

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N



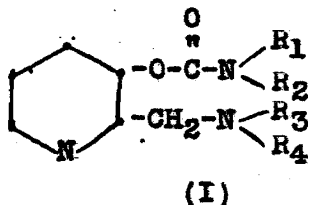
188201

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HIDROXI-  
PIRIDINA CON SUBSTITUYENTES BASICOS", a favor de la firma suiza  
F: HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea, Suiza.

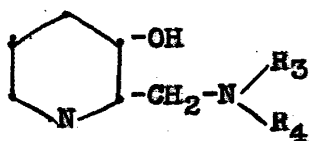
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la síntesis de ésteres de ácido carbámico de (3-hidroxi-piridilmetil)-aminas, e igualmente a nuevos productos intermedios que pueden emplearse en la preparación de los compuestos antes citados.

5. Los nuevos ésteres de ácido carbámico de aminas (3-hidroxi-2-piridilmetilicas), en su forma básica, pueden obtenerse mediante la siguiente fórmula



15. Los productos intermedios, que son (3-hidroxi-2-piridilmetil)-aminas, pueden prepararse en su forma básica por medio de la fórmula siguiente



(II)



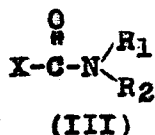
188201

5. La invención comprende, asimismo, tanto las sales de las fórmulas (I) y (II) con ácidos orgánicos o inorgánicos, como también las sales amoniacales de las mismas. En las fórmulas anteriores simbolizan

10.  $R_1$  y  $R_2$  radicales alquilo, aralquilo, arilo, y aril-substituidos, a cuyo efecto uno de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  puede representar hidrógeno.

15.  $R_3$  y  $R_4$  radicales alquilo, dialquilamino-alquilo, arilo, aralquilo, o forman juntamente con N un anillo heterocíclico saturado, como un anillo piperidina, o morfolina.

20. Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por regla general, haciendo reaccionar 3-hidroxi-piridina con aminas secundarias, o las sales de las mismas, en presencia de formaldehído, o de un compuesto que ceda formaldehído, como formalina, trioximetileno, bisulfito de formaldehído y similares, y tratando el producto reaccional, que es una (3-hidroxi-2-piridilmetil)-amina de la fórmula (II), con un haluro de carbamilo, como un cloruro, bromuro o similares, de carbamilo terciarios, que pueden obtenerse a base de la siguiente fórmula:



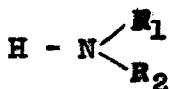
30. en la cual significan  
 X halógeno, y  
 $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que ya se ha indicado al efecto.



188201

En un procedimiento alternativo pueden tratarse las (3-hidroxi-2-piridilmetil)-aminas con fósgeno, en cuya operación se van formando los correspondientes ésteres de ácido cloro-fórmico de las (3-hidroxi-2-piridilmetil)aminas, haciendo seguidamente reaccionar éstos con amoniaco o una amina, para la formación de los compuestos deseados de la fórmula (I). Las aminas empleadas pueden prepararse según la siguiente fórmula:

5.



10.

(IV)

en la cual significan

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado ya indicado al efecto.

15.

Según otro procedimiento, se puede hacer reaccionar las (3-hidroxi-2-piridilmetil)-aminas con un isocianato, como por ejemplo isocianato de fenilo, isocianato de metilo, y similares, para formar las combinaciones de la fórmula (I), en las cuales uno de los R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno.

20.

En los casos en que uno o ambos radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en las combinaciones de las fórmulas (I) y (II) significan bencilo, o bencilo substituído, puede reemplazarse, mediante hidrogenación catalítica, uno o ambos radicales por hidrógeno, con formación de las correspondientes aminas primarias y secundarias.

25.

Mientras que los compuestos de la fórmula (I) y de la fórmula (II) son obtenidos en forma de aminas terciarias, resulta preferible convertir las bases en una sal, como por ejemplo las sales de adición ácida, vg. el hidrocioruro o dihidrocioruro, picrato, tartrato, salicilato; o las sales cuaternarias de amonio, vg. por tratamiento con sulfato de metilo, toluolsulfonato de metilo, yoduro de metilo, o bromuro de metilo, y reactivos cuaternizantes

30.



188201

similares.

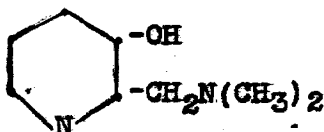
5. Los nuevos ésteres carbámicos de la fórmula (I) se caracterizan por su actividad farmacológica, siendo eficaces agentes inhibidores de la colinesterasa y teniendo acción anticurare. Esta actividad de los nuevos compuestos es sorprendente, puesto que no son ésteres carbámicos del fenol, como lo son la fisestigmina y la neostigmina, sino que son ésteres de la hidroxipiridina.

10. Los siguientes Ejemplos servirán para dilucidar los métodos para llevar a cabo el invento, y para la producción de los nuevos compuestos.

EJEMPLO 1.

(3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimetilamina.

15.



20.

A una solución de 41 gramos de 3-hidroxipiridina en 65 cm<sup>3</sup> de agua y 67 cm<sup>3</sup> de solución de dimetilamina (19,5 gramos de dimetilamina) se adicionan 36 cm<sup>3</sup> de una solución de formalina conteniendo 13 gramos de formaldehído. Seguidamente se calienta la solución durante dos horas en el baño de vapor. El disolvente es separado por destilación en el vacío, destilando el residuo. Se recoge la fracción que hierve a 117-122 C/10 mm. Constituye un aceite amarillo que cristaliza en reposo. El compuesto es purificado por sublimación en el vacío a 60 C. y 0.3 mm. Punto de fusión: 56-59 C.

25.

30.

Se transforma por reacción casi inmediata con bromuro de metilo en acetona, en bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-trimetilo. Después de su recristalización de una mezcla de etanol y éter, funde el compuesto a 175-177 C. bajo descomposición.



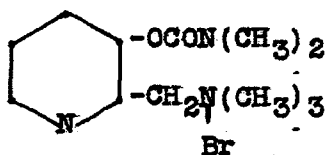
188201

A una solución de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimetilamina en alcohol, se adiciona ácido clorhídrico alcohólico, precipitándose un dihidrocloruro que es recristalizado de etanol. Punto de fusión: 178-186°C. bajo descomposición.

- 5. Siguiendo el mismo método que en el Ejemplo 1, es preparada la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylamina, a base de 3-hidroxi-piridina, diethylamina, y formaldehído. Constituye un aceite amarillo que hierve a 90°C./2,7 mm. - 110°C./3,7 mm.

EJEMPLO 2.

- 10. Dimetilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-trimetilo.-----



15.

Una solución de 43 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimetilamina en 30 cm<sup>3</sup> de piridina y 32 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimetilcarbamilo es calentada durante dos horas en un baño de vapor. Seguidamente es separada la mayor parte de la piridina por destilación en el vacío. El residuo es disuelto en agua fría, alcalinizado con hidróxido sódico, y extraído con éter. La capa de éter es lavada con agua y secada seguidamente sobre sulfato sódico. Se separan el éter por destilación y los vestigios de piridina por calentamiento en un baño de vapor en un vacío de menos de 1 mm.

20.

Seguidamente se disuelve el residuo en una solución de bromuro de metilo en acetona, separándose en brevísimo tiempo los cristales de la sal cuaternaria. Después de la recristalización de una mezcla de etanol y éter, el producto se funde a 175-177°C. bajo descomposición.

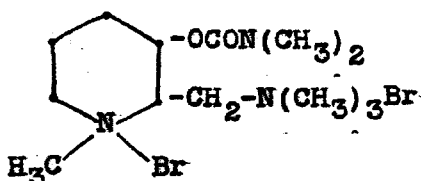
30.

188201



El compuesto es calentado en una solución de bromuro de metilo en metanol a 70<sup>o</sup> C. durante aproximadamente 16 horas. Después de la adición de éter se va segregando un producto cristalino, que después de recristalizado de metanol-éter, tiene un punto de fusión de 151-153<sup>o</sup>C. bajo descomposición. Es el carbamato de dimetilo del dibromuro- amonio-metil-piridínico de 1-metil-3-hidroxi-2-trimetilo de la fórmula:

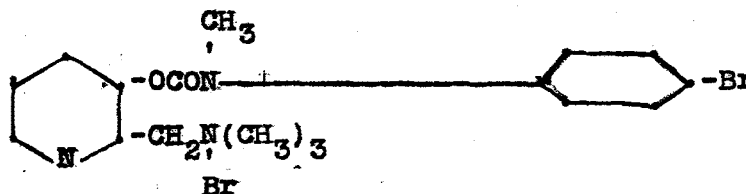
5.



10.

Siguiendo el mismo procedimiento que en el primer párrafo del Ejemplo 2, pueden ser obtenidos los siguientes compuestos de:

15. 1). Cloruro de p-bromofenil-metil-carbamilo, en vez de cloruro de dimetilcarbamilo,

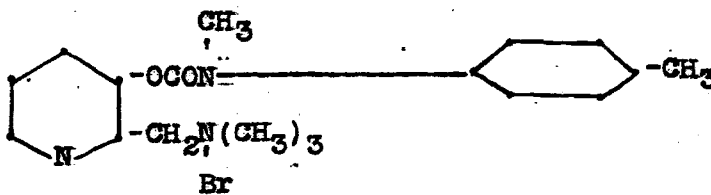


20.

[p-bromofenilmetilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-trimetilo, punto de fusión 176-178<sup>o</sup>C.]

2). Cloruro de p-tolilmetilcarbamilo, en vez de cloruro de dimetilcarbamilo,

25.



[p-tolilmetilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-trimetilo, punto de fusión 153-155<sup>o</sup> C.]

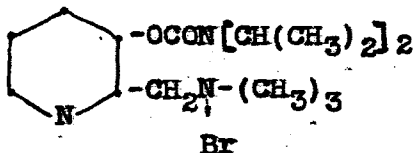
30.



188201

3). Cloruro de diisopropilcarbamilo, en vez de cloruro de dimetilcarbamilo

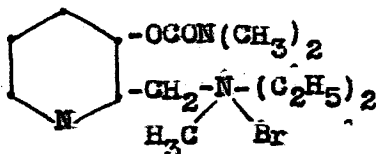
5.



[diisopropilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-trimetilo, punto de fusión 173-175<sup>o</sup> C.]

10.

4). de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylamina, en vez de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimethylamina en el Ejemplo 2



15.

[dimethylcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylmetilo, punto de fusión 141-143<sup>o</sup> C.]

EJEMPLO 3.

Dimethylcarbamato del mono-hidrocloruro de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimethylamina.

20.

A una solución de 5 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimethylamina en 25 cm<sup>3</sup> de benzol seco, se añaden 4 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimethylcarbamilo. En el espacio de una hora empieza a segregarse a 25<sup>o</sup> C., un aceite. Al cabo de dieciseis horas se separa el disolvente en el vacío y se cristaliza el residuo. Después de la recristalización de una mezola de isopropanol y éter, funde el producto a 128-130<sup>o</sup> C.

25.

Puede emplearse asimismo otros disolventes inertes, como dicloruro de dioxano y etileno.

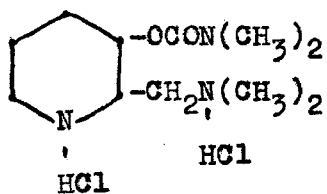
30.

EJEMPLO 4.

Dimethylcarbamato de dihidrocloruro de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimethylamina.



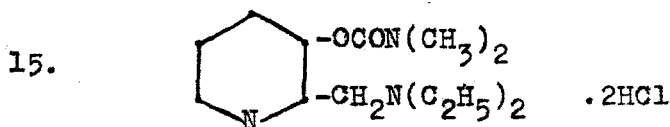
188201



5. El producto de esterificación obtenido del mismo modo que en el Ejemplo 2, es disuelto en éter anhidro después de separada la piridina en el vacío, y la solución es saturada con cloruro de hidrógeno. Se va segregando un sólido cristalino, ligeramente pardo. Este es disuelto en etanol caliente, clarificado con carbón vegetal activado y, después de la adición de éter, se va cristalizando el
10. dihidrocloruro. Después de la recrystalización de una mezcla de etanol y éter funde a 163-167° C.

EJEMPLO 5.

Dimetilcarbamato de dihidrocloruro de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dietilamina.



20. Se añade a una solución de 14 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dietilamina en 13 cm<sup>3</sup> de piridina, 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimetilcarbamilo. En el espacio de pocos minutos se calienta la solución, siendo enfriada en agua corriente. Luego se mantiene durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. Entonces se separa la mayor parte de la piridina por destilación en el vacío. Seguidamente se recoge el residuo en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter. El éter es lavado con agua salada
25. y secado sobre sulfato sódico. Después de separado el éter por destilación, se separan los últimos vestigios de piridina a aproximadamente 90° C. y 0.1 mm. El residuo es disuelto en una solución de isopropanol conteniendo cloruro de hidrógeno anhidro, separándose la mayor parte de isopropanol seguidamente en el vacío. Después de
30. la adición de éter se va precipitando un aceite. Este es disuelto



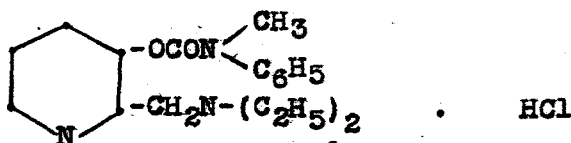
188201

en isopropanol, agregando éter hasta turbidez. El producto va cristalizando después de aplicar un generador. Después de la recrystalización de una mezcla de isopropanol y éter, funde el producto a 117-119<sup>o</sup> C.

5. EJEMPLO 6.

Fenilmetilcarbamato de hidrocioruro de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylamina.

10.



15.

A una solución de 10 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylamina en 10 cm<sup>3</sup> de piridina seca, se añaden 10 gramos de cloruro de fenilmetilcarbamilo. En el espacio de más o menos dos minutos se disuelve el cloruro ácido con considerable desprendimiento de calor y burbujas. La solución es enfriada en agua y mantenida durante aproximadamente 16 horas a alrededor de 25<sup>o</sup> C. Los cristales grandes que se van formando son separados por filtración y lavados con piridina y éter anhidro. Después de la recrystalización de isopropanol y éter, funde el producto de la fórmula anterior a 142-144<sup>o</sup> C.

20.

EJEMPLO 7.

(3-hidroxi-2-piridilmetil)-di-n-butylamina.

25.

A una solución de 15 gramos de 3-hidroxi-2-piridina y 20.4 gramos de di-n-butylamina en 100 cm<sup>3</sup> de un 50 % de etanol, se adicionan 15 cm<sup>3</sup> de una solución de formaldehido al 35 %. La mezcla se enturbia. Después de un reflujo de 2 horas, se va segregando un aceite. Seguidamente se separa el disolvente en el vacío y se disuelve el residuo en éter. Después del lavado con agua y secado

30.



188201

con sulfato sódico, se separa el éter por destilación, sometiendo el residuo a destilación fraccionada. El producto es un aceite fluido, de un color ligeramente amarillo, que destila a 110-120<sup>o</sup> C/1.3 mm.

5. EJEMPLO 8.

Dimetilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-metil-di-n-butilo.

-----

10. Una solución de 14 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-di-n-butilamina y 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimetilcarbamilo en 15 cm<sup>3</sup> de piridina, es mantenida a una temperatura ambiente durante alrededor de dieciseis horas. Seguidamente se separa por destilación en el vacío la mayor parte de piridina. El residuo es disuelto en agua, y la solución es alcalinizada con hidróxido sódico.

15. Se va segregando un aceite que es extraído con éter. La solución etérea es lavada con agua salada, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el éter es separado luego por destilación. Seguidamente es calentado el residuo hasta 100<sup>o</sup>C. en el vacío, para eliminar las trazas de la piridina. Luego se disuelve en una solución de bromuro de metilo en acetona. Después de un reposo de aproximadamente 16 horas, a más o menos 4<sup>o</sup> C., se van separando cristales. El producto es recrystalizado de una mezcla de isopropanol y éter, punto de fusión 154-155<sup>o</sup> C.

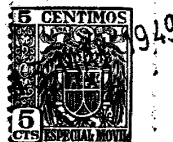
20. EJEMPLO 9.

25. Bencilamina de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-metilo.

-----

15 cm<sup>3</sup> de solución de formaldehido al 35 % son adicionados paulatinamente a una solución de 15 gramos de 3-hidroxipiridina y 19 gramos de N-metil-bencilamina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol al 70 %. Después de un reflujo de dos horas se separa el disolvente en el vacío.

30. El residuo es disuelto en éter, lavado con agua, y secado sobre



188201

sulfato sódico. Una vez separado el éter, se destila el residuo en el vacío. El producto hierve a 126-135°C./1.3 mm.

EJEMPLO 10.

Dimetilcarbamato de dihidrocloruro de la metilamina de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-bencilo.

5.

A una solución de 18 gramos de metilamina de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-bencilo en 20 cm<sup>3</sup> de piridina se adicionan 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimetilcarbamilo. La solución se va calentando siendo enfriada en agua. Después de haber estado en reposo durante más o menos 16 horas a temperatura ambiente, se separa la piridina por destilación en el vacío. El residuo se disuelve en agua y se alcaliniza mediante hidróxido sódico. Se va separando una capa oleaginosa, que es extraída con éter. Después de lavar la capa de éter con agua y secar sobre sulfato sódico, se elimina por destilación el disolvente. Los vestigios de piridina son separados en el vacío a 100°C. El residuo es disuelto en éter anhidro, haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. Se va formando un precipitado amorfo, el cual es filtrado y secado en el vacío sobre copos de hidróxido potásico. De isopropanol el material es obtenido cristalino. Después de la recristalización de etanol y éter, funde a 167-169°C.

10.

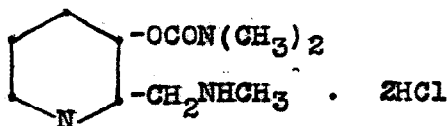
15.

20.

EJEMPLO 11.

Dimetilcarbamato de dihidrocloruro de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-metilamina.

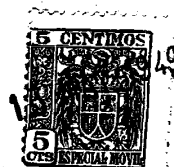
25.



30.

A una suspensión de 1 gramo de cloruro de paladio al 5 % en carbón vegetal, en 80 cm<sup>3</sup> de metanol previamente hidrogenado, se

188201



adicionan 1.55 gramos del compuesto obtenido en el Ejemplo 10. La mezcla es sacudida con hidrógeno a temperatura interior y presión atmosférica. El importe calculado de hidrógeno es recogido en aproximadamente 140 minutos. La solución es separada por filtración del catalizador y reducida en el vacío a un reducido volumen. Se adiciona éter anhidro hasta turbidez, añadiendo un generador. El producto es recristalizado de una mezcla de metanol y éter. Punto de fusión 140-141°C.

5.

EJEMPLO 12.

10. Dimetilcarbamato de bromuro amónico de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-bencildimetilo.

-----

El compuesto obtenido según el Ejemplo 10, es neutralizado con carbonato sódico y la base libre extraída con benzol. El benzol es destilado en el vacío y el residuo disuelto en una solución de bromuro de metilo en acetona. Dentro de breve tiempo empieza el producto a cristalizarse. Después de la recristalización de una mezcla de etanol y éter, funde a 177-179°C. bajo descomposición.

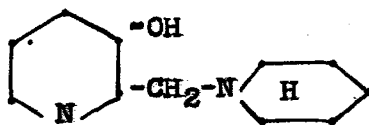
15.

EJEMPLO 13.

N-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-piperidina.

-----

20.



25. Se adicionan paulatinamente a una solución de 15 gramos de 3-hidroxipiridina y 13.5 gramos de piperidina en 50 cm<sup>3</sup> de agua, 15 cm<sup>3</sup> de solución de formaldehído al 35 %. Después de someter la mezcla durante dos horas al reflujo, se elimina el disolvente en el vacío. El residuo es disuelto en éter y lavado con agua. Después de secado, es separado el éter por destilación. Al destilar el residuo, es eliminada, es decir, aislada la N-(3-hidroxi-2-

30.

188201

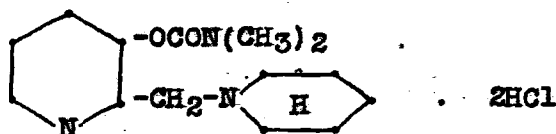


-piridilmetil)-piperidina en forma de un aceite que hierve a 95-97<sup>o</sup> C./0.8 mm.

EJEMPLO 14.

Dimetilcarbamato del dihidrocloruro de la N-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-piperidina.

5.



10.

A una solución de 9 gramos de N-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-piperidina en 20 cm<sup>3</sup> de piridina se añaden 12 cm<sup>3</sup> de cloruro de dimetilcarbamilo. Dentro de unos cuantos minutos se va calentando la mezcla reaccional. Después del enfriamiento se mantiene el matraz aproximadamente 16 horas a temperatura interior. Seguidamente se elimina, por destilación en el vacío, la mayor parte de piridina. El residuo es disuelto en agua, alcalinizado con solución fría de hidróxido sódico, y el aceite segregado extraído con éter. Después de lavar la solución etérea con agua, es secada y el éter separado por destilación. Los últimos vestigios de piridina se eliminan a 100<sup>o</sup> C. El residuo que es la base libre, es disuelto en éter anhidro, haciendo pasar cloruro de hidrógeno seco, hirviendo. El hidrocioruro es cristalizado, primero, de una mezcla de isopropanol y éter, clarificado con carbón vegetal activado y, seguidamente de una mezcla de etanol y éter. El dihidrocloruro cristaliza como solvato, fundiendo a 111-112.5<sup>o</sup>C.

15.

20.

25.

EJEMPLO 15.

Dimetilcarbamato de bromuro de piperidinio de N-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-N-metilo.

30.

El dimetilcarbamato de la N-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-piperidina obtenido según el Ejemplo 14, es disuelto en una disolución



188201

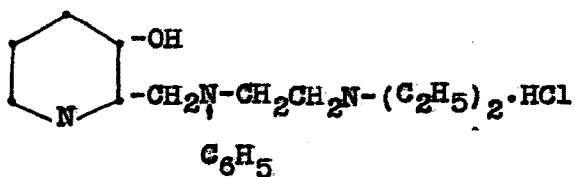
de bromuro de metilo en acetona. La sal cuaternaria va cristali-  
zándose dentro de unas cuantas horas. Después de la recristalización  
de una mezcla de etanol y éter, es obtenido como hidrato, fundiendo  
a 156-157°C. con descomposición.

5. EJEMPLO 16.

Hidrocloruro de la N,N-dietil-N'-fenil-N'-(3-hidroxi-2-piridilmetil)-  
-etilen-diamina.

---

10.



15.

A una solución de 15 gramos de 3-hidroxipiridina y 30 gramos  
de N-fenil-N',N'-diethylen-diamina en 100 cm<sup>3</sup> de etanol a 70 %  
se adicionan 13.5 cm<sup>3</sup> de una solución de formaldehído al 35 %. Se  
va desarrollando un reducido importe de calor. La mezcla es sometida  
dos horas al reflujo y, seguidamente, se separa el disolvente en  
el vacío. El residuo viscoso es disuelto en hidróxido sódico al  
10 %, y un material insoluble extraído con éter. Después de la  
neutralización de la capa acuosa con ácido clorhídrico diluido  
hasta un pH de aproximadamente 8, se va separando un producto  
cristalino. Después de la recristalización de agua, funde a 199-  
-200° C. con descomposición.

20.

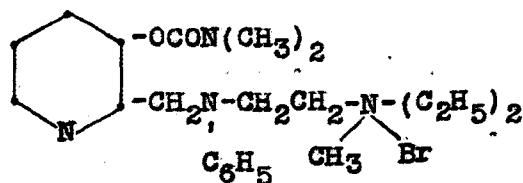
EJEMPLO 17.

25.

Dimetilcarbamato de bromuro N,N-dietil-N-[2-[-N'-(3-hidroxi-2-  
-piridilmetil)-N'-fenilamino]-etil]-N-metilamónico.

---

30.



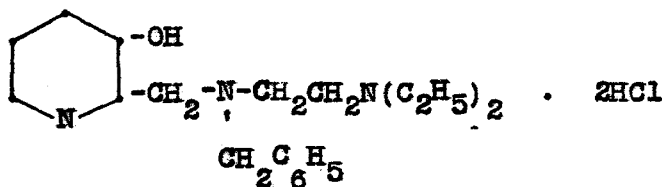


188201

El dimetilcarbamato de la diamina de N,N-dietyl-N'-fenil-N',  
 -(3-hidroxi-2-piridil-metil)-etileno, preparado haciendo reaccionar  
 la base libre, descrita en Ejemplo 16, con cloruro de dimetil-  
 carbamilo, es disuelto en disolución de bromuro de metilo en  
 5. acetona. Después de unas cuantas horas han quedado formados crista-  
 les de la sal cuaternaria. Después de la recristalización de una  
 mezcla de metanol y éter; el producto funde a 172-173.5<sup>o</sup> C. con  
 descomposición.

EJEMPLO 18.

10. Dihidrocloruro de la diamina de N,N-dietyl-N'-bencil-N'-(3-hidroxi-  
 -2-piridilmetil)-etileno.



15.

A una solución de 15 gramos de 3-hidroxi piridina y 32.5 gramos  
 de diamina de N,N-dietyl-N'-bencil-etileno en 130 cm<sup>3</sup> de etanol  
 al 75 %, se añaden 15 cm<sup>3</sup> de una solución de formaldehido al  
 35 %. Después de un reflujo de dos horas, es separado el disolvente

20.

en el vacío. El residuo es disuelto en hidróxido sódico diluido y  
 extraído con éter. La solución alcalina es ligeramente acidulada  
 con ácido clorhídrico diluido, y seguidamente neutralizada con  
 carbonato sódico. Se va separando un aceite que es extraído con  
 éter. Después del lavado con agua, se seca la capa etérea sobre

25.

sulfato sódico, separando el éter por destilación. El peso del  
 residuo oleaginoso es de 18 gramos. Se disuelve en éter anhidro y  
 se va formando el dihidrocloruro, haciendo pasar cloruro de hidró-  
 geno seco hirviendo a través de la solución. El producto es recrís-  
 talizado de isopropanol. Punto de fusión 180-181<sup>o</sup> C.



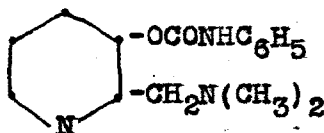
188201

EJEMPLO 19.

Fenilcarbamato de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimetil-amina.

-----

5.



10.

A una solución de 5 gramos de (3-hidroxi-2-piridilmetil)-  
-dimetilamina en 15 cm<sup>3</sup> de benzol se adicionan 8 cm<sup>3</sup> de isocianato  
de fenilo. Se va desarrollando un considerable calor, y se forma  
un sólido cristalino en el espacio de pocos minutos. La mezcla  
se va convirtiendo en un sólido. Después de 16 horas a 25<sup>o</sup> C.,  
se tritura el sólido mediante éter de petróleo y se filtra.

15.

Después de unas cuantas recristalizaciones de éter de petróleo  
(pts eb. 85-100<sup>o</sup> C.), para eliminar impurezas; funde el producto  
a 91.5-94.5<sup>o</sup> C. Las impurezas pueden separarse, asimismo, por  
disolución del producto en etanol, en el cual resulta fácilmente  
soluble y en el cual las impurezas tienen solubilidad lenta. Las  
sales pueden prepararse del producto del modo usual.

20.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que  
se recaba para la invención, no queda limitada a los Ejemplos  
de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la pro-  
tección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de  
ejecución basadas en la solución lograda por el invento.



8 82 01

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de propiedad de prioridad de la patente Nº 27154 de Serie, depositada en los EE.UU. en fecha 14 de Mayo de 1948, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxipiridina con substituyentes básicos, caracterizado por el hecho de comprender la reacción de 3-hidroxi-piridina con formaldehído, en presencia de una amina secundaria, y la transformación de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-amina terciaria obtenida en el correspondiente éster de ácido carbámico, mono- o di-substituído.

10.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una (3-hidroxi-2-piridilmetil)-amina terciaria con un haluro de ácido carbámico, mono- o di-substituído.

15.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una (3-hidroxi-2-piridilmetil)-amina terciaria con un isocianato.

20.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de condensar una (3-hidroxi-2-piridilmetil)-amina terciaria con fósgeno haciendo reaccionar el producto de condensación obtenido con una amina primaria o secundaria.

25.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar 3-hidroxi-piridina con dimetilamina y formaldehído, haciendo reaccionar la combinación obtenida con cloruro de dimetilcarbamiló para formar el dimetil-carbamato de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-dimetilamina.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar 3-hidroxi-piridina con dietilamina

188201



y formaldehído, haciendo reaccionar la combinación obtenida con cloruro de dimetilcarbamiló para formar el dimetilcarbamato de la (3-hidroxi-2-piridilmetil)-diethylamina.

5. 7a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 5a y 6a, caracterizado por el hecho de transformar las bases obtenidas en sales con ácidos orgánicos.

10. 8a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 5a y 6a, caracterizado por el hecho de transformar las bases obtenidas en sales cuaternarias con haluros de alquilo, o aralquilo, o sulfatos de alquilo.

9a.- Procedimiento para la preparación de compuestos hidroxipiridina con substituyentes básicos.

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

Madrid, a 13 de Mayo de 1949.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anonyme.

JAIME ISERN

P. a.

D. D.