



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

443541

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO 534.502	32 FECHA 19-12-74	33 PAIS U. S. A.
-----------------	-------------------	-------------------	------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION *PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOPIRANO (3,4-a) PIRIDINAS SUSTITUIDAS*
--

71 SOLICITANTE (S) WARNER-LAMBERT COMPANY
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 201 Tabor Road - MORRIS PLAINS, NEW JERSEY (U.S.A.)
--

72 INVENTOR (ES) D. Richard E. Brown y D. John Shavel, Jr., ambos norteamericanos.
--

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. Francisco Garcia Cabrerizo
---

UNE A-4

MOD 3105

CONCEDIDA

UTILIZARSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

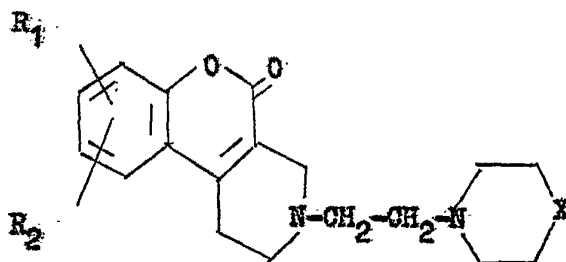
24 ENE. 1977

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOPIRANO (3,4-c)  
PIRIDINAS SUSTITUIDAS"

5.

La presente invención se relaciona con una nueva  
clase de benzopirano (3,4-c) piridinas de fórmula estructural:

10.



15.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógenos, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo metilénico o un átomo de nitrógeno sustituido por hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcanilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

20.

Los compuestos de esta invención son activos como broncodilatadores y como tales protegen a las cobayas contra el broncoespasmo inducido por histamina, serotonina o acetilcolina durante un tiempo de hasta 4 horas, con una dosis oral de 10 mg/Kg. Así, los citados compuestos son más eficaces que la aminofilina, valioso medicamento para el tratamiento del asma bronquial y el edema pulmonar, que protege a las cobayas contra el broncoespasmo inducido por histamina, serotonina o acetilcolina durante menos de 2 horas, con una dosis de 100 mg/Kg. Además, los compuestos descritos en esta invención invierten la broncoconstricción por pilocarpina o histamina en el perro durante un tiempo de hasta 1 hora, con una dosis

30.

oral de 10 mg/kg. La actividad broncodilatadora exhibida por las benzopirano (3,4-c) piridinas N-sustituidas descritas en esta invención es el resultado de un directo efecto de relajación de músculos lisos ejercido sobre el árbol bronquial,

5. como se demuestra mediante experimentos in vitro realizados sobre la tráquea de cobayas. En estos experimentos, las benzopirano (3,4-c) piridinas N-sustituidas son aproximadamente 75 veces más activas que la aminofilina en cuanto a relajación del músculo liso traqueal.

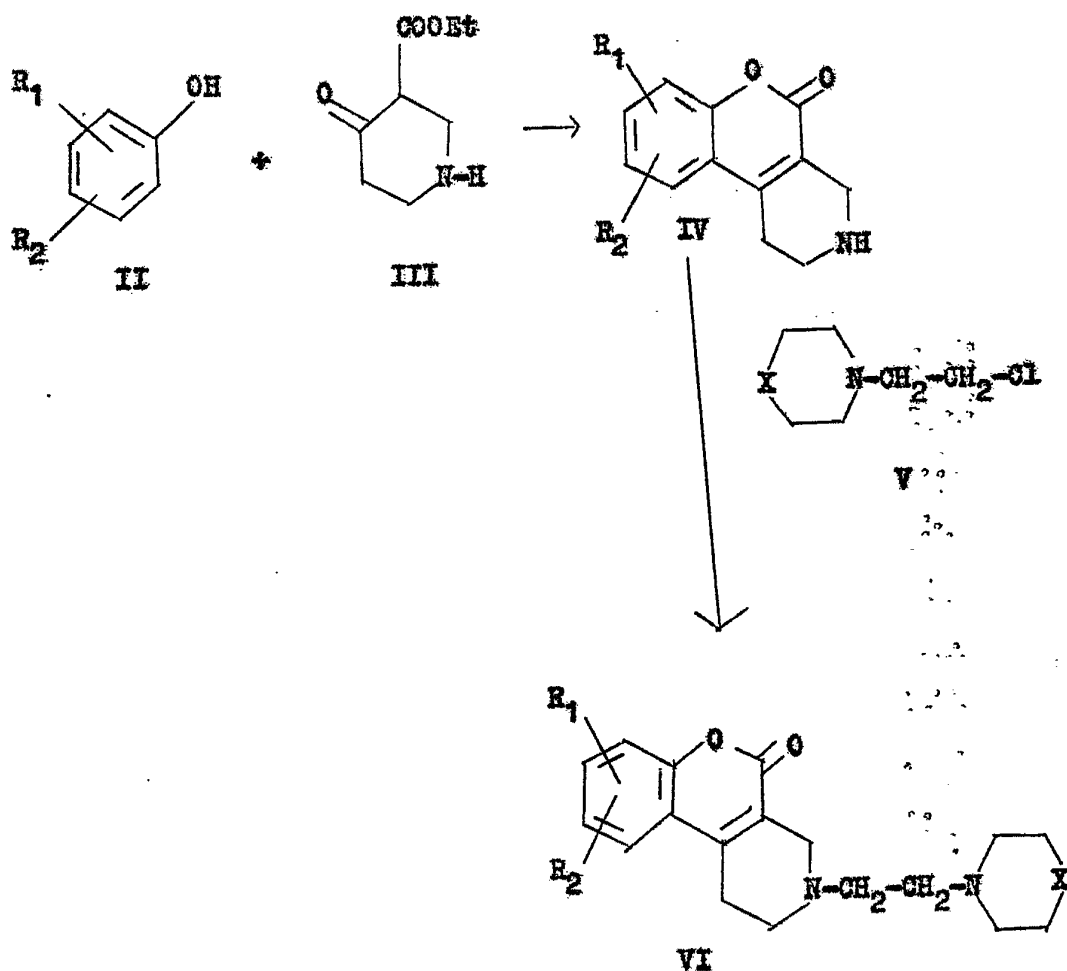
10. Los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento del asma bronquial. En términos generales, se recomienda una dosis de 500 a 1000 mg aproximadamente, varias veces al día, para mamíferos que pesen alrededor de 70 kg. Los compuestos pueden administrarse oral o parentéricamente.

15. Para usar estos compuestos, se formulan con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, almidón, azúcar en polvo, etc., y las formas de dosificación pueden ser tabletas, cápsulas, etc. El régimen de dosificación puede variarse de acuerdo con la condición objeto de tratamiento por métodos bien conocidos en las técnicas de curación.

20. De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la misma se preparan según el siguiente esquema de reacciones:

25.





En la primera operación, se trata un fenol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>-sustituido con 3-carbetoxi-4-piperidona en presencia de un catalizador ácido para dar un producto intermedio de benzopirano (3,4-c)piridina correspondiente a la anterior estructura IV. El inicial compuesto fenólico II, tal como por ejemplo *m*-metoxifenol, 3,4-dimetoxifenol, 2,3-dimetoxilfenol, 3,5-dimetoxifenol, etc., es un compuesto conocido y comercialmente obtenible, por ejemplo de Aldrich Chemical Company.

Ejemplificativos de los catalizadores ácidos que pueden emplearse en esta reacción, son el ácido sulfúrico,

el ácido fosfórico, el oxocloruro fosforoso, el pentóxido fosforoso, el ácido polifosfórico, el fluoruro de boro y similares.

5. La conversión de productos intermedios de estructura IV en los productos finales correspondientes a la estructura VI se realiza mediante tratamiento con el adecuado haluro 2-aminoalquílico de estructura V, en la que X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo metilano o un átomo de nitrógeno sustituido por hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono un grupo alcanoilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

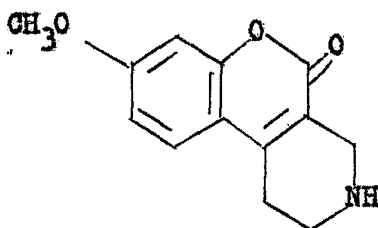
10. Para preparar las N-aminoalquilbenzopirano (3,4-c)piridinas de estructura VI, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son etoxilos y X es como se define en el párrafo anterior, los correspondientes análogos dimetoxilos, compuestos de estructura VI, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son metóxilos y X es como en el caso anterior, son desmetilados con ácido bromhídrico al 48% a los derivados dihidroxilos de estructura VI, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son grupos hidroxilos, seguido de etilación con sulfato dietílico en presencia de una base, tal como carbonato potásico.

15. Aunque en los siguientes ejemplos sólo se ilustra un número representativo de compuestos, es evidente para los expertos en la materia que, empleando adecuados materiales iniciales, pueden prepararse otros compuestos incluidos en el ámbito de esta invención, siguiendo los procedimientos aquí descritos.

20. Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar adicionalmente la práctica de esta invención. Todas las temperaturas se indican en la escala centígrada.

25.  
30.

Ejemplo 1



5.

1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-5H-(1)benzopirano-(3,4-c)  
piridin-5-ona.

10. Se enfrió en un baño de hielo una mezcla de 31,0 g de *m*-metoxifenol (0,25) y 41,5 g de hidrocloreuro de 3-carbatoxi-4-piperidona (0,2 m) y se trató con 50 ml de  $\text{SO}_2\text{H}_2$  concentrado durante 20 minutos, con agitación y protección contra la humedad. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se enfrió la reacción y se trató con agua helada hasta un volumen de 250 ml. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado hasta un pH de 9 y el resultante precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en vacío, para dar 41,0 g (88%) de producto crudo. La cristalización a partir de etanol produjo material analítico de fusión constante, con p.f. de 171-80°C.

15.

20.

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : C, 67,52; H, 5,67; N, 6,06.

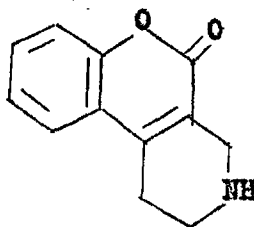
Observado: C, 67,71; H, 5,72; N, 6,19.

ClH (1/4  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), p.f. 248-50°C.

25.

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  ClH 1/4  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ : C, 57,86; H, 5,93; N, 5,00; Cl, 12,65. Observado: C, 57,51; H, 5,66; N, 5,11; Cl, 12,65.

Ejemplo 2



30.

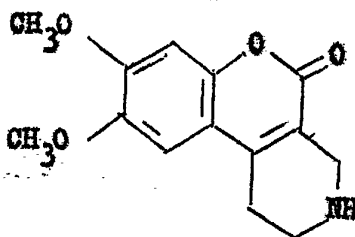
1,2,3,4-tetrahidro-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-  
5-ona.

5. Se enfrió en un baño de hielo una mezcla de 18,8 g (0,2 m) de fenol y 20,7 g (0,1) de 3-carbetoxi-4-piperidona ClH y se trató con 75 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> al 73% v/v durante media hora, con agitación y protección contra la humedad. Después de agitar durante 4 días a temperatura ambiente, se enfrió la reacción y se trató con 10 g adicionales (0,106 m) de fenol. Después de 5 días, se agregó una segunda porción de 10 g de fenol.
10. Después de agitar durante 6 días, se trató la reacción con 100 g de hielo y NH<sub>4</sub>OH concentrado, hasta un pH de 8 a 9. La resultante goma se agitó con 100 cm<sup>3</sup> de Cl<sub>3</sub>CH durante media hora y se filtró. Se evaporó el filtrado y la resultante goma se trituró con éter de petróleo, seguido de éter etílico. Se cristalizó el resultante sólido a partir de 100 cm<sup>3</sup> de ClH 3N, produciendo 2,3 g (10%) de producto, con p.f. de 330-52C.
- 15.

Análisis: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>ClH: C, 60,64; H, 5,09; N, 5,89; Cl, 14,92. Observado: C, 60,87; H, 5,08; N, 5,78; Cl, 14,69.

20.

Ejemplo 3



25.

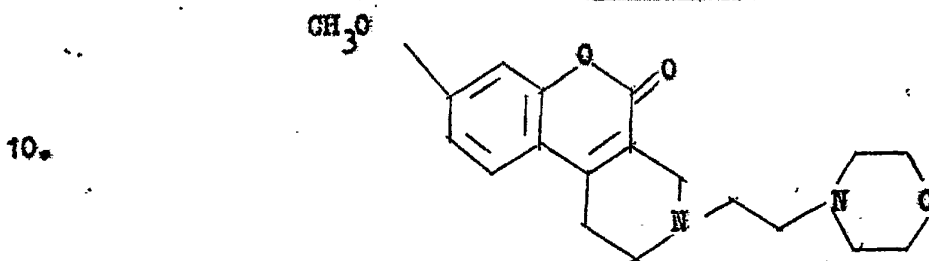
Hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-  
(1)benzopirano-(3,4c)piridin-5-ona.

30. Se preparó el compuesto del epígrafe mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2. De 46,0 g (0,3 m) de 3,4-dimetoxifenol, 41,7 g (0,2 m) de hidrocloreuro de 3-carbetoxi-4-

piperidona y 100 ml de ácido sulfúrico al 73% v/v, se obtuvieron 33,4 g (63%) de la piridin-5-ona como el hidrocioruro, con p.f. de 254-680.

5. Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{15}NO_4 \cdot ClH \cdot 1/2H_2O$ :  
C, 54,82; H, 5,59; N, 4,57; Cl, 11,56. Observado: C, 54,73; H, 5,91; N, 4,38; Cl, 11,64.

Ejemplo 4

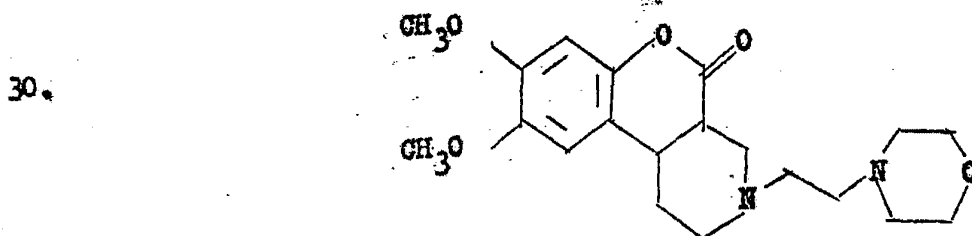


1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxi-3-(2-morfolinoetil)-5H-(1)benzopirano-(3,4-c)piridin-5-ona.

15. Se reflujo con agitación y protección contra la humedad, durante 4 horas, una mezcla de 10 g (0,043 m) de 1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona, 11,2 g (0,06 m) de N-(2-cloroetil)morfolina ClH y 14,2 g de trietilamina (0,14 m) en 170 ml de EtOH absoluto. Se filtró la reacción en caliente, se enfrió ligeramente y se trató con ClH seco. El resultante precipitado fue filtrado y lavado con EtOH y luego con éter; producción 14,6 g (81%). La cristalización a partir de metanol produjo material analítico, con p.f. de 237-40°C.

25. Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2ClH$ : C, 54,68; H, 6,28; N, 6,71; Cl, 16,99. Observado: C, 54,22; H, 6,47; N, 6,65; Cl, 17,09.

Ejemplo 5



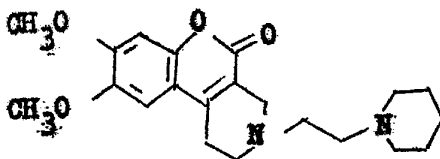
1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-(2-morfolinoetil)-5H-(1)benzopirano-(3,4-c)piridin-5-ona.

5. Se reflujo durante 6 horas y se filtro en caliente una mezcla de 7,85 g (0,03 m) de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)-piridin-5-ona, 6,15 g (0,033 m) de N-(2-cloroetil)morfolina ClH y 7,08 g (0,07 m) de trietilamina en 250 cm<sup>3</sup> de etanol. El tratamiento de la solución de la reacción en caliente con un exceso de ClH durante 6 horas y enfriamiento a temperatura ambiente, proporcionó producto  
10. crudo. Una cristalización a partir de EtOH al 75% produjo material analítico con p.f. de 238-40°C.

Análisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·2ClH: C, 53,70; H, 6,31; N, 6,26; Cl, 15,85. Observado: C, 53,60; H, 6,47; N, 6,35; Cl, 15,66.

15.

Ejemplo 6



20.

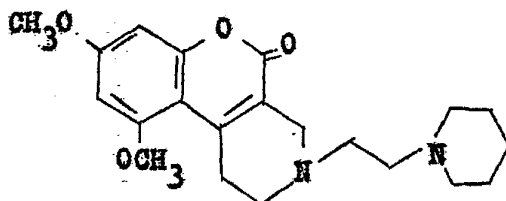
1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-(2-piperidinoetil)-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

25. Se reflujo durante 17,5 horas una solución de 14,4 g (0,055 m) de amina 2<sup>a</sup>, 11,18 g (0,0505 m) de hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)piperidina y 12,2 g (0,121 m) de trietilamina en 500 ml de EtOH absoluto. La filtración en caliente y el inmediato tratamiento con un exceso de gas ClH produjeron 19,5 g de sal DiClH cruda. La disolución en 1,4 l. de EtOH al 95%,  
30. filtración y ebullición hasta 400 cm<sup>3</sup>, produjeron material analítico, con p.f. de 233-239°C.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 2ClH$ : C, 56,63; H, 6,79; N, 6,29; Cl, 15,92. Observado: C, 56,37; H, 6,99; N, 6,24; Cl, 16,01.

Ejemplo 7

5.



10.

1,2,3,4-tetrahidro-8,10-dimetoxi-3-(2-piperidinoetil)  
-5H-(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

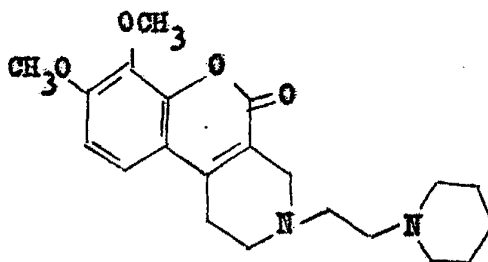
De igual manera a la descrita en el ejemplo 5, se alquiló 0,02 de 1,2,3,4-tetrahidro-8,10-dimetoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona con N-(2-cloroetil)-piperidina para dar, después de una cristalización a partir de MeOH, 3,0 g de producto; p.f., 190-224°C.

15.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 2ClH$ : C, 56,63; H, 6,79; N, 6,29; Cl, 15,92. Observado: C, 53,69; H, 6,30; N, 6,26; Cl, 14,74.

Ejemplo 8

20.



25.

1,2,3,4-tetrahidro-7,8-dimetoxi-3-(2-piperidinoetil)  
-5H-(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

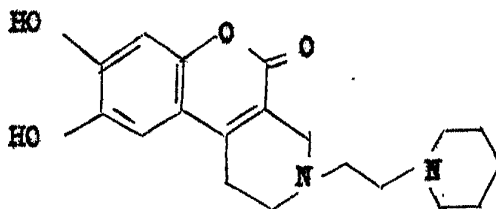
De igual manera a la descrita en el ejemplo 5, se alquilaron 5,7 moles de 1,2,3,4-tetrahidro-7,8-dimetoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona con N-(2-cloroetil)piperidina para dar, después de una recristalización a partir de MeOH, 0,5 g de producto; p.f., 236-239°C.

30.

Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 2ClH$ : C, 56,63; H, 6,79; N, 6,29; Cl, 15,92. Observado: C, 55,58; H, 6,77; N, 6,30; Cl, 15,68.

Ejemplo 9

5.



10.

1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dihidroxi-3-(2-piperidinoetil)-5H-(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

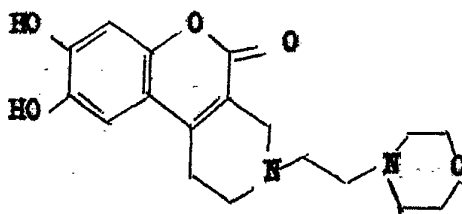
Se reflujo durante 17 horas y se enfrio una solución de 4,7 g de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-(2-piperidinoetil)-5H-(1)-benzopirano(3,4-c)-piridin-5-ona en 70 cm<sup>3</sup> de BrH al 48%. El precipitado se cristalizó a partir de agua, dando 2,8 g de producto; p.f., 291-295°C.

15.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 2NH_4$ : C, 45,08; H, 5,18; N, 5,53; Br, 31,57. Observado: C, 45,06; H, 5,30; N, 5,38; Br, 31,39.

Ejemplo 10

20.



25.

1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dihidroxi-3-(2-morfolinoetil)-5H-(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

Se reflujo durante 17 horas y se enfrio luego una solución de 8,7 g de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-3-(2-morfolinoetil)-5H(1)-benzopirano(3,4-c)-piridin-5-ona en 60 cm<sup>3</sup> de BrH al 48%. La cristalización del precipitado a partir de agua

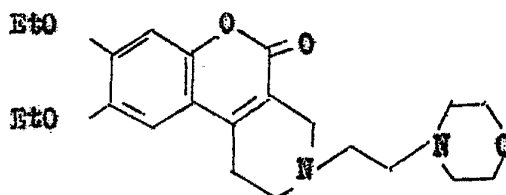
30.

dio 5,5 g de producto, con p.f. de 299-302°C.

Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot 2BrH$ : C, 42,54; H, 4,76; N, 5,51; Br, 31,45. Observado: C, 42,29; H, 4,72; N, 5,53; Br, 31,42.

5.

Ejemplo 11



10.

8,9-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-3-(2-morfolinoetil)-5H(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

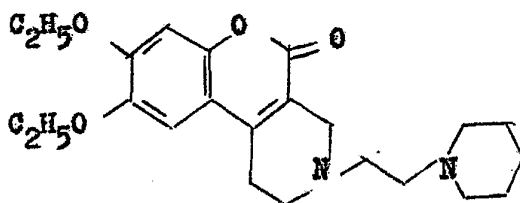
Se reflujo durante 18 horas, se filtró y se evaporó una mezcla de 0,01 m de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dihidroxi-3-(2-morfolinoetil)-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona, 0,022 m de sulfato dietílico y 0,1 m de  $CO_3K_2$  en 500 ml de acetona. Se disolvió el residuo en  $Cl_3CH$  y se lavó con solución de NaOH al 3%. El material soluble en  $Cl_3CH$  fue cristalizado a partir de MeOH que contenía un exceso de gas  $ClH$ , dando 1 g de producto, con p.f. de 240-260°C.

15.

20.

Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{30}N_2O_5 \cdot 2ClH$ : C, 55,58; H, 6,78; N, 5,89; Cl, 14,91. Observado: C, 55,38; H, 6,86; N, 5,98; Cl, 14,89.

Ejemplo 12



25.

8,9-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-3-(2-piperidinoetil)-5H(1)-benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona.

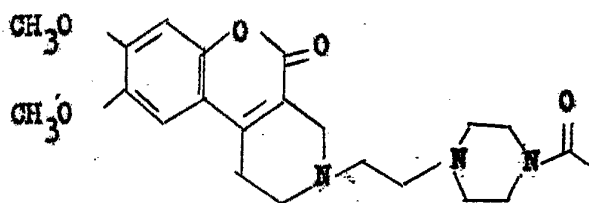
30.

5. Se reflowó durante 20 horas y se filtró en caliente una mezcla de 0,01 m de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dihidroxi-3-(2-piperidinoetil)-5H-(1)benzopirano (3,4-c)piridin-5-ona, 0,022 m de sulfato dietílico y 0,1 m de  $\text{CO}_3\text{K}_2$  en 250  $\text{cm}^3$  de acetona. Después de la evaporación, se cristalizó el residuo dos veces a partir de EtOAc, dando 0,6 g de producto, con p.f. de 144-146°C.

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 68,97; H, 8,05; N, 7,00; Observado: C, 68,62; H, 8,07; N, 7,03.

10.

Ejemplo 13



15.

1-(2-(4-acetil-1-piperazinil)etil)-1,2,3,4-tetra-  
hidro-8,9-dimetoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-  
5-ona.

20. De igual manera a como se describe en el ejemplo 5, se alquiló 0,02 m de 1,2,3,4-tetrahidro-8,9-dimetoxi-5H-(1)benzopirano(3,4-c)piridin-5-ona con N-acetil-N'-(2-cloroetil)piperazina, para dar, después de una recristalización a partir de MeOH, 5,8 g de producto, con p.f. de 234-235°C.

25. Análisis: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{2ClH}$ : C, 54,10; H, 6,40; N, 8,60; Cl, 14,52. Observado: C, 54,09; H, 6,42; N, 8,75; Cl, 14,50.

N O T A

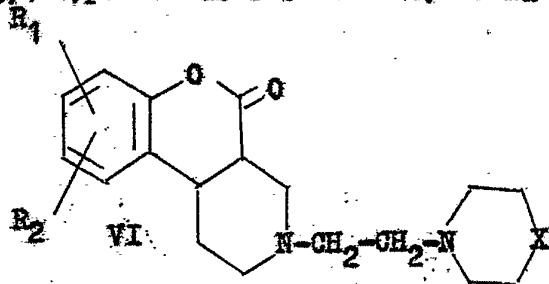
30. La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOPIRANO(3,4-c)PIRIDINAS SUSTITUIDAS", con Prioridad de la solicitud de Patente en U.S.A. Serial nº 534.502, de fecha 19 de

diciembre de 1974, según las características esenciales de las siguientes:

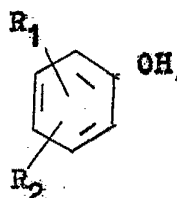
REIVINDICACIONES

19.- Procedimiento para la preparación de benzopirano

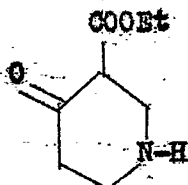
5. no (3,4-c)piridinas sustituidas, de la fórmula



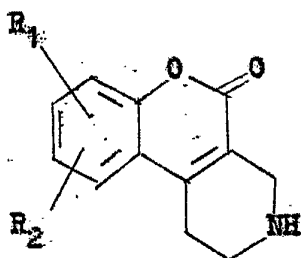
donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógenos, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; y X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo metilénico o un átomo de nitrógeno sustituido por hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcanilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono que comprende la reacción de un fe-  
15. nol de la fórmula:



con un quatoéster de la fórmula



en presencia de un catalizador ácido para dar un compuesto de la fórmula:



y reaccionando el último compuesto con un agente alquilado de

la fórmula Hal.-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N  X, donde Hal es halógeno.

5. 2ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es m-metoxifenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) morfolina.

10. 3ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4 dimetilfenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil)morfolina.

15. 4ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4 dimetilfenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) piperidina.

5ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,5 dimetilfenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) piperidina.

20. 6ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 2,3 dimetoxifenol, y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil)-piperidina.

25. 7ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4 dihidroxifenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) piperidina.

30. 8ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4 dihidroxifenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) morfolina.

9ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4 dietoxifenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil) morfolina.

5. 10ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4-dietoxifenol y en el que el agente alquilado es n-(2-cloroetil)-piperidina.

10. 11ª.- Procedimiento para la preparación de benzopirano (3,4-c)piridinas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el fenol es 3,4-dietoxifenol y en el que el agente alquilado es n-(acetil-N'-(2-cloroetil)-piperazina.

12ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOPIRANO (3,4-c)PIRIDINAS SUSTITUIDAS.

15. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 ABR. 1976

WARNER-LAMBERT COMPANY

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera