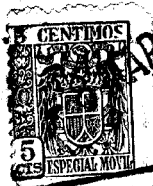


P.- 7315.

Case 2975,6

187370

- 8 MAR. 1949



**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de WILLIAM R. WARNER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 113 West 18th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR SALES DE PIRIDINIO".-

Este invento se refiere a nuevos productos farmacéuticos, específicamente a productos que poseen acción del tipo de la fisostigmina, capaz de estimular el sistema nervioso parasimpático.

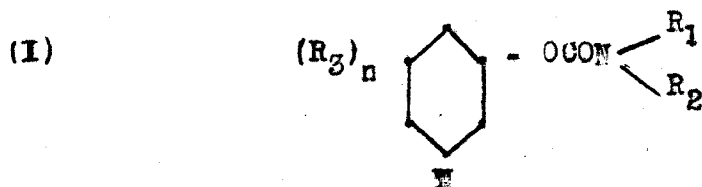
5

De acuerdo con este invento, se crean sales cus-



187370

ternariass de compuestos que tienen la fórmula estructural



5 donde R_1 y R_2 denotan radicales alcohólicos o aralcohílicos, que pueden ser los mismos o diferentes, o juntos denotar un radical alcohilénico, conteniendo preferentemente cada uno de dichos radicales no más de 10 átomos de carbono; R_3 denota un radical alifático o aralifático, que con preferencia no contiene más de 10 átomos de carbono; y n

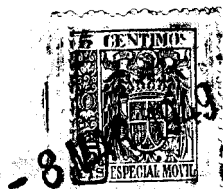
10 denota un entero de 0 a 4. Estos compuestos han resultado poseer acción similar a la de la fisostigmina siendo útiles, por ejemplo, para estimular la peristalsis, disminuir la presión intra-ocular en el glaucoma, y reforzar los músculos parésicos en la myasthenia gravis.

15 Los compuestos del invento pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar un 3-piridol con un compuesto que tiene la fórmula estructural



20 donde R_1 y R_2 son como antes se ha definido, y Hal denota un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y convirtiendo luego el éster del ácido carbámico formado en los compuestos cuaternarios deseados. (El termino "un 3-piridol" se usa aquí para denotar no solamente el compuesto específico 3-piridol, sino sus homólogos en los cuales el

25



187370

anillo piridínico está sustituido por un radical alifático o aralifático, quedando, por tanto, incluidos compuestos tales como 6-metil-piridina-3-ol, 2,6-dimetil-piridina-3-ol y 6-stiril-piridina-3-ol). El compuesto empleado para cuaternizar los ésteres de ácido carbónico puede ser cualquier compuesto adecuado tal como, por ejemplo, haluros alcohólicos, por ejemplo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, bromuro de isopropilo, cloruro de n-propilo, y similares; haluros aralcohólicos, por ejemplo, los cloruros de bencilo o naftilmetilo, o los bromuros, o sus derivados metoxi, etoxi, u otros alcoxiderivados; o los haluros de tienilmetilo, tales como los cloruros o los bromuros. El compuesto cuaternizante es con preferencia uno que da una sal primaria, es decir, una en la cual el átomo de nitrógeno del anillo esté unido a un grupo $-CH_2-$. La reacción del 3-piridol con el haluro de carbamilo puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, de unos $80^{\circ}C$, en un disolvente tal como el benceno y en presencia de un agente de combinación ácido tal como la trietilamina, para absorber el haluro de hidrógeno desarrollado. La reacción del carbonato para formar el compuesto cuaternario puede realizarse en presencia de un disolvente, tal como el benceno, a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, a la temperatura ambiente, recuperándose el producto y, si se desea, purificándose por recristalización.

Los productos del invento pueden administrarse por vía parenteral en forma de soluciones acuosas, o en



187370

forma de tabletas. extensos ensayos farmacológicos han
demostrado que los compuestos poseen propiedades del tipo
de la fisostigmina; así, los ensayos han indicado que estos
compuestos poseen la alta toxicidad característica de tales
5 drogas, causan una contracción pronunciada de los intestinos
aislados del cobayo y, cuando se ensayan in vivo, favorecen
la movilidad intestinal. Entre los otros compuestos pre-
parados de acuerdo con el invento figuran los siguientes:
bromuro de 1-metil-3-(dimetil-carbamiloxi) piridinio; cloruro
10 de 1-metil-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio; picrato de 1-me-
til-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio; bromuro de 3-(dimetil-
carbamiloxi)-1,2,6-trimetil piridinio; bromuro de 1-bencil-
3-(tetrametilencarbamiloxi) piridinio; bromuro de 1-bencil-
3(dimetilcarbamiloxi)-6-metil-piridinio; bromuro de 1-(p-me-
15 toxibencil)-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio; cloruro de 1-
(2-tienilmetil)-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio; bromuro de
1-bencil-3-(bencilmetilcarbamiloxi) piridinio; bromuro de
1-bencil-3-(dibencilcarbamiloxi) piridinio; bromuro de 1-ben-
cil-3-(dimetil-carbamiloxi)-6-stiril-piridinio; y bromuro de
20 1-(2-naftilmetil)-3-(dimetilcarbamiloxi) piridinio; bromuro
de 1,2-etileno-bis-(1-(3-dimetilcarbamiloxi)-piridinio.

Las sales cuaternarias bencilicas de los carbama-
tos dimetilicos de 3-piridol se describen y reivindican en
la solicitud que en esta misma fecha se presenta por "Un
25 procedimiento de preparar una sal de piridinio" con priori-
dad de la norteamericana N^o 22.509.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos del invento.



187370

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

EJEMPLO 1.

56 gramos de cloruro de dimetilcarbamilio se añe-
dieron gradualmente durante un período de 50 minutos a una
solución de 45 gramos de 3-piridol en una mezcla de 300 cc.
de benceno y 69 gramos de trietilamina. La masa de reac-
ción se agitó luego a 80°C. durante tres horas y se dejó
enfriar. El hidrocioruro de trietilamina se separó por
filtración y los disolventes se destilaron del filtrado bajo
vacío en una atmósfera de nitrógeno. El aceite residual
se fraccionó luego bajo vacío, con lo cual, después de se-
parar el cloruro de dimetilcarbamilio inalterado, se obtuvo
un producto que destilaba a 90°C a 0.3 mm.; este producto
era el éster dimetilcarbamilico de 3-piridol.

8.3 gramos del producto preparado como arriba se ha
descrito, se disolvieron en 20 cc. de benceno y se añadieron
a una solución de 9.5 gra. de bromuro de metilo en 20 cc. de
benceno; la mezcla de reacción se dejó luego reposar a la
temperatura ambiente durante unas 15 horas. El sólido que
se formó se recuperó por filtración y se recristalizó desde
una mezcla de acetona y etanol. se obtuvieron cristales
incolores con un punto de fusión entre 154° y 155°C; al ana-
lizar este producto resultó ser el deseado bromuro de 1-metil-
3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio.

EJEMPLO 2.

15.7 gramos de 3-(dimetilcarbamiloxi)-piridina pre-
parada como se ha descrito en el ejemplo 1 se introdujeron
en un recipiente y se añadieron a la misma, con enfriamiento



187370

28.9 gramos de yoduro de metilo. El metiyoduro bruto así obtenido se disolvió luego en etanol 95% y se añadió una solución caliente de 20 gramos de ácido pícrico en etanol 95%. Al enfriar, se separó un sólido cristalizado amarillo naranja, que se recuperó por filtración y se recristalizó desde etanol 95%. Se obtuvo un producto que fundía entre 115° y 116°C; al analizar este producto, resultó ser el deseado picrato de 1-metil-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridino.

10 EJEMPLO 3.

27.9 gramos de cloruro de N-tetrametilencarbamillo en 100 cc. de benceno se añadieron rápidamente a una solución hirviente de 19.8 gramos de 3-piridol en una mezcla de 1000 cc. de benceno y 42.4 gramos de trietilamina. La mezcla se sometió luego a reflujo durante tres horas, se dejó enfriar, se filtró y los disolventes se separaron del filtrado bajo vacío. El residuo se recristalizó entonces desde una mezcla de benceno y éter de petróleo, obteniéndose cristales incoloros que fundían entre 65° y 66°C; al analizar este producto se comprobó que era la 3-(N-tetrametilencarbamiloxi)-piridina.

5.8 gramos del producto preparado como arriba se ha descrito se disolvieron en 50 cc. de benceno y la solución se mezcló con 7.7 gramos de bromuro de bencilo. La mezcla se sometió luego a reflujo durante 5 1/2 horas y el aceite viscoso que se formó se separó y cristalizó desde una mezcla de etanol y éter. Los cristales obtenidos fundían entre 162° y 164°C. Al analizar el producto se comprobó que era el deseado bromuro de 1-bencil-3-(N-tetrametilencarbamiloxi)-piridino.



1949

187370

E J E M P L O 4.

9.97 gramos de 3-dimetilcarbamiloxi piridina, preparada como se ha descrito en el ejemplo 1, y 11.92 gramos de 2-clorometiltiofeno se disolvieron en 120 cc. de benceno y la solución se sometió a reflujo durante 14 horas. El producto sólido se recuperó por filtración y se recristalizó desde una mezcla de etanol y éter. se obtuvo un producto incoloro que fundía entre 148° y 149°C; al analizarlo, resultó ser el deseado cloruro de 1-(2-tienilmetil)-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio.

E J E M P L O 5.

33.3 gramos de cloruro de N-bencil-N-metilcarbamil en 25 cc. de benceno seco se añadieron gradualmente a una solución de reflujo de 17.1 gramos de 3-piridol en una mezcla de 200 cc. de benceno y 36.5 gramos de trietilamina. La mezcla se sometió luego a reflujo durante otros 75 minutos, se enfrió, se filtró y los disolventes se eliminaron del filtrado bajo vacío. se obtuvo un aceite residual pardo que destilaba a 152° - 154°C a 0.3 mm.; al analizarlo resultó ser 3-(N-bencil-N-metilcarbamiloxi)-piridina.

5.0 gramos del producto preparado como arriba se ha descrito se disolvieron en 30 cc. de benceno, se añadieron 3.7 gramos de bromuro de bencilo y la solución se sometió a reflujo durante tres horas. El aceite que se formó se separó y recristalizó desde una mezcla de etanol y éter. se obtuvo un sólido cristalizado incoloro con un punto de fusión de 136°-137°C; al analizarlo, resultó ser el deseado bromuro de 1-bencil-3-(N-bencil-N-metilcarbamiloxi)-piridinio.



19

EJEMPLO 6.

187370

38.9 gramos de cloruro de dibencilcarbamillo, disueltos en 20 cc. de benceno, se añadieron gradualmente a una solución de 14.3 grs. de 3-piridol en una mezcla de 175 c.c. de benceno y 30.4 gramos de trietilamina. La mezcla de reacción se sometió luego a reflujo durante dos horas, se enfrió, se filtró y el filtrado se lavó con sosa cáustica acuosa, luego con agua, y se secó. Los disolventes se eliminaron por destilación bajo vacío y el aceite residual se destiló, obteniéndose un producto que hervía entre 182° y 185°C a 0.15 mm.; al analizar este producto resultó ser la dibencilcarbamiloxi piridina.

6.7 gramos del producto preparado como arriba se ha descrito se disolvieron en benceno y se añadieron 5.7 gramos de bromuro de bencilo. La solución se sometió luego a reflujo durante una hora, el aceite que se formó se recuperó, y se purificó por disolución en etanol y precipitación por adición de éter. Al secar el aceite purificado, se obtuvo un sólido blanco, que, al analizarlo, resultó ser bromuro de 1-bencil-3-(dibencilcarbamiloxi)-piridinio.

EJEMPLO 7.

7.95 gramos de cloruro de 2-naftilmetilo se disolvieron en 35 cc. de benceno y la solución se añadió a una solución de 5 gramos de 3-(dimetilcarbamiloxi)-piridina en 15 cc. de benceno. La mezcla de reacción se sometió luego a reflujo durante 144 horas, se decantó el benceno y el aceite residual se disolvió en alcohol absoluto. Se añadió



1949

187370

luego éter a la solución alcohólica y el aceite que se separó se recuperó y se secó. El producto resultante era un sólido amorfo que, al analizarlo, resultó ser el deseado cloruro de 1-(2-naftilmetil)-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridinio.

5

EJEMPLO 8.

5.15 gramos de bromuro de bencilo se añadieron a 5.3 gramos de 3-(dimetilcarbamiloxi)-6-metil-piridina (preparada haciendo reaccionar 3-hidróxi-6-metil-piridina con cloruro de dimetilcarbamil) y se añadieron después 10 cc. de benceno. La masa de reacción se sometió luego a reflujo durante una hora y se dejó enfriar. El sólido formado se recuperó por filtración, se lavó con benceno y se cristalizó desde alcohol absoluto. Los cristales obtenidos fundían a 204-206°C. y, al analizarlos, se comprobó que eran bromuro de 1-bencil-3-(dimetilcarbamiloxi)-6-metil-piridinio.

10

15

EJEMPLO 9.

8.5 gramos de bromuro de anisilo se añadieron a 4.7 gramos de 3-(dimetilcarbamiloxi)-piridina y se introdujeron luego 10 cc. de benceno. La mezcla se dejó reposar durante dos días a la temperatura ambiente, al final de cuyo período el aceite que se formó se separó por decantación, se disolvió en alcohol absoluto y se precipitó con éter etílico. El aceite se secó entonces en un desecador de vacío, obteniéndose un sólido amarillo amorfo. Al analizar este producto resultó ser el deseado bromuro de 3-(dimetilcarbamiloxi)-1-(p-metoxi-bencil)-piridinio.

20

25



- 8 MAR

187370

E J E M P L O 10.

Una solución de 1.94 gramos de 2,6-dimetil-3-(dimetilcarbamiloxi)-piridina (preparada haciendo reaccionar cloruro de dimetilcarbamilato con 2,6-dimetil-3-hidroxi-piridina) en 20 cc. de benceno se añadió a una solución de 3.8 gramos de bromuro de metilo en 25 cc. de benceno, y la mezcla se calentó a 65°C. durante 9 días. El sólido cristalino que se formó se filtró y recristalizó desde acetona. Se obtuvo un producto que fundía a 112°C-114°C. el cual, al analizarlo resultó ser bromuro de 3-(dimetilcarbamiloxi)-1,2,6-trimetilpiridinio.

Como quiera que en los mencionados productos pueden hacerse ciertos cambios sin apartarse por ello del alcance del invento, se pretende que toda la materia contenida en la anterior descripción sea interpretada como ilustrativa y no en sentido limitativo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 21 de abril de 1948, bajo el número 22.510, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

20

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:



187370

19.- Un procedimiento de preparar sales cuaternarias de piridinio, de compuestos que tienen la fórmula estructural I, que comprende hacer reaccionar un 3-piridol con un haluro carbamílico que tiene la fórmula estructural II y con un compuesto cuaternizante.

20 20.- Un procedimiento de preparar sales de piridinio cuaternarias de compuestos que tienen la fórmula estructural I, que comprende hacer reaccionar primero un 3-piridol con un haluro carbamílico que tiene la fórmula estructural II, y hacer reaccionar luego el producto resultante con un compuesto cuaternizante.

15 30.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1 o 2, en el cual el radical cuaternizante es apto para crear un grupo $-CH_2-$ junto al átomo de nitrógeno del anillo.

40 40.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el 3-piridol no está sustituido.

20 50.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 4 o 5, en el cual 3-piridol, haluro de N-bencil-N-metilcarbamilo y bromuro de bencilo se hacen reaccionar para producir bromuro de 1-bencil-3-(N-bencil-N-metil-carbamilo)-piridinio.

25 60.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 4, en el cual 3-piridol, cloruro de dimetilcarbamilo y bromuro de metilo se hacen reaccionar para producir bromuro de 3-dimetilcarbamilo-1-metil-piridinio.



7º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 4, en el cual 3-piridol, cloruro de dimetilcarbamilo y 2-clorometiltiofeno se hacen reaccionar para producir cloruro de 3-dimetilcarbamiloxi-
5 1-(2-tionilmetil)-piridinio.

8º.- Un procedimiento según se reivindican en cualquiera de los puntos 1 a 4, en el cual 3-piridol, cloruro de dimetilcarbamilo y cloruro de 2-naftilmetilo se hacen reaccionar para producir cloruro de 3-dimetil-carbamiloxi-1-(2-naftilmetil)-piridinio.
10

9º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 4, en el cual 3-piridol, cloruro de dimetilcarbamilo y bromuro de anisilo se hacen reaccionar para producir bromuro de 3-dimetilcarbamiloxi-1-(p-metoxibencil)-piridinio.
15

10º.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1 a 3, en el cual 2,6-dimetil-3-hidroxi piridina, cloruro de dimetil carbamilo y bromuro de metilo se hacen reaccionar para producir bromuro de 3-dimetilcarbamiloxi-1,2,6-trimetilpiridinio.
20

11º.- Los procedimientos de preparar sales cuaternarias de piridinio, en esencia como se han descrito en lo que antecede en los ejemplos 1 a 10.

12º.- Un procedimiento de preparar sales de piridinio.
25

tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-



**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas por una sola cara.

Madrid, - 8 MAR. 1949

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Roder

187370