

2550



1961

298598

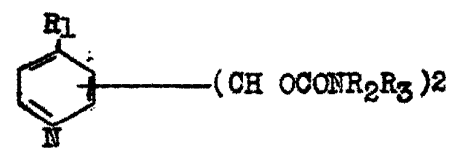
PATENTE DE INVENCION
por VEINTE años

en España, a favor de Michiro INOUE, de nacionalidad japonesa, residente en 12 Tada-machi, Nakano-ku, TOKIO (Japon); cuya patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DICARBAMATO DE BIS (HIDROXIMETIL) PIRIDINA"

MEMORIA DESCRIPTIVA

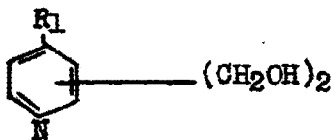
El presente invento se refiere a derivados del dicarbamato de bis (hidroximetil) piridina que son compuestos farmacéuticos nuevos y representados por la siguiente fórmula general:



- donde R_1 permanece para el átomo hidrógeno o halógeno, grupo alquilo, hidroxilo, acoxilo, tiociano, amino, acilamino, alquilamino, arilamino, alquitio, ariltio, alquisulfonilo o arilsulfonilo; R_2 permanece para el átomo hidrógeno o grupo alquilo, fluoroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, furfurilo, piridilo, o picolilo; y R_3 permanece para el átomo hidrógeno o grupo alquilo, uno de los dos grupos $\text{CH}_2\text{OCOR}_2\text{R}_3$ está presente en la posición 2- y el otro en la posición 5- ó en la 6-, y el proceso para la fabricación de los mismos.
- 5.
- 10.

- Los mencionados derivados de dicarbamato de bis (hidroximetil) piridina son útiles en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias comprendiendo los desórdenes reumáticos tales como fiebre reumática y artritis reumatoide.
- 15.

- Los mencionados derivados de dicarbamato de bis (hidroximetil) piridina se fabrican reaccionando la bis (hidroximetil) piridina representada por la siguiente fórmula general:
- 20.



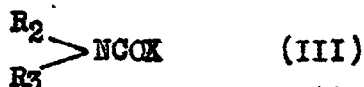
25. donde R_1 tiene los significados antes descritos, uno de los grupos CH_2OH está presente en la posición 2- y el otro en la posición 5- ó en la 6-, o sus derivados en los que el sustituto está presente en la posición 4-, con los



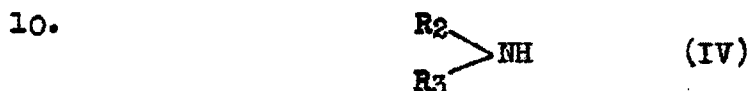
compuestos representados por la siguiente fórmula:



5. o con los compuestos representados por la siguiente fórmula:



o con fosgeno y después amoniaco o aminas representadas por la fórmula:



donde los mencionados R₂ y R₃ tienen los significados descritos anteriormente, y X permanece por el átomo halógeno, grupo alcoxilo o fenoxi.

15. Los compuestos que se obtienen por el proceso del presente invento son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo desórdenes reumáticos tales como fiebre reumática y artritis reumatoide, y también son
20. útiles en el tratamiento de la hipersecreción de glándulas secretorias tales como las sudoríparas.

25. En una realización del presente invento, los compuestos de la fórmula (I) se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (II) en un disolvente o diluyente. Los disolventes o diluyentes adecuados son benceno, tolueno, clorobenceno, acetonitrilo, cloroformo, tetrahidrofuran, y pirina. La reacción se realiza

- preferentemente a una temperatura entre el ambiente y 150°C, especialmente hacia el punto de ebullición del disolvente o diluyente. Si es necesario, puede usarse en la reacción un catalizador tal como amina terciaria, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, N-alkil-piperidina y piridina. En lugar del isocinato de la fórmula (II), pueden usarse compuestos que pueden ser convertidos al isocinato de la fórmula (II) bajo condiciones de reacción. Por ejemplo, las azidas ácidas representadas por la fórmula R_2CON_3 bajo calor, o los S-alkil tiolcarbamatos representados por la fórmula R_2NHCOS -alkil bajo calor, ó S-alkil tiolcarbamatos en presencia de trialkilamina o una sal metálica pesada como nitrato de plata.
- 5.-
- 10.-
- 15.- En otra realización del presente invento, los compuestos de la fórmula (I) se hacen reaccionar con los derivados funcionales del ácido carboxílico representados por la fórmula (III). Cuando el derivado funcional es un cloruro ácido, la reacción se realiza en un disolvente o diluyente tal como, benceno, tolueno, clorobenceno, dietil éter, diisopropil éter, piridina, y cloroformo. Las demás condiciones de reacción son similares a las descritas más arriba.
- 20.-
- 25.- Por otra parte, cuando el derivado funcional es un éster de ácido, es necesario usar un catalizador en el sistema de reacción. Como catalizador son preferibles el ácido sulfúrico



- ácido toluenosulfónico, óxidos metálicos, como por ejemplo isopropóxido de aluminio y ter-butóxido de potasio. Como disolvente o diluyente son adecuados, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofuran. La reacción se realiza a la temperatura aproximada del punto de ebullición del disolvente o diluyente, y la lenta destilación del disolvente o diluyente mientras se efectúa la reacción, mejora el rendimiento de producto objetivo.
- 5.
- 10.

- En otra realización del presente invento, el compuesto de la fórmula (I) se disuelve o suspende en un disolvente o diluyente tal como benceno, tolueno, clorobenceno, dietil éter, diisopropil éter y cloroformo. La solución o suspensión se añade preferiblemente con amina terciaria, por ejemplo, dimetilaminilina, dietilaminilina, o la mencionada amina terciaria como catalizador o deshidroclorador, y se añade después fosgeno y a continuación amoníaco, monoalquilamina, o dialquilamina para efectuar la reacción. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o más baja, particularmente inferior a 10°C.
- 15.
- 20.

- El producto se separa y purifica por procedimientos convencionales.
- 25.

Con relación a los compuestos de la fórmula (I), la 2,6-bis (hidroximetil) piridina se ha fabricado el diéster del ácido dipico-

208598

línico con hidruro de litio aluminio, pero su rendimiento fué solo del 2%.

5. Como resultado nuestras investigaciones sobre éste punto, hemos hallado ahora que los compuestos de la fórmula (I) pueden fabricarse reaccionando los derivados de piridina-ácido dicarboxílico representados por la fórmula general: (donde R₁ tiene los significados generales anteriormente descritos y uno de los grupos COOH está presente en la posición 2- u otro en la posición 5- ó 6-) con borohidruro alcalí metal.
10. Como derivados funcionales del ácido carboxílico usado en éste caso, es especialmente superior el dimetil éster, dietil éster, o el cloruro diácido. Como alcalí en el borohidruro alcali metal, son adecuados sodio, potasio y litio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, tal como metanol, etanol,
15. dioxano y éter dimetil etilenoglicol, pudiendo contener agua el disolvente. La reacción se determina preferentemente a una temperatura entre 50° a 100°C., particularmente en el punto de ebullición del disolvente. En la reacción,
20. puede aumentarse el rendimiento añadiendo amoniaco, trimetilamina, o trietilamina en el sistema de reacción. En el caso del ácido carboxílico libre es necesario usar éter dietil dietilenoglicol como disolvente y borohidruro
- 25.

28598



alcali metal en presencia de tricloruro anhídrido de aluminio.

El presente invento, queda ilustrado, sin limitación por los siguientes ejemplos en los cuales las partes usadas lo son por peso. En los ejemplos, todos los espectros ultravioleta fueron medidos en un 95% de solución de etanol, y en los espectros infrarrojos, las absorciones máximas se muestran en número oscilante (cm^{-1}), pero se omitieron los máximos aparecidos entre los límites de $3000-2900 \text{ cm}^{-1}$ (vibración de tensión CH).

Ejemplo 1

15. A la solución de 4,5 partes de borohiduro de sodio en 40 partes por volumen de metanol, se añadieron 5,5 partes de dietil piridina-2, 6-dicarboxilato, bajo enfriamiento y agitación. La mezcla de reacción fué hervida bajo reflujo durante 10 horas. A la solución resultante se le añadieron 20 partes por volumen de acetona y se destiló el disolvente. Al residuo se añadieron 10 partes por volumen de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico y la solución resultante se evaporó para secarla bajo presión reducida, extrayéndose el residuo con cloroformo o etil acetato. El extracto fué recristalizado de metanol para obtener 2,5 partes de 2,6-bis (hidroximetil) piridina con punto de fusión a 113°C .

298598

Espectro ultravioleta: λ máx. 264 m μ 271 m μ
(hombro)

Espectro infrarrojo: \vee KBr
máx.

5. Cinco con cinco partes de 2,6-bis (hidroximetil) piridina así obtenida y 7 partes de metil isocianato se añadieron a 50 partes por volumen de piridina, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calentó e hirvió a la temperatura de 120°C bajo reflujo durante 3 horas. Se destiló la piridina a una presión reducida y se recristalizó el residuo a partir de metanol para obtener 10 partes de 2,6-bis (hidroximetil) piridina di-(N-metilcarbamato) con el punto de fusión a 134°C.
- 10.
- 15.

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

- Espectro ultravioleta: λ máx. 265 m μ ($\epsilon=4.700$)
271 m μ (hombro)
- 20.

Espectro infrarrojo: \vee CHCl₃
máx.

Punto de fusión del hidrocloreto: 182°C.

- Esta sustancia se suministra por vía bucal en una dosis de 5 a 30 mg. por Kg. de peso al día. En adultos, se usan corrientemente 0,3 mg., 0,5 mg. ó 1 mg. de ésta sustancia una o dos veces al día y el uso más común en adultos es
- 25.

298598



- un gramo de ésta sustancia una vez al día y en niños 30 mg. por kg. una vez al día. Con ésta sustancia es posible un tratamiento prolongado y no se hallaron efectos perjudiciales apreciables. El efecto es rápido y casi doce horas después de la administración de ésta sustancia desaparecen la inflamación edematosa, el calor y enrojecimiento de las articulaciones o petequias de los desórdenes reumáticos, y la rigidez matinal de la artritis reumática muestra una mejora definida. La administración diaria produce un efecto favorable en el curso de los desórdenes reumáticos.
- 5.
- 10.

- El aumento anormal de sudor visto en algunas condiciones mórbidas y el ataque hipertensivo en feocromocitoma, que se produce por la hipersecreción de las catacolaminas, se anulan por efecto de ésta sustancia.
- 15.

EJEMPLOS 2 A 10

20. Se repitió el ejemplo 1 con la excepción de que la 2,6-bis(hidroximetil)piridina se hizo reaccionar con los siguientes isocianatos. Los siguientes productos fueron obtenidos con un rendimiento similar al del Ejemplo 1.

25.

Ejemplo 2

Isocianato: Etil isocianato.

Producto: 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-etilcarbamat).

Punto de fusión:

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

Espectros ultravioletas:

5.) máx. 265 m μ ($\epsilon=4.730$), μ 271 m (hombro)

Espectro infrarrojos: CHCl₃

✓ máx.

Ejemplo 3

Isocianato: Isopropil isocianato

10. Producto: 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-
(N-isopropil-carbamato)

Punto de fusión:

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

15. Hallado (%):

Espectro infrarrojos: CHCl₃

✓ máx.

Ejemplo 4

Isocianato: Sec-butil-isocianato

20. Producto: 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-
(N-sec-butil-carbamato)

Punto de fusión:

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

25. Espectro infrarrojo: CHCl₃

✓ máx.

Ejemplo 5

Isocianato: Alil isocianato

Producto: 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-
(N-alil-carbamato)

vieron usando derivados de 2,6-bis(hidroximetil piridina con un sustituto en la posición 4.

Ejemplo 8

Isocianato: Metil isocianato

5. Producto: 4-metoxi-2,6-bis(hidroximetil)piridina (N-metilcarbamato)

Punto de fusión:

Análisis de los elementos:

C H N

10. Calculado (%):
Hallado (%):

Espectro ultravioleta:) máx. 220 m μ ($\epsilon=7.750$)
275 m μ (acentuad.)
265 m μ (acentuad.)

Espectro infrarrojo: \checkmark OH \downarrow ₃
máx.

15. Ejemplo 9

Isocianato: Metil isocianato

Producto: 4-metiltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato)

Punto de fusión:

Análisis de los elementos:

20. C H N

Calculado (%):
Hallado (%):

Espectro ultravioleta:) máx. 223,5 m μ ($\epsilon=12.100$)
267 m μ ($\epsilon=13.000$)

Espectro infrarrojo: \checkmark OH \downarrow ₃
máx.

25. Ejemplo 10

Isocianato: Metil isocianato

Producto: 4-etilsulfonil-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-acetilcarbamato)



punto de fusión:

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado, (%):

Hallado (%):

5. Espectro ultravioleta: λ máx. 232 m μ ($\epsilon = 155000$)
281 m μ ($\epsilon = 10.900$)

Espectro infrarrojo: KBr
| máx.

Ejemplo 11

10. Se disolvió 1,2 partes de borohidruro sódico en una mezcla de 3 partes por volumen de metanol al 50% conteniendo agua y 2 partes por volumen de amoniaco acuoso al 28%. A la solución se le añadió parte de dietil 4-etoxi piridina-2,6-dicarboxilato en pequeñas proporciones bajo enfriamiento y agitación. La mezcla de reacción resultante se hirvió bajo reflujo en un baño de agua durante horas. Por tratamiento como en el ejemplo 1 se obtuvieron 0,5 partes de 4-etoxi-2,6-bis(hidroximetil)piridina con el punto de fusión a 125°C.

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

20. Espectro ultravioleta λ máx. 220 m μ ($\epsilon = 8.000$)
256 m μ (acent.)
Espectro infrarrojo: KBr 3350 265 m μ (acent.)
| máx. (amplio)

El compuesto así obtenido se sometió a reacción con metil isocianato como en el Ejemplo 1,

para obtener (4-etoxi-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato) con un rendimiento similar al del Ejemplo 1.

Punto de fusión:

5.

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

Espectro ultravioleta: λ máx. 221,5 m μ (ϵ 57.560)
275 m μ (acent.)
265 m μ (acent.)

10.

Espectro infrarrojo: CHCl_3
máx.

Ejemplo 12

En forma similar y con rendimiento como el del Ejemplo 1, se produjo 4-cloro-2,6-bis(hidroximetil)piridina a partir de dietil-4-cloropiridina-2,6-dicarboxilato.

15.

Punto de fusión:

Espectro ultravioleta: λ máx. 266 m μ (ϵ 4.020)
273 m μ (ϵ 3.500)

20.

Espectro infrarrojo: KBr.
máx.

Se reaccionó 4-cloro-2,6-bis(hidroximetil)piridina con metil isocianato como en el Ejemplo 1 para obtener 4-cloro-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato) con el punto de fusión de 123 $^{\circ}$ C con un rendimiento similar.

25.

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):



Hallado (%): λ máx. 264,5 m μ ($\epsilon = 3.440$)
272 m μ ($\epsilon = 3.250$)

Espectro infrarrojo: CHCl_3
máx. 3360 (amplio)

Ejemplo 13

5. En forma similar y dando rendimiento como en el Ejemplo 1, se produjo a partir de 4-etiltio-piridina-2,6-dicarboxilato.

Punto de fusión:

Espectro ultravioleta: λ máx. 224 m μ ($\epsilon = 12.000$)
269 m μ ($\epsilon = 13.500$)

10. Espectro infrarrojo: CHCl_3
máx. 3360 (amplio)

La 4-etiltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina se hizo reaccionar con metil isocianato como en el Ejemplo 1 para obtener 4-etiltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato) con punto de fusión de 118 $^{\circ}$ C con rendimiento similar.

15. Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):
Hallado (%):

20. Espectro ultravioleta: λ máx. 224 m μ ($\epsilon = 11.700$)
269 m μ ($\epsilon = 13.400$)

Espectro infrarrojo: CHCl_3
máx.

Ejemplo 14

25. En forma similar y con rendimiento como en el Ejemplo 1, se produjo 4-feniltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina a partir de dietil 4-feniltio-piridina-2,6-dicarboxilato.

299598

Punto de fusión:

Espectro ultravioleta: λ máx. 226 m μ

Espectro infrarrojo: $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \vee \\ \text{máx.} \end{matrix}$

5. La 4-feniltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina fué reaccionada con metil isocianato como en el Ejemplo 1 para obtener 4-feniltio-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato) con punto de fusión a 127°C con rendimiento similar.

Análisis de los elementos:

10.

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

Espectro ultravioleta: λ máx. 286 m μ ($\epsilon = 12.110$)

Espectro infrarrojo: $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \vee \\ \text{máx.} \end{matrix}$

15.

Ejemplo 15

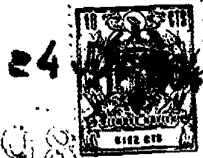
En forma similar y con rendimiento como en el ejemplo 10, se produjo 4-dimetil-amino-2,6-bis(hidroximetil)piridina a partir de dimetil 4-dimetilamino piridina-2,6-dicarboxilato.

20.

Punto de fusión:

Espectro infrarrojo: $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \vee \\ \text{máx.} \end{matrix}$

25. La 4-dimetilamino-2,6-bis(hidroximetil)piridina así obtenida fué reaccionada con metil isocianato como en el Ejemplo 1 para obtener 4-dimetil-amino-2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-metilcarbamato) con punto de fusión a 169°C con rendimiento similar.



298598

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):
Hallado (%):

5. Espectro infrarrojo: \checkmark CHCl_3
máx.

Ejemplos 16 y 17

10. Se disolvieron 1,3 partes de 2,6-bis(hidroxi-
metil)piridina, 5,9 partes de S-metil N-ben-
ciltioloarbamato y 3 partes de trietilamina en
una solución mezclada de 7 partes por volumen
de piridina y 3 partes por volumen de acetoni-
trilo. A la solución se añadió una solución de
5,1 partes de nitrato de plata en 5 partes por
volumen de acetanitrilo bajo enfriamiento y agi-
tación. Después de terminar la adición se dejó
15. reposar a la solución durante 12 horas y después
se calentó a la temperatura de 100°C durante 3
horas. Después de enfriarla se diluyó la solución
de reacción con cloroformo y se filtró la preci-
20. pitación. El filtrado se lavó con agua, se secó
y destiló a presión reducida para extraer el di-
solvente. El residuo obtenido fué recristaliza-
do de metanol para obtener 2,5 partes de 2,6-bis
(hidroximetil)piridina di-(N-benciloarbamato)
25. con punto de fusión a 134°C.

Análisis de elementos:

C H N

Calculado (%):
Hallado (%):

Espectro infrarrojo: \checkmark CHCl_3
máx.

298598

5. Similarmente, se reaccionó 2,6-bis(hidroxi-
metil)piridina con S-etil-N-(β -picolil)-tiol-
carbamato para obtener 2,6-bis(hidroximetil)
piridina di-(N- β -picolilcarbamato) con el punto
de fusión de 119°C.

Análisis de los elementos:

Calculado (%):

Hallado (%):

C H N

10. Espectro infrarrojo: CHCl_3
/ máx.

Ejemplo 18

15. Se reflujo a una temperatura de 130°C, du-
rante 15 horas una solución de 1,3 partes de 2,6-
bis(hidroximetil) piridina, 6,5 partes de S-metil
(N-furfuril)-tiolcarbamato en 10 partes por vo-
lumen de piridina. Después el disolvente fué
destilado a presión reducida, el residuo resul-
tante se recristalizó de benceno para obtener
1,5 partes de 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-
20. (N-furfurilcarbamato) con punto de fusión a 92°C.

Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):

Hallado (%):

25. Espectro infrarrojo: CHCl_3
máx.

Ejemplo 19

Se disolvió 2,3 partes de 2,6-bis(hidroxi-
metil)piridina y 5,4 partes de azida del ácido
nicotínico, en 45 partes por volumen de piridina.



2 985 98

(N-dietilcarbamato) con punto de fusión a 128°C.

Análisis de los elementos:

	C	H	N
Calculado (%):	54,20	7,91	11,15
Hallado (%):	54,53	8,04	11,47

5. Espectro infrarrojo: $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 3500 (amplio)

Ejemplo 23.

- Se calentó a unos 130°C una solución de 10 partes de 2,6-bis(hidroximetil)piridina, 23 partes de etil N-pentametilencarbamato y 2 partes de terc-butóxido potásico en 500 partes por volumen de tolueno. Durante la realización de la operación el disolvente fué destilado gradualmente del sistema de reacción. Al cabo de 10 horas, el volumen de la mezcla de reacción se había reducido a una quinta parte del original. Entonces se lavó el residuo con agua, se secó, y se destiló al disolvente restante. El residuo resultante fué recristalizado de una mezcla de benceno y hexano para obtener 4,6 partes de 2,6-bis(hidroximetil)piridina di-(N-pentametilencarbamato) con punto de fusión en 97°C.

Análisis de los elementos:

	C	H	N
Calculado (%):			
Hallado (%):			

25. Espectro infrarrojo: $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{máx.} \end{matrix}$

Ejemplo 24

2 3 3 3 3

- En una solución de 6 partes de 2,6-bis(hidroxiometil)piridina y 12 partes de dimetilamina, en 700 partes por volumen de tolueno, se introdujeron 10 partes de fosgeno a una temperatura de -52°C. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 12 horas a 0°C., después de hidrocloreto de dimetilamina precipitado se filtró y se añadieron al filtrado 15 partes de dietilamina bajo enfriamiento. La mezcla fué agitada durante varias horas en frío, después se separó el estrato de tolueno, secado y destilado bajo una presión reducida. El residuo resultante fué hidrocloreto diluido y se cristalizó de benceno para obtener 3,6 partes de un cristal con punto de fusión a 128°C. Se identificó con 2,6-bis(hidroxiometil)piridina di-(N-dietilcarbamato) obtenido en el Ejemplo 22 a través del punto de fusión mezclado y la comparación de su espectro infrarrojo.

Ejemplo 25

20. Con un procedimiento y rendimiento similar, se reaccionó 2,6-bis(hidroxiometil)piridina con fosgeno, después con ciclohexilamina para obtener 2,6-bis(hidroxiometil)piridina di-(N-ciclohexilcarbamato) con punto de fusión a 157°C.
25. Análisis de los elementos:

C H N

Calculado (%):
Hallado (%):



Espectro infrarrojo: KBr
 ✓ máx.

- N O T A -

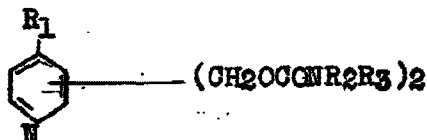
Se declaran como de propiedad y novedad, para todo el territorio español, el contenido de las siguientes

5.

REIVINDICACIONES:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de dicarbamato de bis-(hidroximetil)piridina, representado en la fórmula general:

10.



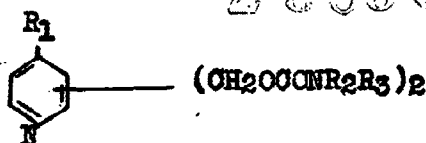
donde R₁ permanece para el átomo hidrógeno o halógeno, grupo alquilo, hidroxilo, alcoxilo, tiociano, amino, acilamino, alquilamino, arilamino, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, o arilsulfonilo; R₂ permanece para el átomo de halógeno o grupo alquilo, fluoroalquilo, alqueno, arilo, aralquilo, furfuxilo, piridilo o picolilo; y R₃ permanece para el átomo de hidrógeno o grupo alcali, uno de los dos grupos CH₂OCCNR₂R₃ está presente en la posición 2- y el otro está presente en la posición 5- ó 6-.

15.

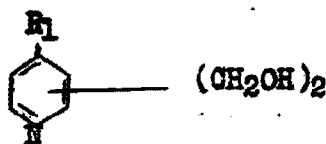
20.

2ª.- Procedimiento para obtención de derivados de dicarbamato de bis(hidroximetil)piridina, representados por la siguiente fórmula general:

25.



5. donde R_1 permanece en el átomo hidrógeno o halógeno, grupo alquilo, hidroxilo, aloxilo, tiociano, amino, acilamino, alquilamino, arilamino, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, o arilsulfonilo; R_2 permanece para el átomo hidrógeno o grupo alquilo, fluoroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, furfurilo, piridilo o picolilo; y R_3
10. permanece para el átomo hidrógeno o grupo alquilo, uno de los dos grupos $\text{CH}_2\text{OCONR}_2\text{R}_3$ está presente en la posición 2- y el otro en la posición 5- 6 en la 6-, caracterizado en ésta bis (hidroximetil)piridina representada por la siguiente fórmula general:
- 15.

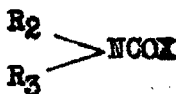


- (donde R_1 tiene el significado antes descrito, uno de los dos grupos CH_2OH se presenta en la posición 2- y el otro en la posición 5- 6 en la 6-, y sus derivados en los que el sustituto se presenta en la posición 4-) reaccionando con compuestos representados por la fórmula:
- 20.



25.

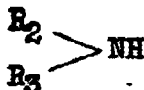
o con compuestos representados por la fórmula:



208598



o con fosgeno y después aminas representadas por la fórmula:

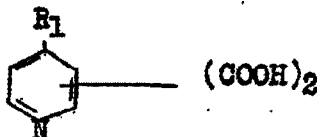


5. donde los citados R_2 y R_3 tienen los significados anteriormente descritos, y X permanece para el átomo halógeno, grupo alcoxi o fenoxi.

3^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de dicarbamato de bis(hidroximetil)piridina, según la reivindicación 1^a, donde la bis(hidroximetil)piridina o sus derivados en los que está presente el sustituto en la posición 4- son aquellos que se obtienen reaccionando derivados funcionales de ácido carboxílico representados por la fórmula general:

10.

15.



20.

(donde R_1 tiene los significados anteriormente descritos, uno de los dos grupos COOH está presente en la posición 2- y el otro está presente en la posición 5- ó 6-) con borohidruro alcali metal.

25.

4^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE DICARBAMATO DE BIS(HIDROXIMETIL)PIRIDINA"

A los efectos de prioridad y de conformidad con lo dispuesto en los Convenios Internacionales de los que España es signataria, se reivin-

238598

dica la obtenida en la solicitudes formuladas el día 13 de Abril de 1.963, en Japón, con los números 17978/63; 17979/63 y 17980/63.

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de VEINTISEIS hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11 de Abril de 1.964

E. GONZÁLEZ VACAS
P.P.