

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4174

3700

Int. Cl.² C07D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS
HETEROCICLICOS.

=====

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

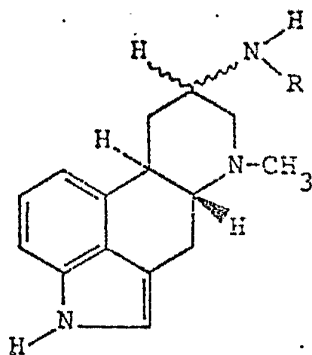
436569

=====

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

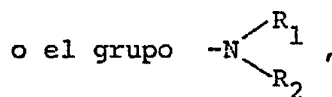
De acuerdo con la invención se pro-
porcionan nuevos compuestos de fórmula I,

5



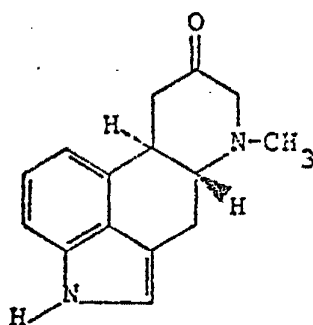
I

en donde R es 3-piridilo o 3-piridilo mono- o polisubstituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, fenoxi, halógeno, hidroxii,



5 en donde cada una de R_1 y R_2 , independientemente, es hidrógeno o alquilo inferior.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se reduce el compuesto de fórmula II,



II

10 asociado físicamente o químicamente con una amina de fórmula III,

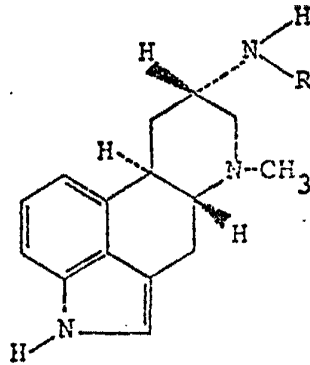


III

en donde R tiene el significado previamente indicado.

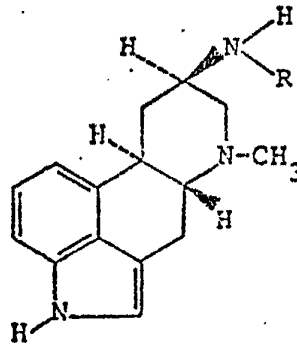
Deberá apreciarse que un compuesto de fórmula

Ia,



Ia

o de fórmula Ib,



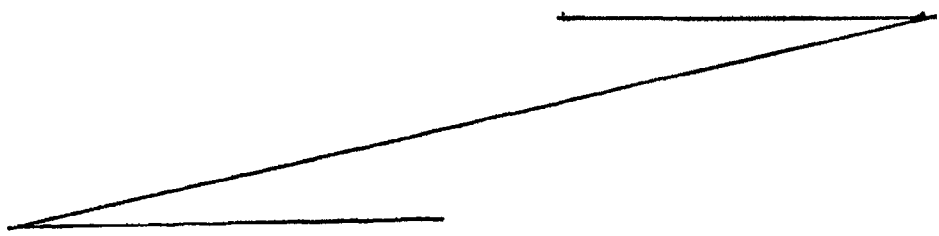
Ib

en donde R tiene el significado previamente indicado,
5 puede separarse o purificarse en la forma convencional.

El halógeno preferentemente es flúor, bromo,
especialmente cloro.

Los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio indi-
cados como sustituyentes del anillo de piridina, así
10 como los grupos alquilo representados por los símbolos
R₁ y R₂, preferentemente contienen de 1 a 4 átomos
de carbono.

Polisustituido significa preferentemente

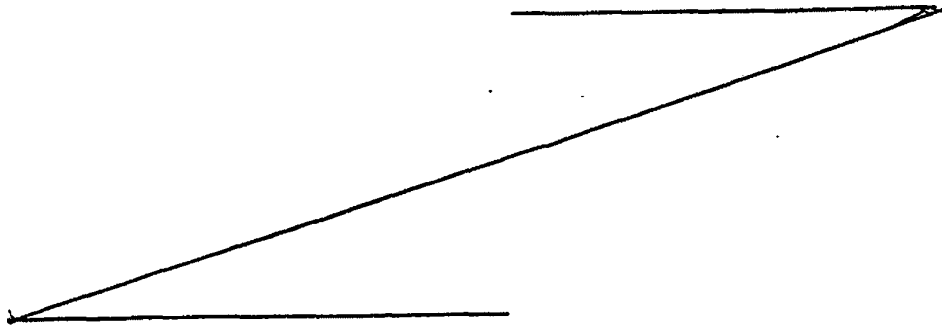


disubstituido o especialmente monosubstituido.

Cualquier substituyente se encuentra preferentemente en una posición orto con relación al átomo de nitrógeno del anillo de piridilo, especialmente en una posición para con relación al substituyente aminoergolina.

Quando el compuesto de fórmula II está asociado físicamente con un compuesto de fórmula III, la reducción de acuerdo con la invención se efectúa convenientemente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble, preferentemente metal de paladio, que puede usarse facultativamente sobre soportes, p.ej. carbón activo. La hidrogenación se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico adecuado, p.ej. un alcohol alifático inferior, p.ej. metanol, o un ácido carboxílico, p.ej. ácido acético glacial. La hidrogenación puede efectuarse a presión ambiente.

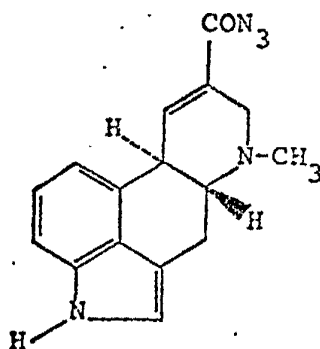
Quando el compuesto de fórmula II está asociado químicamente con un compuesto de fórmula III, la asociación resultante puede ser en forma de una base de Schiff. La reducción se efectúa preferentemente en la forma usual para la reducción de bases de Schiff, p.ej. con un agente de reducción tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro. Una temperatura adecuada es alrededor de 0°C.



La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte tal como una mezcla de metanol o dioxano. Las bases de Schiff pueden prepararse en la forma usual, p.ej. fundiendo un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en una atmósfera inerte, preferentemente en presencia de un agente de condensación adecuado, p.ej. carbonato de potasio. Si se desea las bases de Schiff pueden usarse in situ.

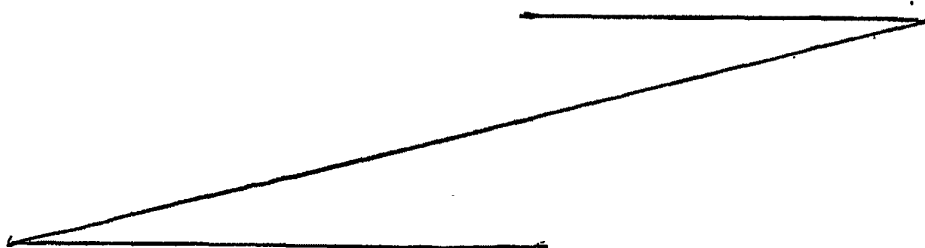
La purificación de la mezcla de la reacción resultante puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. mediante cromatografía, p.ej. sobre gel de sílice con una mezcla de disolventes adecuada, tal como un hidrocarburo clorado (p.ej. cloruro de metileno) / alcohol alifático inferior (p.ej. metanol) con proporciones variantes.

El compuesto de fórmula II puede obtenerse, p.ej., mediante reacción del compuesto de fórmula V



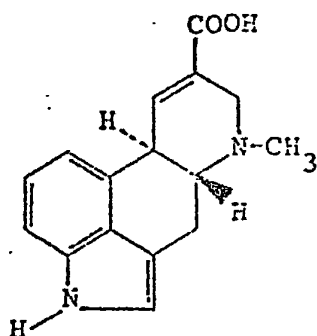
V

con un ácido.



Un ácido adecuado es un ácido mineral tal como ácido clorhídrico acuoso. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura elevada, p.ej. al reflujo.

El compuesto de fórmula V puede obtenerse mediante reacción de un derivado funcional reactivo de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-carboxílico de fórmula IV,



IV

con una azida de álcali en un disolvente inerte seco.

Un ejemplo de un derivado funcional reactivo del ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergoleno-8-carboxílico que puede usarse es el producto de adición con un complejo formado a partir de una amida de ácido N-dialquil(inferior) substituido de un ácido monocarboxílico alifático conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente dimetilformamida, y un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, fosgeno o cloruro de tionilo.

El clorhidrato de cloruro de ácido, el producto de adición con carbodiimida o anhídridos mixtos del ácido de fórmula IV con ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, que pueden producirse en forma conocida,

pueden usarse alternativamente.

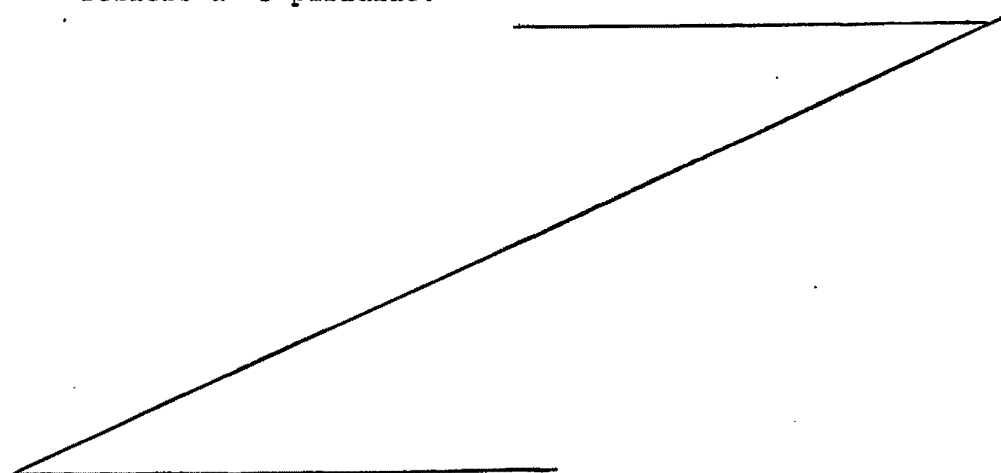
Las temperaturas de reacción adecuadas son de -20 a 20°C. Una azida adecuada es la azida de sodio.

5 Las formas de sal de adición de ácido de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en la forma usual a partir de las formas de base libre y viceversa. Un ácido adecuado para la formación de sales es el ácido tartárico, el ácido maleico, el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico. Los compuestos pueden existir
10 en forma cristalina solvatada, p.ej. en forma de hidrato.

En cuanto no se describa particularmente la producción de cualesquier materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse
15 de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

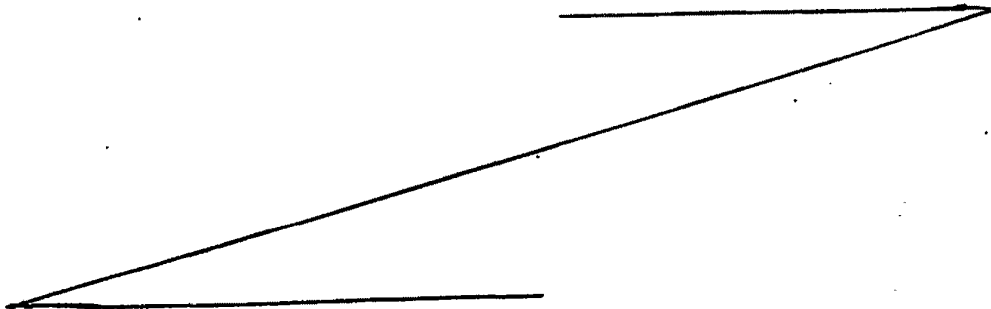
En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

20 Deberá apreciarse que en algunos casos el 3-piridilo cuando es substituido, preferentemente se refiere a 5-piridilo.



EJEMPLO 1: 6-metil-8-(3-piridil)amino-ergolina

24,0 g de 6-metil-8-oxo-ergolina, 34,0 g de 3-aminopiridina y 4,0 g de carbonato de potasio se calientan hasta 150° en un matraz de sulfonación en una atmósfera de nitrógeno y se mantienen a esta temperatura durante 6 horas. Después de este tiempo de reacción, la base de Schiff obtenida en forma de una masa negra se disuelve en 400 cc de metanol/dioxano (1:1), la solución se enfría hasta 0° y se reduce mediante la adición, en porciones, de 18,9 g de borohidruro de sodio a 0° en el transcurso de 1 hora mientras se agita. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad en un evaporador rotatorio, se recoge en 2,5 litros de cloruro de metileno y se lava 6 veces con 1 litro de agua. Las fases de agua se sacuden sucesivamente con 1 litro de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se tratan con 3 g de carbón activo, se filtran a través de talco y se concentran mediante evaporación. El residuo obtenido en forma de una espuma parda se purifica mediante disolución en 500 cc de etanol y se precipita en forma de tartrato mediante la adición de una solución de 22,5 g de ácido L(+)-tartárico en 1 litro de etanol. El tartrato se separa mediante filtración, se lava con 200 cc de éter y se seca. La sal resultante se disuelve en 1,5 litros de agua mientras está caliente,



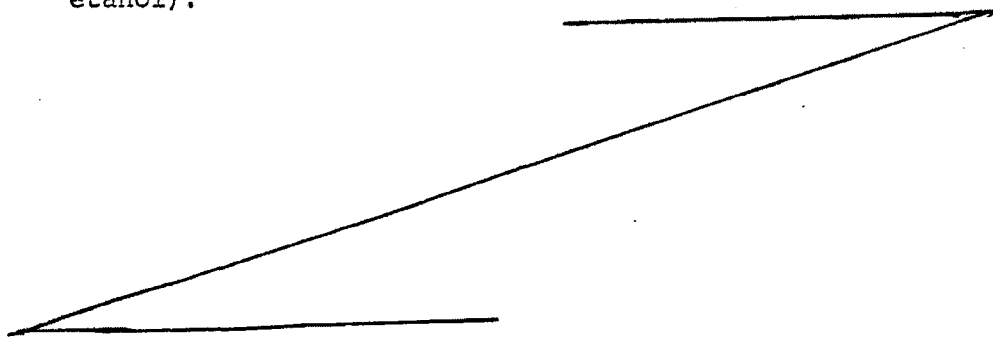
el pH de esta solución se ajusta a 7 con hidróxido de potasio 2 normal y la solución se extrae 3 veces con dos litros de cloruro de metileno cada vez. Las fases de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de sodio, se filtran a través de talco y se concentran mediante evaporación. La base bruta resultante se cromatografía sobre 800 g de gel de sílice (Merck 0,05-0,2 mm) con cloruro de metileno/metanol (98:2). La base pura se obtiene en forma de una espuma. Esta base se disuelve en 20 cc de metanol y se añaden 3 cc de agua destilada, con lo cual cristaliza la 6-metil-8-(3-piridil)amino-ergolina (mezcla 8R/8S). P.F. 125-131°;

$[\alpha]_D^{20} = +70,1^\circ$ (c = 0,998, piridina),

$[\alpha]_D^{20} = +100,4^\circ$ (c = 0,954, cloroformo).

15 Tritartrato de bis-[6-metil-8-(3-piridilamino)ergolina]

Una solución caliente de 10,2 g de ácido L(+)-tartárico en 300 cc de etanol se añade a 14,5 g de 6-metil-8-(3-piridilamino)ergolina disueltos en 300 cc de etanol. El tritartrato precipita inmediatamente. La mezcla se mantiene a 0° durante 1 hora y se filtra. Los cristales se lavan con 30 cc de etanol y a continuación se secan en alto vacío a 80°. De este modo se obtiene el tritartrato de bis-[6-metil-8-(3-piridilamino)ergolina] con un P.F. de 151-153°; $[\alpha]_D^{20} = -57,9^\circ$ (c = 0,342, etanol).



EJEMPLO 2: 6-metil-8-(3-piridilamino)ergolina

17,8 g de hidrogenmaleato de 6-metil-8-oxo-ergolina y 23,5 g de 3-aminopiridina en 500 cc de metanol se hidrogenan con la adición de 12 g de paladio al 10 %
5 sobre carbón activo bajo condiciones normales. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno (aprox. 120 horas), se separa el catalizador mediante filtración, se concentra el filtrado en vacío a una temperatura del baño de agua de 60°, y el residuo resultante se purifica y se
10 separa mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice con cloruro de metileno y la adición de cantidades crecientes de metanol.

La separación cromatográfica en los isómeros se efectúa como sigue:

15 La elución con cloruro de metileno con la adición de 2 % o 3% de metanol proporciona el isómero Ia

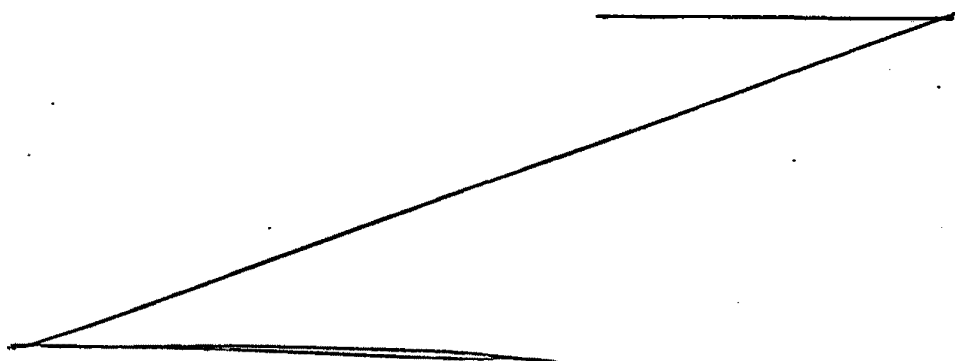
6-metil-8S-(3-piridilamino)ergolina

P.F. 160-161° (de acetona);

20 $[\alpha]_D^{20} = +70 \pm 3^\circ$ (c = 0,58, piridina), o
 $+41 \pm 2^\circ$ (c = 0,56, metanol).

El diclorhidrato cristaliza de isopropanol/éter con un P.F. desde 220° (descomp./vacío);

$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c = 0,48, etanol al 50 %).



La elución posterior con cloruro de metileno con la adición de 3 % a 5 % de metanol proporciona mezclas y luego el isómero Ib puro
6-metil-8R-(3-piridilamino)ergolina

5 P.F. 230-232° (de acetona);
 $[\alpha]_D^{20} = -82 \pm 3^\circ$ (c = 0,52, piridina), o
 $-40 \pm 2^\circ$ (c = 0,52, metanol).

EJEMPLO 3: 6-metil-8-(2-metoxi-5-piridilamino)ergolina

Una solución de 35,6 g de 6-metil-8-oxo-
10 ergolina en 1,4 litros de ácido acético glacial se añade lentamente, por gotas, a 35 g de paladio al 10 % sobre carbón activo y 18,6 g de 2-metoxi-5-aminopiridina en 400 cc de ácido acético glacial con hidrogenación
15 simultánea bajo condiciones normales. La adición se efectúa en el transcurso de aprox. 7 horas. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, se concentra el filtrado en vacío y se recoge el residuo resultante en cloruro de metileno (+ 15 % de isopropanol) y se lava con amoníaco
20 enfriado con hielo y agua. El residuo obtenido después de secar las fases orgánicas combinadas y de concentrar mediante evaporación, se purifica y se separa en los isómeros mediante cromatografía sobre una cantidad 80 veces mayor de gel de sílice con cloruro de metileno
25 y la adición de cantidades crecientes de metanol.

La elución con cloruro de metileno con la adición de 2 % de metanol proporciona el isómero Ia

6-metil-8S-(2-metoxi-5-piridilamino)ergolina

Diclorhidrato: P.F. a partir de 225° (descomp.) (de metanol/acetona);

5

$[\alpha]_D^{20} = -78 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en etanol/agua 1:1).

La elución posterior con cloruro de metileno con la adición de 4 % de metanol proporciona el isómero Ib

10 6-metil-8R-(2-metoxi-5-piridilamino)ergolina

P.F. a partir de 265° (descomp.) (de metanol/acetona);

$[\alpha]_D^{20} = -78 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

Diclorhidrato: P.F. a partir de 200° (descomp.)

(de isopropanol);

15 $[\alpha]_D^{20} = -38 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en etanol/agua 1:1).

EJEMPLO 4: 6-metil-8-(2-etoxi-5-piridilamino)ergolina

Los compuestos siguientes (isómeros Ia y Ib) se obtienen en forma análoga a la descrita en el

Ejemplo 3, a partir de 2-etoxi-5-aminopiridina y 6-metil-

20 8-oxo-ergolina en presencia de paladio:

6-metil-8S-(2-etoxi-5-piridilamino)ergolina

P.F. 148-150° (de acetona/éter);

$[\alpha]_D^{20} = +68 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

6-metil-8R-(2-etoxi-5-piridilamino)ergolina

25 P.F. a partir de 270° (descomp.) (de metanol/éter);

$$[\alpha]_D^{20} = -79 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 5: 6-metil-8-(2-isopropoxi-5-piridilamino)-ergolina

Los compuestos siguientes (isómeros Ia y Ib) se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 2-isopropoxi-5-aminopiridina y 6-metil-8-oxo-ergolina en presencia de paladio:

6-metil-8S-(2-isopropoxi-5-piridilamino)ergolina
P.F. 104-105° (de acetona/éter);

10 $[\alpha]_D^{20} = +65 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en piridina}).$

6-metil-8R-(2-isopropoxi-5-piridilamino)ergolina
P.F. 243-244° (de acetona/éter);

$$[\alpha]_D^{20} = -77 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en piridina}).$$

EJEMPLO 6: 6-metil-8-(2-n-butoxi-5-piridilamino)-ergolina

15 Los compuestos siguientes (isómeros Ia y Ib) se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 2-n-butoxi-5-aminopiridina y 6-metil-8-oxo-ergolina en presencia de paladio:

20 6-metil-8S-(2-n-butoxi-5-piridilamino)ergolina

P.F. 81-82° (de éter/éter de petróleo);

$$[\alpha]_D^{20} = +67 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en piridina}).$$

Dibromhidrato: P.F. a partir de 205° (descomp.);

$$[\alpha]_D^{20} = -37 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5 \text{ en etanol/agua 1:1}).$$

6-metil-8R-(2-n-butoxi-5-piridilamino)ergolina

P.F. 185-187° (de metanol/éter);

$[\alpha]_D^{20} = -67 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

Dibromhidrato: P.F. a partir de 225° (descomp.)

5 (de metanol/éter);

$[\alpha]_D^{20} = -35 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en etanol/agua 1:1).

EJEMPLO 7: 6-metil-8-(2-butoxi terc.-5-piridilamino)-ergolina

Los compuestos siguientes (isómeros Ia y Ib)

10 se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 2-butoxi terc.-5-aminopiridina y 6-metil-8-oxo-ergolina en presencia de paladio:

6-metil-8S-(2-butoxi terc.-5-piridilamino)ergolina

Hidrato de hidrogenmaleato: P.F. 112-114° (de acetona/

15 éter); $[\alpha]_D^{20} = -35 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en etanol/agua 1:1).

6-metil-8R-(2-butoxi terc.-5-piridilamino)ergolina

P.F. 244-246° (de metanol/éter);

$[\alpha]_D^{20} = -78 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

EJEMPLO 8: 6-metil-8-(2-fenoxi-5-piridilamino)ergolina

20 Los compuestos siguientes (isómeros Ia y Ib)

se obtienen en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 2-fenoxi-5-aminopiridina y 6-metil-8-oxo-ergolina en presencia de paladio:

6-metil-8S-(2-fenoxi-5-piridilamino)ergolina

25 P.F. 186-188° (de acetona/acetato de etilo);

$[\alpha]_D^{20} = +64 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

6-metil-8R-(2-fenoxi-5-piridilamino)ergolina

P.F. 240-241° (de metanol/acetona);

$[\alpha]_D^{20} = -70 \pm 3^\circ$ (c = 0,5 en piridina).

5 Los compuestos siguientes, que pueden igualmente separarse en sus isómeros, también pueden producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 2 a 8, usando las aminas correspondientes:

Ejemplo	Compuesto
10	9 6-metil-8-(2-metil-5-piridilamino)ergolina
	10 6-metil-8-(2-hidroxi-5-piridilamino)ergolina
	11 6-metil-8-(2-cloro-5-piridilamino)ergolina
	12 6-metil-8-(2,6-dimetoxi-3-piridilamino)ergolina
	13 6-metil-8-(2-dimetilamino-5-piridilamino)ergolina
15	13 a 6-metil-8-(2-amino-5-piridilamino)ergolina

EJEMPLO 14: 6-metil-8-(2-tiometil-5-piridilamino)ergolina

El compuesto siguiente puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 2-tiometil-5-aminopiridina y 6-metil-8-oxo-ergolina en presencia de borohidruro de sodio:

6-metil-8S-(2-tiometil-5-piridilamino)ergolina

Hemihidrato de tartrato: P.F. descomp. a partir de 218° (de metanol/acetona); $[\alpha]_D^{20} = +70 \pm 5^\circ$ (c = 0,1 en piridina).

La 6-metil-8-oxo-ergolina, usada como material inicial, puede obtenerse, p.ej., como sigue:

a) Clorhidrato de azida de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico

23 cc de dimetilformamida absoluta se añaden a 100 cc de cloroformo absoluto en un matraz de sulfonación bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfría hasta -20° . Se deja fluir dentro de la mezcla una solución de 10,4 cc de cloruro de oxalilo en 50 cc de cloroformo absoluto en el transcurso de 15 a 20 minutos con agitación, y se sigue agitando durante aprox. 20 minutos.

77 cc de dimetilformamida absoluta se añaden a 26,8 g de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico suspendidos en 200 cc de cloroformo absoluto en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfría hasta descrita -30° . La solución preparada en la forma previamente / se añade luego en una atmósfera de nitrógeno, con lo cual la temperatura sube ligeramente y el color gris pardo inicial se vuelve violeta.

La mezcla de reacción resultante se añade, a -20° , a una suspensión de 14,3 g de azida de sodio pulverizada en 300 cc de cloroformo absoluto en una atmósfera de nitrógeno mientras se agita energicamente, y se enjuaga nuevamente con una pequeña cantidad de cloroformo. La mezcla de la reacción se sigue agitando durante 1 hora sin baño de enfriamiento,

con lo cual sube la temperatura hasta aprox. +15° y la mezcla de la reacción adquiere un color verde negro. A continuación se efectúa la centrifugación durante 20 minutos en una centrífuga a 3000 revoluciones por minuto. La solución de color verde negro se decanta, el residuo resultante se recoge nuevamente en 300 cc de cloroformo y se separa mediante filtración sobre un filtro de succión de vidrio de sinterización (G 3). El residuo del filtro se suspende 3 veces con cantidades de 200 cc de agua de hielo, se separa mediante succión cada vez y finalmente se lava con 300 cc de éter dietílico. El clorhidrato de azida de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico se obtiene como producto de color verde oscuro, el que se usa para la etapa de reacción siguiente sin ser secado.

b) 6-metil-8-oxo-ergolina

1000 cc de ácido clorhídrico 0,2 normal hirviente se vierten sobre el clorhidrato de azida de ácido 6-metil- $\Delta^{8,9}$ -ergolen-8-carboxílico, bruto, no secado, obtenido en la etapa a) precedente, con lo cual se produce inmediatamente un fuerte desprendimiento de nitrógeno. Se sigue calentando en un baño de aceite previamente calentado de 150-160° hasta que queda finalizado el desprendimiento de nitrógeno, y la

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una actividad inhibidora de la secreción de prolactina, como puede comprobarse en los ensayos usuales con animales, p.ej. 5 por una inhibición de la secreción de prolactina, cuando después del aislamiento, una rata lactante se pone nuevamente en contacto con otras ratas lactantes, de acuerdo con los principios de Grosvenor y Mena, J.Endocr. 52, 11 (1972), y adicionalmente por una inhibición de la 10 secreción de prolactina tónica en machos de ratas mediante determinaciones del nivel de prolactina en el suero de la rata por el ensayo de radioinmunidad, y además por una inhibición de los tumores de la mama inducidos por DMBA en ratas.

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como inhibidores de la secreción de prolactina, p.ej. posiblemente para usarse en el tratamiento de la galactorrea y del carcinoma de la mama.

Además, los compuestos exhiben una actividad 20 estimulante dopaminérgica central, que puede comprobarse, p.ej. en los ensayos usuales, p.ej. por un antagonismo de la catalepsia inducida por la tetrabenacina en ratas y por una inducción de movimientos giratorios en ratas que han sido lesionadas con inyecciones de 6-hidroxi- 25 dopamina en los conductos nigroestriatales.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes anti-Parkinson.

Para ambos usos previamente mencionados una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,5 a aprox. 50 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 0,1 a aprox. 25 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula Ia exhiben una actividad especialmente interesante, especialmente la 6-metil-8S-(3-piridilamino)ergolina.

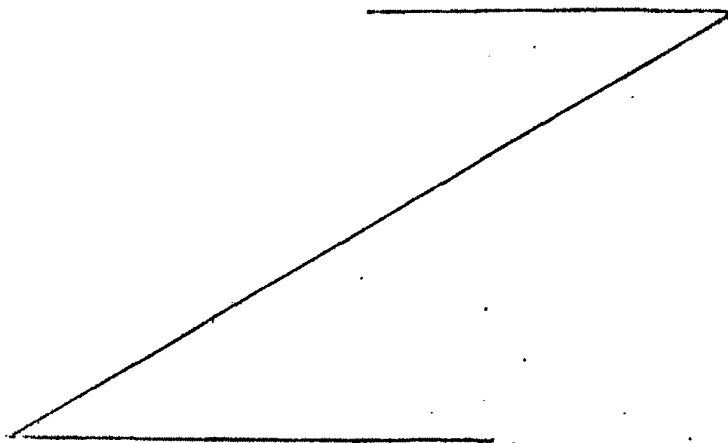
Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

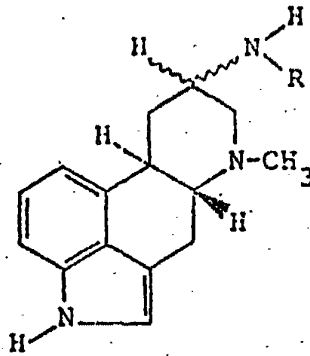
Tales composiciones pueden formularse en la forma usual, y pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución o de una tableta.

N O T A .-

5 Descrita suficientemente la natura-
leza del invento, así como la manera de realizarlo en
la práctica, debe hacerse constar que las disposicio-
nes anteriormente indicadas, son susceptibles de modi-
ficaciones de detalle en cuanto no alteren su princi-
pio fundamental, también se hace constar, que el
invento corresponde a solicitudes de patentes, presen-
tadas en Suiza, bajo los números 5232/74; 1893/75 y
10 1894/75, de fechas de 16 de abril de 1.974, 14 de
febrero de 1.975 y 14 de febrero de 1.975, respecti-
vamente; acogiéndose por lo tanto a los beneficios
que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
siendo lo que constituye la esencia del referido in-
15 vento, y por lo que se solicita Patente de Invención
por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA
PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS; caracterizán-
dose por lo siguiente:

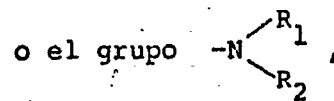
20 1a.- Procedimiento para la produc-
ción de compuestos heterocíclicos, de fórmula I,





I

en donde R es 3-piridilo o 3-pifidilo mono- o polisubstituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, fenoxi, halógeno, hidroxí,

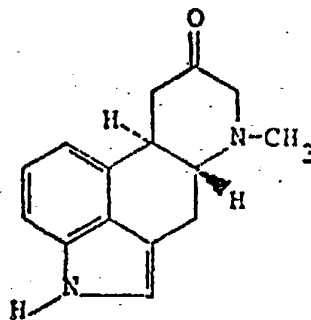


5

en donde cada una de R_1 y R_2 , independiente-

mente, es hidrógeno o alquilo inferior,

caracterizado porque se reduce el compuesto de fórmula II,



II

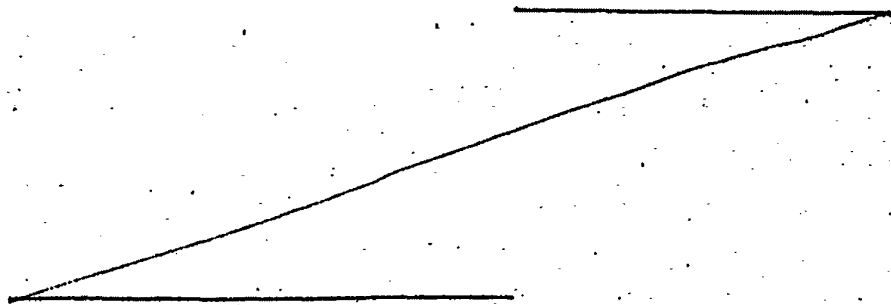
asociado físicamente o químicamente con una amina de fórmula III,



III

10

en donde R tiene el significado previamente indicado.



23.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30 NOV. 1976

SANDOZ, A.G.

(GÓMEZ ACEBO Y MOJES)

p. Firmador: L. Gastón Fernández

