonato de 3-(s-triazol[1,5-a]piridin-2-il)-n-propilo.

En un matraz de tres cuellos, de 50 ml, equipado con agitado y termómetro, se colocan 1,8 g (0,01 moles) de 2-(3-hidroxiopropil)-s-triazol[1,5-a]piridina y 10 ml de piridina.

15 El matraz es rodeado con un baño de agua suficientemente fría para rebajar la temperatura de la mezcla a 10°C. A esta temperatura, se añaden 1,9 g (0,01 moles) de cloruro de p-toluenosulfonilo en porciones, en periodos de 3 a 5 minutos. La mezcla se agita entonces durante 1 hora a una temperatura inferior a 20°C, tras lo cual se añade a 150 ml de  
20 agua de hielo. El éster se extracta con cloroformo y se evapora la solución clorofórmica bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se recristaliza en benceno.

25 El rendimiento en éster es de 1,3-1,6 g (40-50 %, basado en la 2-(3-hidroxiopropil)-s-triazol[1,5-a]piridina). Funde a 82-82,5°C.

Análisis:  $C_{16}H_{17}O_3N_3S = 331,32$

Calculado: C %, 58,00, H % 5,17, N % 12,68

Encontrado: 57,77, 5,12, 12,53

Etapa 2. Preparación de 2-(3-(4-difenilmetil-1-piperazinil)propil)-s-triazol/1,5-a/piridina.

En un matraz de 30 ml equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo, se colocan 200 mg ( $6,10^{-4}$  moles) del éster, 750 mg ( $3,10^{-3}$  moles) de N-difenilmetilpiperazina y 3 ml de tolueno absoluto.

La mezcla se calienta bajo un condensador de reflujo con agitación durante 1,5 horas.

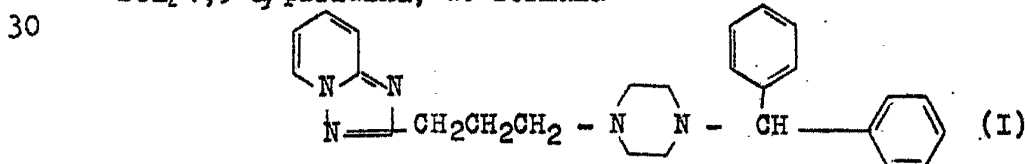
La solución se diluye con 30 ml de benceno y luego se extrae con una solución de HCl 2N. La capa de ácido clorhídrico se neutraliza con  $K_2CO_3$  y luego se extrae con cloroformo, secándose el extracto sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. La solución clorofórmica se evapora bajo presión reducida para dar un residuo oleoso que se refina por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo conteniendo 5 % de metanol.

Los eluados se recogen y se evaporan bajo presión reducida para dar cristales blancos. Funde a 113-114°C. El rendimiento es de 230 mg (93 % de la cantidad teórica).

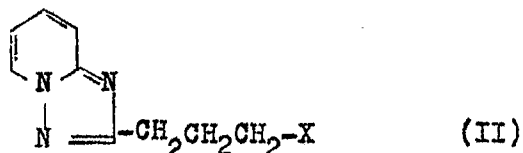
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 Japón con el nº Sho 121975 de 30 de octubre de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para preparar un derivado de s-triazol/1,5-a/piridina; caracterizándose por lo siguiente:

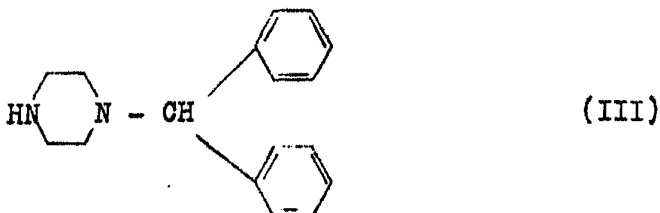
1.- Procedimiento para preparar un derivado de s-triazol/1,5-a/piridina, de fórmula



y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula:



5 en la que X representa el residuo de un éster reactivo, con N-difenilmetilpiperazina de fórmula:



10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que X se elige del grupo consistente en cloro, bromo, yodo y un radical arilsulfonilo.

3.- Procedimiento para preparar un derivado de s-triazol/1,5-a/piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 MAR. 1975

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

1. & 2. FIRMADOS Y ENDOSADO  
por el Firmado: L. García Forastades