

nd/

Caso 7430

257622



P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY, New Jersey (E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

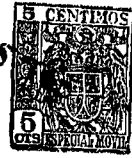
"Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio"

====:oOo:=====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a nuevos compuestos químicos, y más concretamente, a la obtención de compuestos químicos útiles para prevenir y curar la coccidiosis. De

257622



un modo especial concierne a un procedimiento para la preparación de una serie de nuevas sales de piridinio cuaternarias que sirven para reprimir la coccidiosis cuando se agregan en pequeñas cantidades al pienso de las aves domésticas. De un modo aún más preciso se refiere a la obtención de sales cuaternarias de 1-(2-levialquil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquil-piridinio, y a la obtención de nuevos compuestos que contienen esas substancias.

La coccidiosis es una enfermedad corriente y difundida de las aves domésticas, causada por varias especies de protozoos parásitos del género Eimeria, como E.tenella, E.necatrix, E.acervulina, E.maxima, E.hagani y E.brunetti. La E.tenella es el agente causal de una infección cecal grave, a menudo mortal, de los polluelos, la cual se manifiesta por hemorragia copiosa, acumulación de sangre en el ciego y pérdida de sangre con los excrementos. La E.necatrix y algunas otras especies atacan el intestino delgado del polluelo, y ocasionan la coccidiosis intestinal. Otras especies afines de coccidios, como E.melagroidis y E.adenoides, originan coccidiosis en pavos. Si no se tratan, las formas graves de coccidiosis reducen el aumento de peso y la asimilación de alimentos, y elevan considerablemente la mortalidad entre las aves domésticas. Por tanto, la eliminación o represión de la coccidiosis es de capital importancia en avicultura.

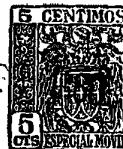
Se ha comprobado ahora que ciertos compuestos cuaternarios de piridinio son muy activos contra los protozoos que producen la coccidiosis. Un objeto del presente invento es la obtención de esos nuevos compuestos; otro objeto, es proporcionar una síntesis de tales substancias; y otro más, la obtención de piensos y suplementos, así como de compuestos

257622



hidrosolubles que contengan estas sales cuaternarias de piridinio. Diversos otros objetos del invento se apreciarán en la siguiente exposición del mismo.

De conformidad con el invento, se ha descubierto que
5 las sales cuaternarias de 1-(2-levialquil-4-amino-5-pirimidil-
metil)-levialquilpiridinio en que el anillo de piridina se
substituye con uno a tres grupos levialquilo son muy eficaces
para prevenir y tratar la coccidiosis. Los compuestos prefe-
ridos de este invento son sales cuaternarias de la estructura
10 representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas anexa a
esta memoria, en la cual R' es un radical levialquilo, R otro
radical levialquilo, -n- puede ser -1-, -2- o -3- y X es un
anión; -b- y -c- son números positivos de tales valores que
la carga positiva de -b- moles de catión se neutraliza con
15 -c- moles de anión X. Por tanto, si X es un anión monovalente,
como un haluro, -b- es -1-, y -c- es -2-. Cuando en el anillo
de piridina hay más de un grupo levialquilo, o sea cuando -n-
es -2- o -3-, tales grupos levialquilo pueden ser iguales o
diferentes. Como se describe más extensamente luego, estos com-
20 puestos se preparan por reacción de una 2-levialquil-4-amino-
5-substitutometil-pirimidina con una piridina adecuadamente
alquilada. Como se desprende de la precedente fórmula de conse-
titución, los compuestos aquí descritos se pueden considerar
como piridinas substituídas. El anillo de piridina está subs-
25 tituído en la posición -1- con un radical 2-levialquil-4-amino-
5-pirimidilmetilo, y además, con uno o más grupos alquilo, ta-
les como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y
amilo, y estos substitutos estén por lo menos en una de las
posiciones -2-, -3- y/o -4- del anillo. La fracción pirimidí-
30 nica contiene también un grupo levialquilo en la posición -2-



257622

5 del anillo de pirimidina, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o análogo. Los grupos levialquilo presentes en las porciones pirimidínica y piridínica de estas sales no necesitan ser los mismos en cualquiera de los compuestos, naturalmente.

10 Aunque los compuestos que se obtienen por el procedimiento de este invento son eficaces en general contra la coccidiosis, algunas de las sales cuaternarias resultan particularmente ventajosas, por poseer un campo anticoccídico más amplio, es decir, por ser activas a bajas concentraciones contra las cepas más molestas de coccidios en número mayor que el de las atacadas por otras, y por producir muy pocos efectos secundarios desagradables. Los compuestos preferidos son las sales cuaternarias de 1-(2-etil o 2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquilpiridinio con un radical levialquilo en la posición 15 -2- o -4- del anillo de piridina. Entre ellos se incluyen las sales de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinium, de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-metilpiridinio, de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio y 1-(2-20 propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-metilpiridinio, que presentan un espectro o campo de actividad anticoccídica y un índice terapéutico muy favorables. Las sales de 1-(2-butil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio se prefieren de igual modo, por ser particularmente eficaces contra la E.acervulina.

25 El anión del compuesto cuaternario puede ser inorgánico, como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato y similares, o el de un ácido orgánico, como cítrico, tartárico, acético, pícrico, esteárico, succínico, benzoico, ftálico, fenoxiacético, embónico, abiético, 2-naftalensulfónico o etilendiaminotetraacético. También puede ser el anión de un 30

257622

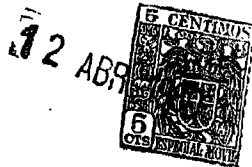


5 polímero, por ejemplo un ion polifosfato o polistirensulfonato. La naturaleza del anión no es esencial, y puede utilizarse cualquiera, con tal que no sea excesivamente tóxico para las aves domésticas cuando los compuestos del invento se empleen como coccidiostáticos. Los entendidos en la materia comprenderán que con la sal cuaternaria se forma al mismo tiempo una sal ácida de adición del grupo amino primario contenido en esos compuestos.

10 Los compuestos de este invento se sinterizan haciendo reaccionar juntas una pirimidina apropiadamente substituída y una piridina leviaalquilada. Como pirimidina reaccionante se puede emplear un éster 5-hidroximetilpirimidínico de un ácido inorgánico enérgico, por ejemplo, halohídrico. Según un método apropiado, se hace reaccionar directamente con la piridina
15 alquilada un dihalohidrato de 2-leviaalquil-4-amino-5-halo-metilpirimidina. Un exceso de la alquilpiridina líquida, o bien disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, tales como leviaalcanoles, acetonitrilo o un N,N-dileviaalquilalcanosmida, puede servir como medio de reacción. La temperatura de reacción no es esencial, y se prefiere efectuar la
20 reacción a temperatura ambiente, poco más o menos. Al cabo de poco tiempo, la sal cuaternaria cristaliza y se recupera por técnicas conocidas, como filtración o centrifugación. Este método se puede representar por la Fórmula 2 de la hoja de Fórmulas, donde R y R' son radicales leviaalquilo $-n-$ es $-1-$, $-2-$
25 o $-3-$, y X un halógeno, como cloro o bromo.

30 Aunque las 5-halometilpirimidinas se emplean generalmente mejor para reaccionar con la alquilpiridina, la cuaternarización puede llevarse también a cabo con otros ésteres de la 2-leviaalquil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, como el de

257622



nitrate. Otros ésteres apropiados son los de los ácidos orgánicos sulfínico y sulfónico, como los de metilsulfonato, p-toluensulfonato y bencensulfonato.

5 La cuaternarización se puede efectuar de modo que la sal apetecida se obtenga directamente. También es posible metatetizar a otra sal, la sal cuaternaria recuperada del medio de reacción sintético, por técnicas conocidas en la especialidad.

10 Al emplear los compuestos de este invento para tratar o prevenir la coccidiosis, se administran convenientemente a las aves en el pienso, aunque asimismo pueden darse disueltos o suspendidos en el agua de beber. Según un aspecto de este invento, se obtienen composiciones originales en las que entran compuestos de la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas, como elementos con actividad anticoccídica. Tales composiciones comprenden las sales cuaternarias íntimamente dispersas en un vehículo o diluyente inerte, o mezcladas con el mismo. Se entiende por vehículo inerte, uno que no reaccione con las sales cuaternarias, y que pueda administrarse sin riesgo a los animales. Se prefiere como vehículo o diluyente uno que sea o pueda ser un ingrediente del pienso.

25 Las composiciones que constituyen una forma preferida de este aspecto del invento son los suplementos del pienso en que el ingrediente activo se halle en cantidades relativamente grandes, y que sean apropiados para agregarlos al pienso de las aves directamente o previa dilución o mezcla. Ejemplos de vehículos o diluyentes a propósito para tales composiciones son sólidos perorales como granos secos de destilerías, harina de maíz o de frutos cítricos, residuos de fermentación, conchas de ostras trituradas, arcilla de Attapulugus, salvado de

30



trigo, solubles de melazas, harina de tusas de maíz, substan-
 cias vegetales comestibles, harina de soya descascarillada y
 tostada, pienso de semilla de soya, micelios antibióticos,
 moyuelo de soya, piedra caliza machacada y análogos. Las sa-
 5 les cuaternarias se dispersan o mezclan sólidamente con el
 vehículo inerte por métodos tales como trituración, agitación,
 molturación o volteo. Eligiendo diluentes apropiados, y va-
 riando la relación entre vehículo e ingrediente activo, se
 pueden preparar composiciones de cualquier concentración que
 10 convenga. Las fórmulas con un 1 a 40% en peso, y mejor con
 un 2 a 25% en peso de ingrediente activo, sirven especialmen-
 te para agregar a piensos de aves, y son muy satisfactorias
 las composiciones que contienen 5 a 15% en peso de coccidios-
 tático. El compuesto activo se dispersa o mezcla por igual en
 15 el diluyente pero en algunos casos puede sorberse en el vehícu-
 lo. La concentración óptima de coccidiostático en estos su-
 plementos de pienso dependerá hasta cierto punto del compuesto
 empleado en cada caso. Como resulta conveniente para el fa-
 bricante de pienso emplear alrededor de medio kilogramo de
 20 estos suplementos por quintal métrico de pienso elaborado,
 la concentración preferida de cualquiera de nuestros cocci-
 diostáticos es en parte función de la proporción del ingre-
 diente activo deseado en el pienso final.

Ejemplos de suplementos típicos de pienso que contie-
 25 nen una sal cuaternaria de 1-(2-levialquil-4-amino-5-pirimi-
 dilmetil)-levialquilpiridinio dispersa en un vehículo sólido
 inerte son los siguientes:

	<u>Partes</u>
30 A. Clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5- pirimidilmetil)-2-metilpiridinio.	6,0
Acemite corriente de trigo.	94,0

257622



		<u>Partes</u>
	B. Bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-etilpiridinio.	10,0
	Granos secos de maíz de destilerías	90,0
5	C. Clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metil-5-etilpiridinio.	15,0
	Acemite corriente de trigo	85,0
	D. Bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2,3-dimetilpiridinio	12,0
10	Solubles de melazas	88,0
	E. Clorhidrato de cloruro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio.	20,0
	Harina de embriones de maíz	30,0
	Granos de maíz de destilerías	50,0
15	F. Embonato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio	40,0
	Moyuelo de soya	60,0
	G. Sulfato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-n-propilpiridinio.	5,0
20	Residuos de fermentación	50,0
	Salvado de trigo	45,0
	H. Bromhidrato de bromuro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-metilpiridinio...	12,0
25	Acemite corriente de trigo	88,0

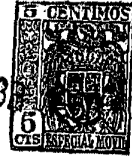
Estos suplementos de pienso y otros similares se preparan mezclando uniformemente la sal cuaternaria con el vehículo o los vehículos.

Los suplementos de pienso del tipo aquí ilustrado suelen diluirse luego con materiales como harina de maíz o de semilla de soya antes de incorporarlos al pienso. En esta fase intermedia del procedimiento, la proporción de coccidiostático en el vehículo se reduce a un valor entre 1,0 y 0,1 % en peso aproximadamente; tal dilución sirve para facilitar la distribución uniforme de la substancia en el pienso terminado, el cual contiene una provisión de grasa, proteínas, carbohidratos, substancias minerales, vitaminas y otros factores de nutrición.

La cantidad de sal cuaternaria de piridinio necesaria

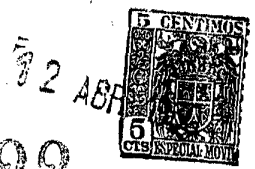
257622

12 AB



para una represión óptima de la coccidiosis en aves domésticas varía algo según el compuesto o los compuestos empleados en cada caso. Los compuestos de la Fórmula 1 anterior son eficaces cuando se administran a concentraciones inferiores a un 0,05% en peso del pienso. Con los compuestos preferidos del invento, es decir, con las sales de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2 (o 4)-levialquilpiridinio y de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2 (o 4)-levialquilpiridinio, se obtienen buenos resultados profilácticos administrando aproximadamente 0,0005 a 0,05% en peso del pienso total consumido. Para hacerlos más satisfactorios desde los puntos de vista de eficacia y de menor frecuencia de efectos secundarios, se prefiere que el pienso de aves contenga entre un 0,0025 y un 0,025% en peso de sal de piridinio. Cuando las sales de piridinio se han de emplear como agentes terapéuticos, puede hacerse uso de las concentraciones superiores durante lapsos relativamente breves. Por consiguiente, será ventajoso utilizar concentraciones de un 0,02 a un 0,05% en peso del pienso para tratar un brote declarado de coccidiosis. Conviene emplear las concentraciones mínimas que aseguren una represión plenamente adecuada de la coccidiosis, a fin de eliminar en lo posible cualquier riesgo de efectos secundarios que puede presentarse al prolongar la administración de los compuestos.

Muchas de estas sales cuaternarias de piridinio se administran con preferencia o ventaja a las aves por medio del agua de beber. Este método de tratamiento se emplea a menudo con fines terapéuticos, porque las aves atacadas de coccidiosis muestran propensión a consumir menos pienso sólido que las normales. Las sales cuaternarias hidrosolubles se pueden añadir directamente al agua de beber. Alternativamente, es po-



sible preparar polvos solubles en agua en los que el coccidiostático se halla íntimamente mezclado con un vehículo conveniente, como dextrosa o sacarosa, y añadirlos al agua de beber de las aves en la medida necesaria. Tales polvos hidrosolubles admiten cualquier proporción de coccidiostático, y son adecuadas las preparaciones que contengan de 1 a 25% en peso de compuesto activo.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo, sin idea ninguna de limitación.

10

EJEMPLO 1º

A. Una dispersión de 100 g. de dibromhidrato de 2-etil-4-amino-5-bromometilpirimidina en 500 ml. de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente, y se añadieron 100 ml. de 2-metilpiridina (α -picolina) lo más rápidamente posible. La solución se aclaró casi por completo, y la temperatura subió de 25º a 35ºC. El bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio comenzó a precipitar aproximadamente al cabo de un minuto. La mezcla de reacción, después de agitar durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se filtró, y el sólido se lavó con 100 ml. de acetonitrilo y dos porciones de 100 ml. de éter, y se secó en vacío a 40ºC. El bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio así obtenido pesaba 99 g., con punto de ebullición a 266-270ºC (descomposición).

20

25

B. Una dispersión de 600 ml. de resina Amberlite IR-45 en 2 litros de ácido clorhídrico 2,5n se puso en una columna, y se extractó con agua destilada para separar los sólidos finos. Luego se lavó la resina con agua destilada hasta que el eluato dio menos de 0,05n en ácido clorhídrico. El bromuro

30

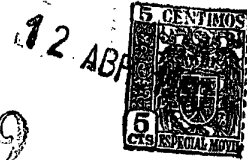


257622

de piridinio obtenido en la fase A precedente se disolvió en 2 vols. de agua, y la solución se puso en la columna de resina. Se ajustó la circulación a 15 ml. por minuto, y, después de extraer unos 300 ml., se tomaron tres porciones de 200 ml. de producto. La presencia de éste en el eluato se indicó por color, estriaciones e índice de haluro. Las tres tomas de producto se reunieron cuando la valoración potenciométrica con nitrato de plata señaló la ausencia de ion bromuro, y se concentraron en vacío hasta obtener unos 100 ml. de lechada. Ésta se agitó a temperatura ambiente, y se diluyó con 2 litros de acetona. Después de dos horas de maduración en un baño de hielo, el clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio se separó por filtración, se lavó con dos porciones de 100 ml. de acetona, y se desecó en vacío a 40°C. Rendimiento, 72 g. (95% del calculado). UV (HCl 0,1M), λ máx. 2460, $E_{1\%}^{1cm}$ 448; λ máx. 26%, $E_{1\%}^{1cm}$ 433; punto de fusión, 266-267°C (descomposición).

EJEMPLO 2º

A 5 ml. de 2-metilpiridina (α -picolina) se añadió una solución de 2 g. de dibromhidrato de bromuro de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 15 ml. de metanol, y se formó una solución clara algo caliente. Al poco tiempo, comenzaron a aparecer cristales de bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. La mezcla se dejó reposar unas 15 horas, y se añadió luego una mezcla de éter-petroléter para completar la cristalización. El material cristalino se recogió después por filtración, y se recrystalizó en 18-20 ml. de metanol. Los cristales de bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio así obtenidos fundieron a unos 270°C (descomposición).



257622

EJEMPLO 3º

Se disolvió o suspendió 1 g. de dibromhidrato de bromuro de 2-propil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 7 ml. de dimetilformamida seca, y a esta solución se añadieron 5 ml. de 2-metilpiridina. Se formó una solución diáfana, de la que pronto precipitaron cristales de bromhidrato de bromuro de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. Estos cristales, recogidos por filtración y desecados, dieron un punto de fusión de 242-243°C (descomposición). El material se purificó por recristalización en una mezcla de metanol y etanol.

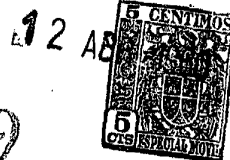
EJEMPLO 4º

A una suspensión de 7,6 g. de dibromhidrato de bromuro de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 50 ml. de acetonitrilo se añadieron 9 ml. de 2-metil-5-etilpiridina. Esta mezcla se templó y dio una solución diáfana. Al cabo de poco tiempo, comenzó a cristalizar bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metil-5-etilpiridinio. La cristalización se continuó durante la noche, y los cristales blancos se recogieron luego por filtración; punto de fusión, 252°C (descomposición). Se disolvieron los cristales en 50 ml. de metanol, y la solución se diluyó con 150 ml. de acetona. Los cristales de producto así obtenidos fundieron a 261°C (descomposición).

EJEMPLO 5º

Se añadieron gradualmente 1,9 g. de cloruro de p-toluensulfonilo, agitando, a una solución refrigerada (0-5°C) de 1,67 g. de 2-n-propil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina en 10 ml. de 2-metilpiridina. La mezcla de reacción, después de tres horas de reposo en un baño de hielo y de 15 horas a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad en vacío. El

257622



residuo se disolvió en 20 ml. de agua, se acidificó con ácido clorhídrico, y se vertió sobre una columna de resina interiónica de Amberlite IRA-400 en el ciclo de cloruro. El eluato se evaporó hasta sequedad para obtener un residuo de clorhidrato de cloruro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. Al recristalizar en una mezcla de metanol y etanol, la sal cuaternaria se fundió a 246°C (descomposición).

EJEMPLO 6º

Se disolvieron 200 mg. de bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio en 0,8 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Esta solución se diluyó cuidadosamente con acetona hasta que cristalizó clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. La sal se disolvió en 0,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y la solución se diluyó despacio con unos 8 ml. de acetona. Cristalizó la sal, y, una vez seca, dio un punto de fusión de 279-281°C (descomposición).

EJEMPLO 7º

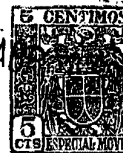
En un matraz de 50 ml. se mezclaron 5,1 g. de clorhidrato de 2-etil-4-amino-5-clorometilpirimidina y 25 ml. de 2-metilpiridina, y la mezcla se calentó en un baño de vapor, agitando durante dos horas. Luego se dejó reposar a temperatura ambiente unas 15 horas. El clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio sólido así obtenido se recuperó por filtración, se lavó con acetona y se secó al aire. Se obtuvieron 7,2 g. de sal cuaternaria, que fundió a 260-261°C (descomposición).

EJEMPLO 8º

Se sintetizaron las sales cuaternarias indicadas en la Tabla I, de las dos páginas siguientes, según la reacción

257622

192



representada por la Fórmula 3 de la hoja de fórmulas y aplicando los métodos descritos en los ejemplos anteriores. En la mayoría de los experimentos se empleó como reaccionante una 2-levialquil-4-amino-5-halometilpirimidina, y, en algunos otros, un ester de 5-hidroximetilpirimidina.

5



TABLA I

<u>Compues- to n^om.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>
1	C ₂ H ₅	CH ₃				
2	C ₂ H ₅	CH ₃				
3	C ₂ H ₅	CH ₃		CH ₃		
4	C ₂ H ₅	CH ₃		CH ₃		
5	C ₂ H ₅	CH ₃			C ₂ H ₅	
6	C ₂ H ₅	CH ₃			C ₂ H ₅	
7	C ₂ H ₅			C ₂ H ₅		
8	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃			
9	C ₂ H ₅			1-C ₃ H ₇		
10	C ₂ H ₅			n-C ₃ H ₇		
11	C ₂ H ₅	CH ₃		CH ₃		CH ₃
12	C ₂ H ₅			t-C ₄ H ₉		
13	C ₂ H ₅			CH ₃		
14	C ₂ H ₅		CH ₃			
15	n-C ₃ H ₇	CH ₃				
16	n-C ₃ H ₇	CH ₃				
17	1-C ₃ H ₇	CH ₃				
18	n-C ₃ H ₇	CH ₃		CH ₃		CH ₃
19	n-C ₃ H ₇			CH ₃		
20	n-C ₃ H ₇			C ₂ H ₅		
21	n-C ₃ H ₇			n-C ₃ H ₇		
22	n-C ₄ H ₉	CH ₃				
23	C ₅ H ₁₁	CH ₃				
24	C ₂ H ₅	CH ₃				
25	C ₂ H ₅	CH ₃				
26	C ₂ H ₅	CH ₃				

R² a R⁶ representan hidrógeno si no se indica otra cosa.

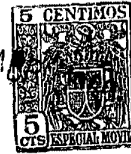


TABLA I (Continuación)

Compues- to núm.	X	Sal cuater- naria prepa- rada según el ejemplo	Punto de fusión ° C.	% en el pienso
1	Br	2	266-270	0.001
2	Cl	6	279-281	0.001
3	Br	4	228	0.003
4	Cl	6	253	0.003
5	Br	4	261	0.002
6	Cl	6	269	0.002
7	Br	4	244	0.002
8	Br	4	220	0.001
9	Er	4	267	0.006
10	Br	4	241	0.003
11	Br	4	239	0.003
12	Br	4	267	0.006
13	Br	4	252	0.003
14	Br	12	281-283	0.003
15	Br	3	242-243	0.003
16	Cl	5	246	0.003
17	Br	3	244	0.006
18	Cl	5	236	0.01
19	Br	12	258-260	0.003
20	Br	12	258-260	0.0125
21	Er	12	244-246	0.006
22	Br	4	233	0.0125
23	Br	11	205	0.0125
24	Sulfonato de polistireno	10		0.004
25	Embonato	10		0.003
26	Disulfonato de naftaleno	10		0.004

172 AB



257622

La actividad anticoccidica de las sales cuaternarias de pirimidinio mencionadas en esta Tabla I se determinó por los siguientes ensayos.

5 Polluelos White Leghorn, en grupos de tres, se pesaron y alojaron en jaulas con piso de alambre. Se les dio ad libitum una ración basal corriente de laboratorio, que contenía íntimamente dispersas o mezcladas, concentraciones graduales de la sal cuaternaria de piridinio. A otros polluelos normales e infectados se les dio una ración basal que no
10 contenía sal cuaternaria. El segundo día de la prueba se les inocularon por la boca 50.000 cocistos esporulados de Eimeria tenella. En los papeles colocados debajo de las jaulas se investigó, los días 6^o, 7^o y 8^o, la presencia o ausencia de deyecciones sanguinolentas, asignando un valor de 0 a la falta
15 de manchas de sangre, y de 1, 2, 4, respectivamente, al hallazgo de 1-3, 4-6 y más de 6 manchas. El 8^o día del ensayo, las aves supervivientes se pesaron, sacrificaron y examinaron en general en busca de lesiones de coccidiosis cecal, señalando con 0 el estado normal del ciego, con 1, 2 y 4 las lesiones perceptibles, moderadas o máximas, respectivamente, y con 5,
20 si las lesiones producían la muerte. Cuando el total de los dos cómputos era de 0-5, el compuesto ensayado se calificó de "activo", y de "inactivo" cuando era de 6 o más, a la concentración ensayada.

25 Los compuestos descritos en la tabla I, al ensayarlos por este método, resultaron muy activos (cómputo total, 0-5) a la concentración posológica indicada.

EJEMPLO 9^o

30 La actividad coccidiostática de dos de los compuestos de piridinio del invento se determinó como sigue:

257622

12 ABR



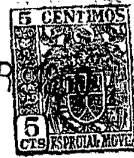
5 Grupos de 10 polluelos White Leghorn de dos semanas recibieron una dieta de pienso húmedo que contenía diversas proporciones de los compuestos, uniformemente dispersos en los piensos. Después de pasar 24 horas a esta ración, se inocu-
laron a cada polluelo 50.000 coccistos esporulados de E.tene-
lla.

10 A otros grupos (dos a cuatro) de 10 polluelos cada uno, se les dio una dieta similar húmeda sin coccidiostático, se les infectó igualmente al cabo de 24 horas, y sirvieron como testigos positivos o infectados. Otros grupos de 10 polluelos fueron alimentados con el pienso húmedo exento de coccidios-
tático, y no se les infectó de coccidiosis, para que sirvie-
ran de testigos normales.

15 Las dietas se administraron a los polluelos durante ocho días a contar desde el de la infección. Al final de este lapso, fueron sacrificados los que aún vivían, y se recontaron los coccistos mediante examen microscópico de los homogenatos cecales.

20 Los resultados, empleando las cantidades indicadas de sal cuaternaria, y expresados como promedios, se exponen en la Tabla II.

12 ABR



257622

TABLA II

<u>Compuesto</u>	<u>Compuesto en el pienso (%)</u>	<u>Mortalidad</u>	<u>Aumento de peso (%)</u>	<u>Número de cocistos X 10⁻⁶ en los supervivientes</u>
Clorhidrato de clo	0.0015	0	90	3
ruro de 1-(2-etil-	0.003	0	99	<0.1
4-amino-5-pirimidil-	0.006	0	106	<0.1
metil)-2-metilpiri-	0.0125	0	100	<0.1
dimo				
Clorhidrato de clo	0.0015	0	97	0.2
ruro de 1-(2-etil-	0.003	0	97	<0.1
4-amino-5-pirimidil-	0.006	0	95	<0.1
metil)-2-metil-5-e-	0.0125	0	89	<0.1
tilpiridinio				
Testigos infectados	-	40	63	6
Testigos normales	-	0	90	-

257622

12 A



EJEMPLO 10.-

5 A. Se trataron con solución normal de piorato cálcico 3 g. de bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio en 20 ml. de agua, hasta precipitación aparentemente completa. El dipicrato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio sólido así obtenido se recuperó por filtración. Se purificó disolviéndolo en 15 ml. de dimetilformamida caliente, filtrando la solución y precipitando de nuevo la sal por tratamiento del filtrado con 10 75 ml. de metanol. Una vez seco, el producto fundió a 173-174°C (descomposición).

15 B. Se preparó embonato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio como sigue: Se añadieron 2 g. del bromhidrato de bromuro de piridinio en 10 ml. de agua a una solución caliente de 4,4 g. de embonato sódico en 75 ml. de agua. El embonato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio precipitó inmediatamente, se recogió por filtración y se lavó con agua. Recristalizado en 100 ml. de metanol, dio un material substancialmente puro, que fundió a 20 200°C (descomposición).

25 C. Se disolvieron 3,01 g. de clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio en 10 ml. de agua, y a esta solución se añadieron 3,5 g. de ácido naftalen-1,5-disulfónico. La solución permaneció clara unos segundos, y luego se inició la cristalización de la sal cuaternaria naftalendisulfónica. Se dejó reposar la mezcla de reacción en agua de hielo durante dos horas, y después se recuperó por filtración el naftalen-1,5-disulfonato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio, y se lavó 30 con agua, para obtenerlo en cristales incoloros, con punto de

257622



fusión a 266-268°C (descomposición).

D. En un tubo de vidrio se cargaron 15 g. de resina Amberlite IR-120, para formar una columna de 18 cm. de altura aproximada. La resina se convirtió al cielo de hidrógeno lavando con ácido clorhídrico diluido y luego con agua, hasta
5 que el efluente dio un pH de 5-6.

Se pasaron por la columna durante unas dos horas, 7,52 g. de clorhidrato de cloruro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio en 325 ml. de agua. La resina se lavó después con 125 ml. de agua, y se secó en vacío a 50°C. Analizando el efluente, se vio que la resina había absorbido 7,15 gramos de la sal de piridinio. Así se obtuvieron 19,87 g. de polistirensulfonato de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. N calculado, 6,0%; hallado, 6,22%.
10
15

EJEMPLO 11.

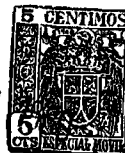
Se mezclaron con 15 ml. de α -picolina 15 g. de dibromhidrato de 2-amil-4-amino-5-bromoetilpirimidina en 20 ml. de metanol. Se añadieron a la mezcla la reacción 100 ml. de isopropanol, y se dejó todo en reposo durante la noche, a temperatura ambiente. Luego se añadió éter para completar la cristalización, y se recuperaron por filtración los cristales de bromhidrato de bromuro de 1-(2-amil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. Una vez recristalizado en metanol-éter, el producto fundió a 205°C (descomposición).
20
25

EJEMPLO 12.

A una suspensión de 20 g. de dibromhidrato de 2-n-propil-4-amino-5-bromometilpirimidina en 120 ml. de acetonitrilo se añadieron 14 ml. de 4-metilpiridina. La mezcla se aclaró después de agitar unos minutos, y comenzaron a formarse
30

257622

12 ABR



pronto cristales. Se dejó reposar la mezcla de reacción duran-
te la noche. Los cristales resultantes de bromhidrato de bro-
muro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-metilpiri-
dinio se recuperaron por filtración y se recristalizaron en
5 metanol-acetona; punto de fusión, 253-260°C (descomposición).

Repetida la anterior técnica empleando 16 ml. de 4-
etilpiridina, se obtuvo bromhidrato de bromuro de 1-(2-n-
propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-etilpiridinio, con punto
de fusión a 258-260°C; y con 18 ml. de 4-n-propilpiridina se
10 obtuvo bromhidrato de bromuro de 1-(2-n-propil-4-amino-5-
pirimidilmetil)-4-n-propilpiridinio, que fundió a 244-246°C
(descomposición).

Al realizar el mismo procedimiento empleando 20 g.
de dibromhidrato de 2-etil-4-amino-5-bromometilpirimidina y
15 14 ml. de 3-metilpiridina como cuerpos reaccionantes, se re-
cuperó bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimi-
dilmetil)-3-metilpiridinio, con punto de fusión a 281-283°C
(descomposición).

EJEMPLO 13.

20 A una suspensión agitada de 20 g. de dibromhidrato de
bromuro de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 125 ml. de ace-
tonitrilo se añadieron 25 ml. de 4-metilpiridina. La mezcla
se puso muy caliente, y la disolución era casi completa cuando
comenzó a cristalizar un nuevo sólido. Después de 16 horas de
25 reposo, se obtuvieron 19 g. de bromhidrato de bromuro de
1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-metilpiridinio. Al re-
cristalizar en metanol-acetona, su punto de fusión era de
252°C (descomposición).

EJEMPLO 14.

30 A una suspensión agitada de 20 g. de dibromhidrato de

72
257622



bromuro de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 100 ml. de acetoniitrilo se añadieron 40 ml. de 4-etilpiridina. La mezcla se puso muy caliente, y se formó una solución diáfana; al poco rato se inició la cristalización. A las 19 horas se recogió el producto, bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-etilpiridinio. Recristalizado en etanol-acetona, su punto de fusión fue de 244°C (descomposición).

EJEMPLO 15.

A una suspensión agitada de 20 g. de dibromhidrato de bromuro de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 100 ml. de acetoniitrilo se añadieron 30 ml. de 4-n-propilpiridina. Cuando se había disuelto casi todo el sólido, comenzó a cristalizar un material nuevo. Al cabo de 16 horas se recogió el producto cristalino, bromhidrato de bromuro de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-propilpiridinio. Se hizo cristalizar de nuevo en etanol-acetona, y fundió a 246°C (descomposición).

EJEMPLO 16.

Las 2-levialquil-4-amino-5-halometilpirimidinas empleadas para obtener los compuestos cuaternarios de este invento se preparan por métodos descritos en la bibliografía, o del siguiente modo:

A. 2-Levialquil-4-amino-5-cianopirimidina. Una dispersión de 54,7 g. de clorhidrato de butiramidina y 55 ml. de etanol absoluto se trata a unos 5°C con una solución de 11 g. de sodio en 220 ml. de etanol absoluto. La solución resultante se añade, agitando a 10-12°C y durante treinta minutos, a 53,7 g. de etoximetilenmalononitrilo en 54 ml. de etanol absoluto. La mezcla resultante se agita a 0°C durante seis horas, y luego unas doce horas a temperatura ambiente. La mezcla se

257622



filtra, se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo se trata con agua. Se reúnen los precipitados de las soluciones alcohólica y acuosa, se lavan con agua, y se secan al aire. El producto se recristaliza en alcohol, para obtener 2-n-
5 propil-4-amino-5-cianopirimidina, con punto de fusión a 158-160°C.

Cuando se practica la anterior reacción con isobutiramidina, se obtiene 2-isopropil-4-amino-5-cianopirimidina, que funde a 150-151°C. Empleando amilamidina como material de
10 partida, el producto final es 2-butil-4-amino-5-cianopirimidina, con punto de fusión a 143-147°C. Si el compuesto inicial utilizado es hexilamidina, se obtiene 2-amil-4-amino-5-cianopirimidina, que funde a 149-150°C.

B. 2-Diclorhidrato de 2-levialquil-4-amino-5-amino-
15 metilpirimidina. Se reducen 16,2 g. de 2-n-propil-4-amino-5-cianopirimidina, a unos 18 kg. de presión en 200 ml. de metanol, en presencia de 26 g. de amoniaco y una cucharada de níquel Raney. El descenso de presión es de unos 16 kg. Terminada la reducción, la mezcla de reacción se concentra hasta consistencia de jarabe, después se separar el catalizador por
20 filtración. El residuo así obtenido se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se concentra en una masa cristalina. Recristalizando en metanol-acetona, se obtiene diclorhidrato de 2-n-propil-4-amino-5-aminometilpirimidina, punto de fusión
25 220-222°C.

Cuando en esta reducción se emplean como materiales de partida las 2-isopropil, 2-butil y 2-amil-4-amino-5-cianopirimidinas obtenidas como queda descrito, se obtienen respectivamente diclorhidrato de 2-isopropil-4-amino-5-aminometil-
30 pirimidina, punto de fusión 257-260°C; diclorhidrato de 2-butil-4-amino-5-aminometilpirimidina, punto de fusión 221-

12 ABR



257622

223°C, y diclorhidrato de 2-amil-4-amino-5-aminometilpirimidina, punto de fusión 188-189°C.

5 C. 2-Levialquil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina. Se tratan 12 g. de diclorhidrato de 2-n-propil-4-amino-5-aminometilpirimidina en 50 ml. de agua a 50-60°C, con una solución de 3,5 g. de nitrito sódico en 30 ml. de agua. El nitrito sódico se agrega a gotas durante 45 minutos. Se continúa calentando por espacio de otras dos horas, y luego se alcaliniza la mezcla de reacción con carbonato sódico, y se extracta con butanol. El extracto butanólico se evapora hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en acetona para obtener 2-n-propil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, que funde a 115-116°C.

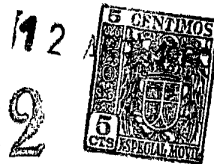
10 Cuando en esta reacción se utilizan los diclorhidratos de 2-isopropil, 2-butil y 2-amil-4-amino-5-aminometilpirimidina obtenidos como se explica en el apartado B, en vez del compuesto 2-n-propílico se obtienen 2-isopropil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, 2-butil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, y 2-amil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina, respectivamente.

20 D. 2-Levialquil-4-amino-5-bromometilpirimidina. La 2-n-propil-4-amino-5-hidroximetilpirimidina obtenida en el apartado C anterior se disuelve en 15 ml. de ácido acético saturado de bromuro de hidrógeno, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente unas 15 horas. Cristaliza dibromhidrato de 2-n-propil-4-amino-5-bromometilpirimidina, que se recupera por filtración y se lava con éter. El material es substancialmente puro, y puede emplearse directamente para preparar las sales cuaternarias de este invento.

25 Las otras 2-levialquil-4-amino-5-hidrometilpirimidinas antes descritas se tratan de igual modo con bromuro de

30

257622



hidrógeno, para obtener dibromhidrato de 2-isopropil-4-amino-5-bromometilpirimidina, que funde a 191-192°C, dibromhidrato de 2-butil-4-amino-5-bromometilpirimidina, con punto de fusión a 145-150°C, y dibromhidrato de 2-amil-4-amino-5-bromometilpirimidina.

5

EJEMPLO 17.

Cuando las sales cuaternarias de los ejemplos 12 a 15 se tratan con ácido clorhídrico según la técnica del ejemplo 6^a, se obtienen sus correspondientes clorhidratos de cloruro.

10

EJEMPLO 18.

A 7,5 partes de dibromhidrato de bromuro de 2-metil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 50 partes de acetonitrilo se añadieron 9 partes de 2,3-dimetilpiridina. La mezcla se puso caliente y se aclaró; al poco rato empezó a cristalizar bromhidrato de bromuro de 1-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2,3-dimetilpiridinio. Los cristales se recogieron, después de una noche de reposo, y se recrystalizaron en 50 partes de metanol y 150 partes de acetona; punto de fusión, 203°C (descomposición).

15

20

EJEMPLO 19.

Las sales cuaternarias de piridinio indicadas en la Tabla III de las dos páginas siguientes, se sintetizaron según la reacción representada por la Fórmula 4 de la hoja de fórmulas y aplicando los métodos descritos en los ejemplos que preceden.

25

257622

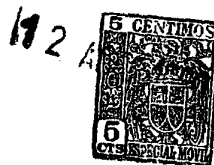


Compues- to n ^o m.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	CH ₃	CH ₃				
2	CH ₃	CH ₃				
3	CH ₃		CH ₃			
4	CH ₃			CH ₃		
5	CH ₃	CH ₃		CH ₃		
6	CH ₃	CH ₃		CH ₃		
7	CH ₃			n-C ₃ H ₇		
8	CH ₃	CH ₃			C ₂ H ₅	
9	CH ₃	CH ₃			C ₂ H ₅	
10	CH ₃			C ₂ H ₅		
11	CH ₃		CH ₃			CH ₃
12	CH ₃	C ₂ H ₅				
13	CH ₃			i-C ₃ H ₇		
14	CH ₃	CH ₃	CH ₃			
15	CH ₃	CH ₃				CH ₃



TABLA III (Continuación)

<u>Compues- to n.º.</u>	<u>X</u>	<u>Sal cuater- naria prepa- rada según el ejemplo</u>	<u>Punto de fusión, °C(desc.)</u>	<u>En el pienso (%)</u>
1	Br	1	233-234	0.006
2	Cl	2	256-257	0.006
3	Br	1	274	0.05
4	Br	1	269	0.025
5	Br	1	218	0.006
6	Cl	2	234	0.006
7	Br	1	235	0.0125
8	Br	1	254	0.003
9	Cl	2	269	0.003
10	Br	1	219	0.006
11	Br	1	275	0.05
12	Br	1	236	0.0125
13	Br	1	240	0.0125
14	Br	3	208	0.003
15	Br	3	256	0.006



257622

EJEMPLO 20.

5 A 25 ml. de 2-metilpiridina (α -picolina) se añadió una solución de 20 g. de dibromhidrato de bromuro de 2-metil-4-amino-5-pirimidilmetilo en 100 ml. de metanol. Se formó una
10 solución diáfana que se puso un poco caliente. Al agregar 100 ml. de etanol absoluto, pronto comenzaron a aparecer cristales de bromhidrato de bromuro de 1-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. La mezcla se dejó reposar en frío unas 15 horas. Después se recogió el material cristali-
15 no por filtración, se lavó con dos porciones de 20 ml. de alcohol absoluto frío, y se secó. Los pequeños cristales blancos de bromhidrato de bromuro de 1-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-metilpiridinio así obtenidos fundieron a 233-234°C (descomposición).

EJEMPLO 21.

15 Se disolvió 1 g. de bromhidrato de bromuro de 1-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio en 4 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Esta solución se diluyó cuidadosamente con 60 ml. de acetona, y cristalizó entonces clorhi-
20 drato de cloruro de 1-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metilpiridinio. Esta sal se disolvió en 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y la solución se diluyó despacio con 40 ml. de acetona; la sal cristalizó, y, una vez seca, fundió a 256-257°C (descomposición).

25 -----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio, y especialmente, para la preparación de sales cuaternarias de 1-(2-levialquil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquilpiridinio; el cual comprende la reacción de una
30

257622



levialquilpiridina con el éster 2-levialquil-4-amino-5-hidro-
ximetilpirimidínico de un ácido enérgico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el
que el éster de pirimidina se emplea en forma de sal ácida de
5 adición.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el
que el grupo levialquilo en la posición 2 del anillo de piri-
midina contiene al menos dos átomos de carbono,

4.- Procedimiento para la preparación de compuestos
10 de piridinio, y especialmente de sales cuaternarias de 1-(2-
metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquilpiridinio; el cual
comprende la reacción de una levialquilpiridina con una sal
ácida de adición del éster 2-metil-4-amino-5-hidroximetilpi-
rimidínico de un ácido fuerte.

15 5.- Procedimiento para la preparación de compuestos
de piridinio, y especialmente de sales cuaternarias de 1-(2-
propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquilpiridinio; el cual
comprende la reacción de una levialquilpiridina con una sal
ácida de adición del éster 2-propil-4-amino-5-hidroximetil-
20 pirimidínico de un ácido fuerte.

6.- Procedimiento para la preparación de compuestos
de piridinio y especialmente de sales cuaternarias de 1-(2-
etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-levialquilpiridinio; el cual
comprende la reacción de una levialquilpiridina con una sal
25 ácida de adición del éster 2-etil-4-amino-5-hidroximetilpi-
rimidínico de un ácido fuerte.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6,
en el que el ácido es un ácido inorgánico enérgico.

8.- Procedimiento para la preparación de compuestos
30 de piridinio, y especialmente de haluros de 1-(2-etil-4-amino-

257692¹⁹²



5-pirimidilmetil)-levialquilpirimidinio, el cual comprende la reacción de una sal halohídrica de 2-etil-4-amino-5-halometilpirimidina con una 2-levialquilpiridina.

5 9.- Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio, y especialmente de haluros de 1-(2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-levialquilpiridinio; el cual comprende la reacción de una sal halohídrica de 2-etil-4-amino-5-naio-metilpirimidina con una 4-levialquilpiridina.

10 10.- Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio, y especialmente de haluros de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-levialquilpiridinio; el cual comprende la reacción de una sal halohídrica de 2-propil-4-amino-5-halometilpirimidina con una 2-levialquilpiridina.

15 11.- Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio, y especialmente de haluros de 1-(2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-4-levialquilpiridinio, el cual comprende la reacción de una sal halohídrica de 2-propil-4-amino-5-halometilpirimidina con una 4-levialquilpiridina.

20 12.- Procedimiento para la preparación de compuestos de piridinio.

Esta memoria consta de treinta y una páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 12 ABR 1960

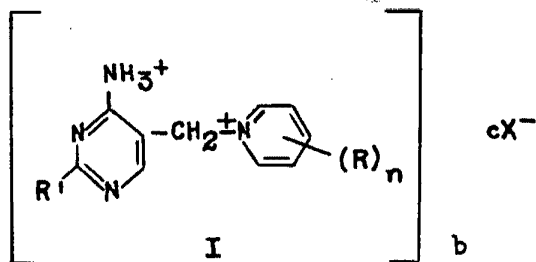
P. A.



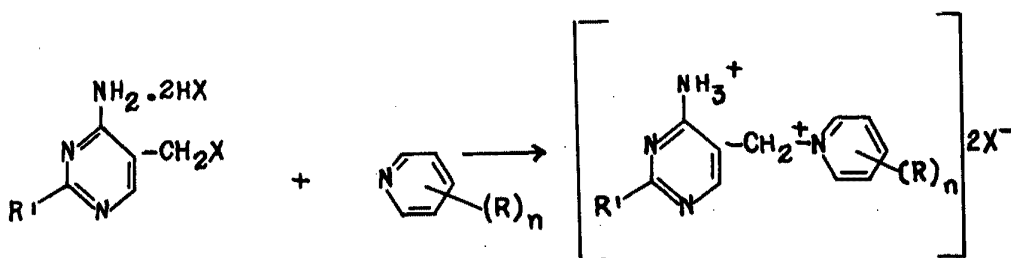
7430

FORMULA 1

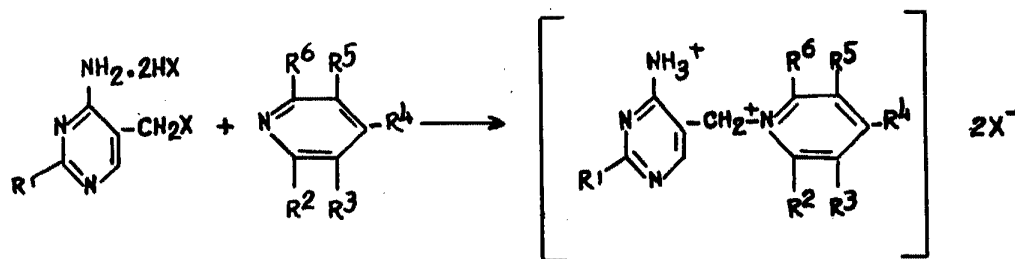
257622



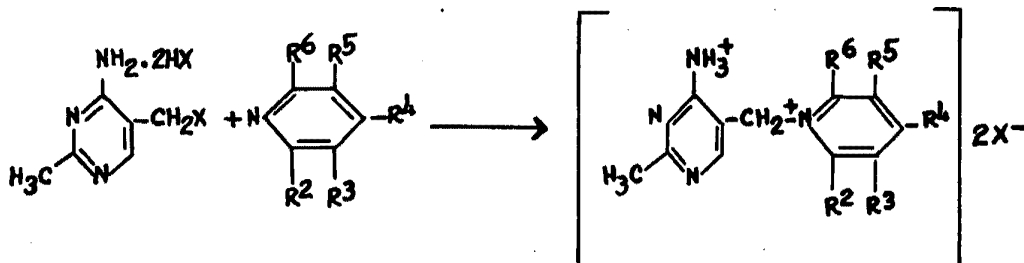
FORMULA 2



FORMULA 3



FORMULA 4



JOSE M. GONZALEZ
P. R.