



174415

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

174415

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMBINACIONES DEL
PIRIDINIO", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).-

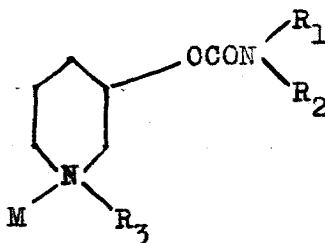
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Las sales de los éteres-sales carbamínicos disubsti-
tuídos del m-oxifenil-trimetilamonio, como por ejemplo, el
bromuro del éter-sal dimetil-carbamínico del m-oxifenil-
-trimetilamonio, se han revelado como medicamentos preciosos.

5. Ahora se ha encontrado que las sales de los éteres-
sales carbamínicos N,N-disubstituídos del N-alcooil-3-oxipiri-
dinio, teniendo la fórmula general

10.



15.

en la cual R_1 y R_2 están constituídos por radicales alcooil,
aril o aralcooil, R_3 por radicales alcooil y M por un halóge-



74415

no o un radical alcoilsulfato, poseyendo propiedades fisiológicas comparables. Los éteres-sales carbamínicos disubstituidos de la 3-oxipiridina, hasta el presente no eran igualmente conocidos. Poseen una acción análoga, pero más débil, como las combinaciones cuaternarias.

5.

Los éteres-sales carbamínicos N,N-disubstituidos de la 3-oxipiridina pueden ser obtenidos por la acción del cloruro del ácido carbamínico disubstituido sobre la 3-oxipiridina.

10.

Se puede también obtenerlos por la acción del fosgeno sobre la 3-oxipiridina, y haciendo seguidamente reaccionar el éter-sal del ácido cloro-fórmico de la 3-oxipiridina así obtenida sobre la amina disubstituida correspondiente. Por adición de un halogenuro alcoilado, respectivamente de dialcoilsulfatos a estas bases terciarias, se obtienen las sales cuaternarias correspondientes fuertemente activas del piridinio.

15.

Estas nuevas sales pueden ser utilizadas como medicamento.

EJEMPLO 1.

20.

12 partes en peso del cloruro de ácido dimetil-carbámico, disuelto en 20 partes en peso de Xilol, son introducidas, gota a gota, en una solución hirviendo de 19 partes en peso de 3-oxipiridina en 120 partes en peso de xilol. Se calienta todavía durante 3 horas, en refrigerante a reflujo. Cuando la solución se ha enfriado, es separada del clorhidrato de β -oxipiridina precipitado y lavado con el agua. Después de desecación sobre sulfato de sodio, se expulsa el xilol por destilación, y se fracciona el residuo bajo presión reducida. El éter-sal N,N-dimetil-carbámico de la 3-oxipiridina destila a 148°C/15 mm.

25.

30.

A una solución de 20 partes en peso de bromuro de metilo



174415

- en 30 partes en peso de acetona, se añade una solución de 35 partes en peso de éter-sal N,N-dimetil-carbamínico de la 3-oxipiridina en 70 partes en peso de acetona. Después de un reposo prolongado, el bromuro del éter-sal N,N-dimetil-carbamínico del 3-oxi-1-metilpiridinio se separa. Se puede recristalizarlo en alcohol absoluto. Los cristales incoloros, fuertemente higroscópicos, funden a 151-152°C. Son fácilmente solubles en el agua en reacción neutra, bastantes solubles en otros alcoholes inferiores, difícilmente solubles en la acetona, insolubles en el éter y la bencina.

EJEMPLO 2.

- Se hace pasar, agitando, una corriente de fosgeno en una suspensión de 10 partes en peso de 3-oxipiridina en 30 partes en peso de cloroformo, hasta que el cloroformo sea saturado de fosgeno. Se disuelve 50 % de la 3-oxipiridina y 50 % precipita bajo la forma de clorhidrato. La mezcla es evaporada hasta sequedad, el residuo es adicionado, agitando, en 40 partes en peso de una solución de dimetilamina a aproximadamente 30 %, y se agita todavía durante 1/2 hora. Se extrae el éter-sal dimetil-carbamínico de la 3-oxipiridina con éter, y se continúa las operaciones como en el ejemplo 1, hasta que se obtiene el bromuro del éter-sal dimetilcarbamínico del 3-oximetil piridinio.

EJEMPLO 3.

- 10 partes en peso de 3-oxipiridina, disueltas en 40 partes en peso de piridina, son adicionadas lentamente y agitando, a una solución hirviente de 25 partes en peso de cloruro del ácido difenil-carbamínico en 45 partes en peso de piridina. Se calienta todavía durante una hora en refrigerante a reflujo. Después del enfriamiento, se separa la solución del



74415

5. clorhidrato de piridina precipitada y se evapora. El residuo es disuelto en el ácido clorhídrico diluido. Se precipita la base por adición de una solución de sosa. Se la recristaliza en alcohol diluido. El éter-sal N,N-difenil-carbamínico de la 3-oxipiridina, se presenta bajo forma de cristales incoloros que funden a 113-114°C.

10. Se obtiene el metilsulfato del éter-sal N,N-difenil-carbamínico del 3-oxi-1-metilpiridinio, por adición de 10 partes en peso de dimetilsulfato a una solución de 23 partes en peso del éter-sal difenil carbamínico de la 3-oxipiridina en 50 partes en peso de acetona. Esta substancia funde a 119-120°C, después de recristalización en alcohol isopropílico. Es fácilmente soluble en el agua y en el metanol, insoluble en la acetona y el éter. Se obtiene el bromuro del éter-sal N,N-difenil-carbamínico del 3-oxi-1-metilpiridinio con bromuro de metil, que funde a 175-176°C. Esta sal cuaternaria es igualmente soluble fácilmente en el agua, insoluble en la acetona, bencina y éter.

20. Si se hace reaccionar el cloruro del ácido bencil-fenil-carbamínico en lugar del cloruro del ácido difenilcarbamínico, sobre la 3-oxipiridina y seguidamente se añade bromuro de metilo a la base terciaria así formada, se obtiene entonces el bromuro del éter-sal N,N-bencil-fenil-carbamínico del 3-oxi-1-metilpiridinio. Esta sal cuaternaria que se presenta bajo forma de un líquido aceitoso, se disuelve fácilmente en el agua y los alcoholes, pero es insoluble en el éter y la acetona.

25. El invento, dentro de su esencialidad, puede ser llevado a la práctica en otras formas de ejecución que las indicadas en los ejemplos de la descripción, las cuales quedarán bajo la

30.



174415

protección que se recaba: pues todo queda comprendido dentro de la esencia de la invención.

N O T A

5. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente No. 4050, depositada en Suiza en fecha 26 de Julio de 1945, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10. 1ª.- Procedimiento para la preparación de combinaciones del piridinio, caracterizado esencialmente en la transformación de la 3-oxipiridina en éteres-sales carbamínicos N,N-disustituídos y en obtener de éstos combinaciones cuaternarias por la acción de halogenuros alcoilados o de sulfatos dialcoilados.

15. 2ª.- Procedimiento para la preparación de combinaciones del piridinio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Julio de 1946.-

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.