

2 OCT. 1965

316911

P- 29.888

D 45302 IVd/12p
D 45303 IVd/12p



316911

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 28 de Agosto de 1.965, con el núm. 316.911

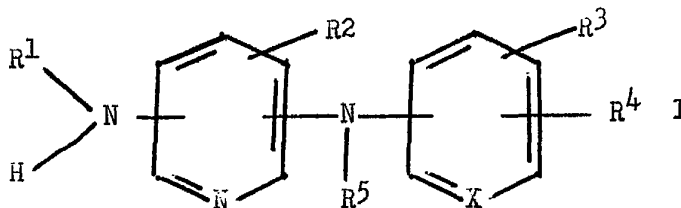
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER entidad alemana establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main) República Federal Alemana, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE VALOR TERAPEUTICO"

El invento se refiere a la preparación de nuevos compuestos de valor terapéutico de la fórmula general



en la que X representa un átomo de nitrógeno o la agrupación CH, R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo que se deriva de monoésteres de ácidos carboxílicos, de ácidos

10

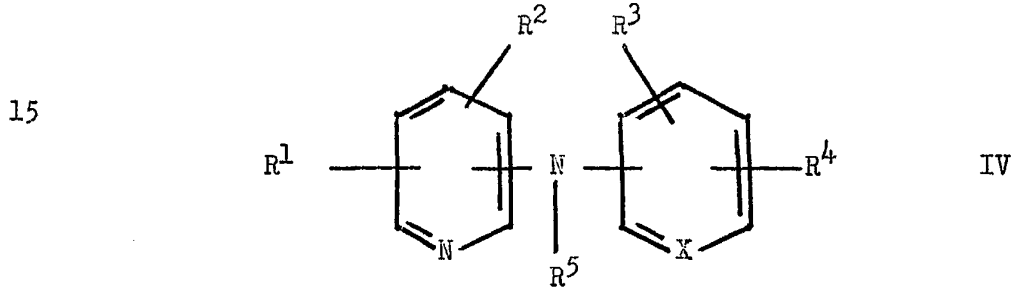
POOR QUALITY



316911

benzoicos preferiblemente sustituidos o de ácidos mono-
 o di-carboxílicos con 1 a 6 átomos de C, sustituido even-
 tualmente por un resto morfolino, R², R³ y R⁴ son iguales
 o diferentes y tienen la misma significación que R¹HN- y,
 5 además, pueden ser todavía halógeno, un trifluorometilo,
 grupos cian, rodan, alcoholo, mercapto, alcoholtio, aciltio,
 hidroxio, alcoxi, aciloxi, nitro, carboxi, carbetoxi o al-
 cohilamino, y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un resto acil-
 tico de la clase citada.

10 El invento se refiere también a la preparación
 de nuevos compuestos de valor terapéutico de la fórmula ge-
 neral



en la cual X representa un átomo de nitrógeno o la agrupa-
 20 ción CH, R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y sig-
 nifican hidrógeno, halógeno, un grupo trifluorometilo,
 cian, rodan, alcoholo, mercapto, alcoholtio, hidroxio, al-
 coxi, nitro, carboxi, carbetoxi, carbamino, carboxiamino,
 amino, alcoholamino, aciltio, aciloxi o un grupo acilamino,
 25 sustituido eventualmente por un resto morfolino, deriván-
 dose los grupos acilo de monoésteres de ácido carbónico
 del ácido benzoico preferiblemente sustituido o de ácidos
 mono- o dicarboxílicos con 1 a 6 átomos de carbono, y R⁵
 es un átomo de hidrógeno o un resto acilo de la clase
 30 citada.



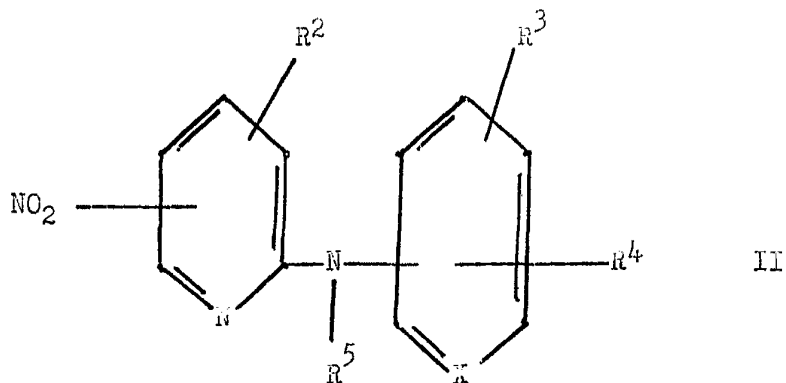
Entre los sustituyentes que contienen los grupos alcoholilo, o que son grupos alcoholilo, se prefieren los que poseen 1 a 6 átomos de carbono.

Los mencionados ácidos benzoicos pueden estar sustituidos una o más veces. A este respecto, pueden aparecer los sustituyentes siguientes: átomos de halógeno, grupos hidróxi, trifluorometilo, alcoholilo, alcoxi, aciloxi, amino, alcoholilamino, acilamino, cian, rodan, nitro, mercapto, alcoholiltio, aciltio, carboxi, carbetoxi y carbamino. También para estos sustituyentes es válida la antes citada limitación o preferencia respecto a las agrupaciones acilo y los grupos alcoholilo.

Los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Se caracterizan por una elevada acción antiflogística.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula I se procede, de manera en sí conocida, de modo que en un compuesto de la fórmula general

20



25

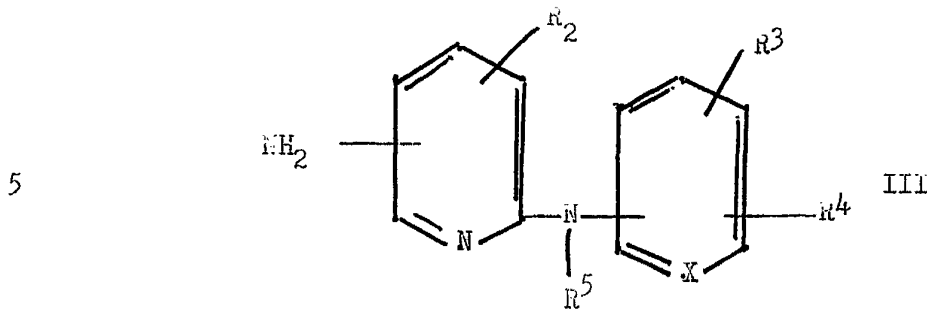
se hidrogena al menos un grupo nitro en presencia de un catalizador, preferiblemente níquel de Raney, a temperatura elevada y a presión incrementada, con formación de un

30



316911

compuesto de la fórmula general

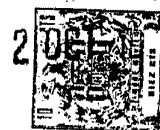


10 y luego, simultánea o sucesivamente, se acilan el grupo amino y/o el átomo de nitrógeno central y, eventualmente, se siguen haciendo reaccionar uno o más de los sustituyentes.

15 Se recomienda realizar la hidrogenación de los grupos nitro a unos 70°C y a una presión de aproximadamente 20 a 30 atm. man. Además del níquel de Raney pueden emplearse todavía los siguientes catalizadores: esponja de paladio o hidróxido de paladio o paladio sobre un material portador como sulfato de bario o carbonato de calcio. La reducción puede llevarse también a cabo con cinc/ácido clorhídrico, estaño/ácido clorhídrico, cloruro de estaño (II)/ácido clorhídrico o hierro/ácido clorhídrico o sales del sulfuro de hidrógeno en alcohol/agua a unos 70°C. hasta unos 20 20 120°C. o con aluminio activado en éter nítrico a 20-40°C.

25 Para la acilación parcial de los grupos amino no sustituidos pueden emplearse, por ejemplo, el correspondiente aniluro de ácido o el correspondiente anhidrido de ácido. Adecuadamente, deben mantenerse para ello temperaturas inferiores a 70°C, preferiblemente temperaturas entre unos 30 y unos 50°C. Los tiempos de reacción ascienden en general a menos de una hora. La acilación, sin embargo, se puede realizar también empleando esteres correspondientes.

30



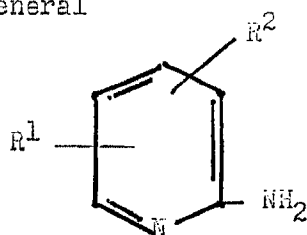
En este caso se mantienen temperaturas más altas, por ejemplo de 150 a 180°C.

La acilación del átomo de nitrógeno central que, de preferencia, se debe realizar a continuación, puede efectuarse asimismo con haluros de áciac o anhidridos de ácido, pero a temperaturas por encima de unos 70°C, preferiblemente entre unos 80 y unos 120°C. Entonces se precisan tiempos de reacción más largos, por ejemplo de tres horas.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula IV se procede, de acuerdo con el invento, de modo que, de manera en sí conocida,

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

15

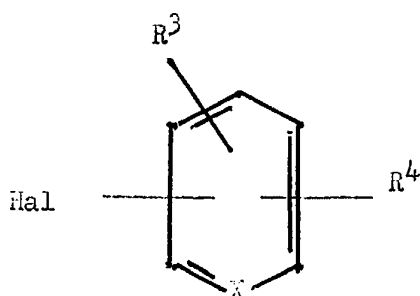


V

20

con un compuesto de la fórmula general

25



VI

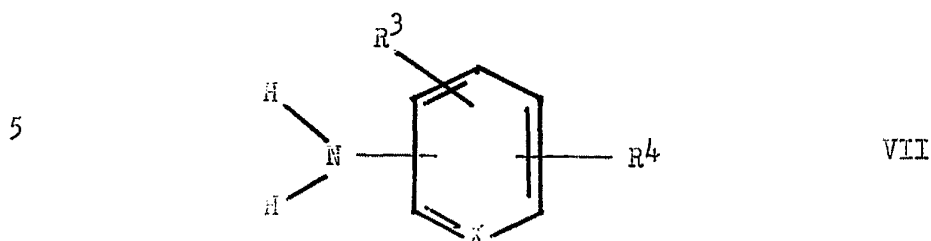
30

en el que Hal significa un átomo de halógeno, en presencia de un agente alcalino de condensación, a temperatura aumentada, eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o

316911



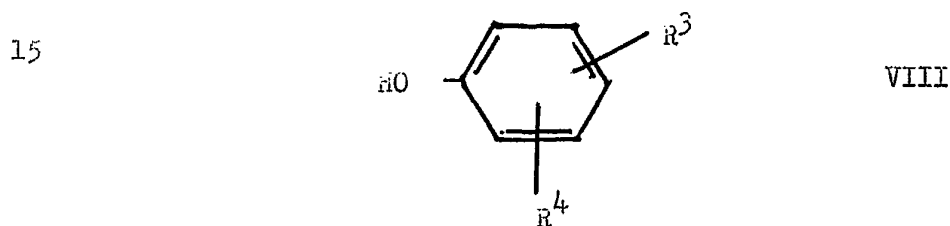
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general



preferiblemente a temperatura aumentada en presencia de un catalizador y eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o

10

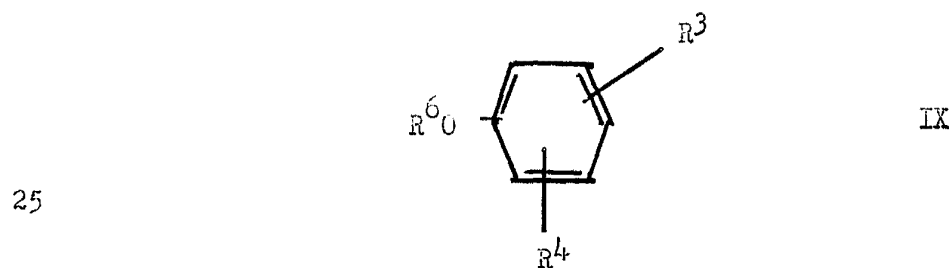
c) se condensa un compuesto de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general



en presencia de un catalizador separador de agua, en masa fundida, eventualmente bajo presión aumentada, o

20

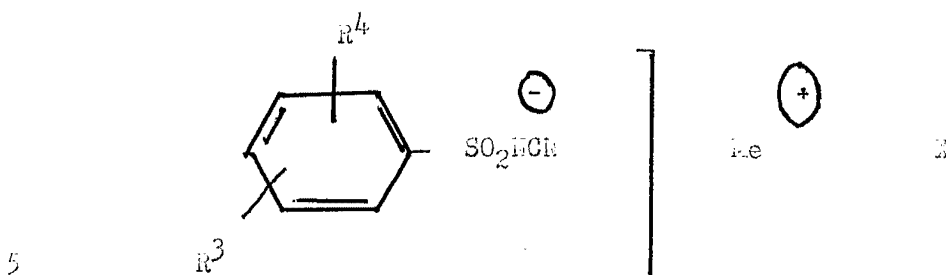
d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general



en la que R⁶ significa un resto de alcohilo inferior o fenilo, a temperatura aumentada, en un disolvente inerte, o

e) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general

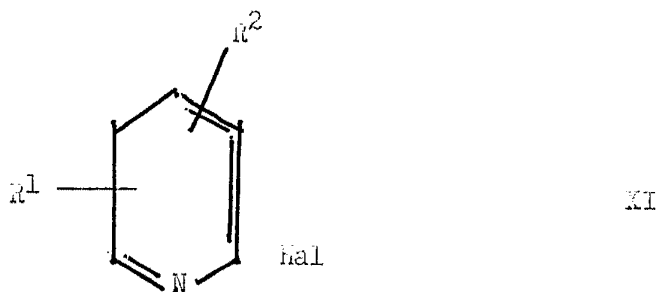
30



en la que Me significa un metal alcalino, en presencia de un disolvente, a temperatura aumentada, o

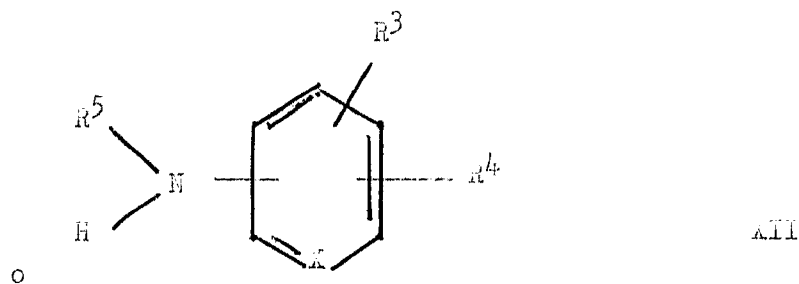
f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10



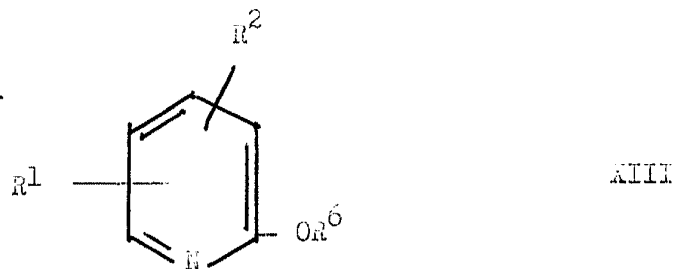
en la que Hal significa un átomo de halógeno, en las condiciones de la forma a) con un compuesto de la fórmula general

20



g) se condensa un compuesto de la fórmula general

30



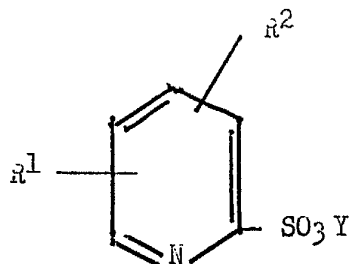
316911



con un compuesto de la fórmula general VII en un disolvente inerte, a temperatura aumentada, o

h) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

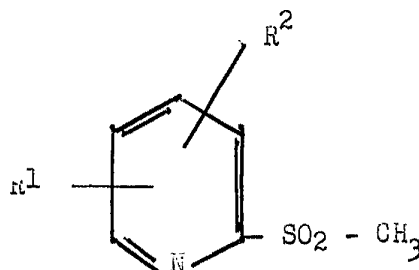


XIV

10 en la que Y significa un átomo de halógeno o un metal alcalino, con un compuesto de la fórmula general VII en presencia de un catalizador, preferiblemente en presencia de un disolvente, a temperatura aumentada, o

15 i) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

15



XV

20

con un compuesto de la fórmula general VII a temperatura aumentada y luego, eventualmente, los compuestos obtenidos se acilan en el átomo de nitrógeno central y/o eventualmente se siguen haciendo reaccionar uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁴.

25

Se recomienda realizar las formas a) b) y g) a unos 80-200°C. la forma d) a unos 100-250°C, la forma c) a unos 200-400°C., la forma e) a unos 120°C, la forma h) a unos 80-150°C. y la forma i) a unos 80-100°C.

30

Las formas del procedimiento a), b), d) y



g) pueden llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente. Por ejemplo, pueden utilizarse los siguientes disolventes:

Para la forma a), b), c) y g) pueden emplearse, por ejemplo, benceno, tolueno, dioxano, alcohol, dimetilformamida, 1-metil-pirrolidona, dimetilsulfona o sulfolano. La reacción según la forma e) se realiza en ácido acético glacial. El agua y los alcoholes pueden ser preferibles para la forma h). La forma i) puede llevarse a cabo empleando alcohol.

Entre los agentes de condensación que entran en cuenta para llevar a cabo la forma a) hay que citar en primer lugar el acetato sódico, la sodamida, los carbonatos alcalinos y las aminas terciarias. Es posible, además, trabajar con un exceso de la amina reaccionante.

Ejemplos de catalizadores que pueden emplearse en la forma b) son cloruro de cinc, oxiclорuro de fósforo, ácido p-toluenosulfónico, yodo y similares.

Como catalizadores separadores de agua para la variante c) pueden emplearse, por ejemplo, cloruro de cinc, cloruro de calcio, fosfato de trietilo, etc. Ejemplos de catalizadores que pueden utilizarse para la forma h) son el cloruro de cinc y el bronce.

La acilación del átomo de nitrógeno central se realiza adecuadamente con un haluro de ácido o con un anhídrido de ácido a temperaturas superiores a 70°C. Preferiblemente, la acilación se lleva a cabo entre unos 80-120°C. A este respecto se necesitan por lo común tiempos de reacción prolongados, por ejemplo, de más de tres horas.

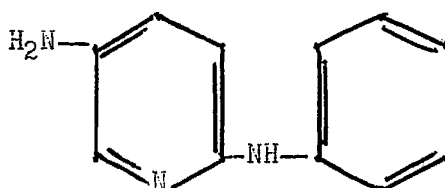
316911



Ejemplo 1

2-fenilamino-5-amino-piridina.

5



10

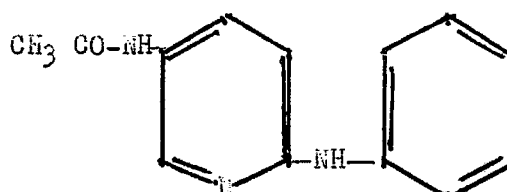
142 g de 2-fenilamino-5-nitro-piridina se hidrogenan en 600 ml. de metanol en presencia de 30 g de níquel de Raney a 70°C y 20-30 atm. man. Después de evaporar el disolvente, el residuo se destila en el vacío. La base, a 0,5 Torr, pasa entre 190 y 200°C y tiene, después de recristalizar desde isopropanol, un p. de f. de 136°C.

15

Ejemplo 2

2-fenilamino-5-acetamino-piridina.

20

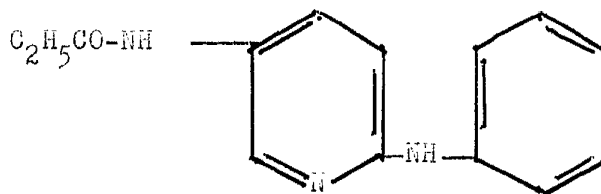
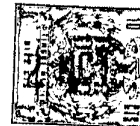


25

18,5 g de 2-fenilamino-5-amino-piridina se hacen reaccionar en 40 ml de dioxano a 40-50°C con 9,5 ml. de acetanhidrido. Después de un corto tiempo, precipita el mencionado compuesto. Se recristaliza desde dioxano. P. de f. 177°C.

Ejemplo 3

2-fenilamino-5-propionilamino-piridina.

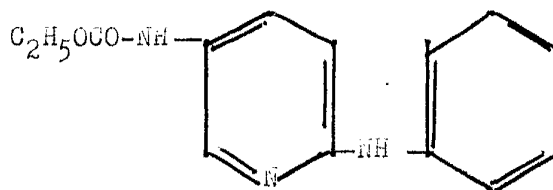


56 g de 2-fenilamino-5-amino-piridina se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 2, con 39 g. de anhídrido del ácido propiónico en 100 ml de dioxano. El compuesto se recristaliza desde etanol, p. de f. 172°C.

10 Ejemplo 4

Este étilico del ácido N-[2-fenilamino-piridil-(5)]-carbámico.

15



20

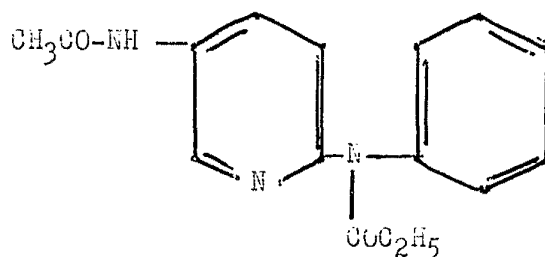
9,3 g de 2-fenilamino-5-amino-piridina se hacen reaccionar en 300 ml de dioxano y 6 ml de piridina con 4,8 ml de éster etílico del ácido cloroformico a 40-50°C. Después de 1 hora, el disolvente es separado por destilación en el vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua. A continuación se expulsa el cloroformo por destilación y el residuo se recristaliza desde etanol. P. de f. 141°C.

25

316911

Ejemplo 52-(N-fenil-N-propionilamino)-5-acetamino-piridina.

5



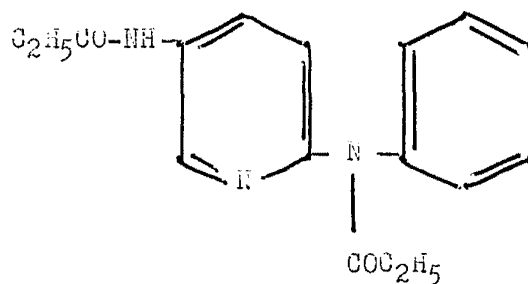
10

10 g de 2-fenilamino-5-acetamino-piridina se hierven con
 6,3 g de anhídrido del ácido propiónico en 40 ml de dioxano durante 5 horas. Después de expulsar el dioxano por destilación, el residuo se disuelve en benceno y se lava con lejía sódica diluída. El benceno es expulsado por destilación y el residuo se recristaliza desde etanol. P. de f. 146-148°C.

15

Ejemplo 62-(N-fenil-N-propionilamino)-5-propionilamino-piridina.

20



25

12 g de 2-fenilamino-5-propionilamino-piridina se hacen reaccionar con 7,2 g de anhídrido del ácido propiónico en 40 ml. de dioxano y se siguen trabajando como se ha indicado en el ejemplo 5. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. P. de f. 124°C.

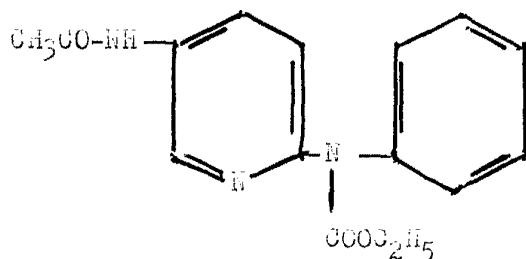
316911



Ejemplo 7

Éster etílico del ácido N-fenil-N-(2)-5-acetaminopiridil-(2)7-
carbámico

5



10

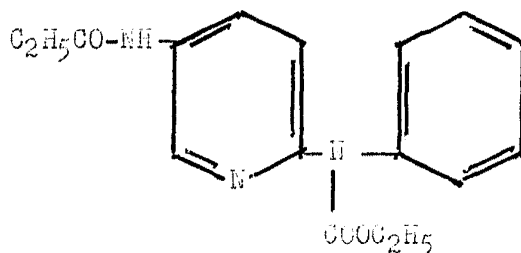
15 g. de 2-fenilamino-5-acetamino-piridina y 6,3 ml de
éster etílico del ácido cloro-fórmico se hierve en 20 ml
de dioxano con 11,3 g. de carbonato potásico durante 3 ho-
ras. Luego se filtra y se separa el dioxano por destilación.
El residuo se recrystaliza desde etanol. P. de f. 160°C.

15

Ejemplo 8

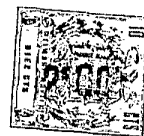
Éster etílico del ácido N-fenil-N-(2)-5-propionilamino-pi-
ridil-(2)7-carbámico.

20



25

15 g de 2-fenilamino-5-propionilamino-piridina, 6 ml.
de éster etílico del ácido cloro-fórmico y 10,7 g de
carbonato potásico se hacen reaccionar en 40 ml de diox-
ano y se siguen trabajando como se ha indicado en el ejem-
plo 7. P. de f. 159°C.

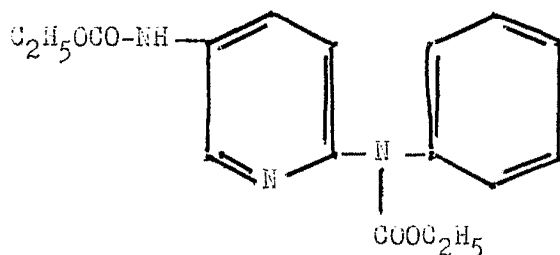


316911

Ejemplo 9

Ester etílico del ácido N-fenil-N-(5-carboxiaminopiridil-(2)7-carbámico.

5



10

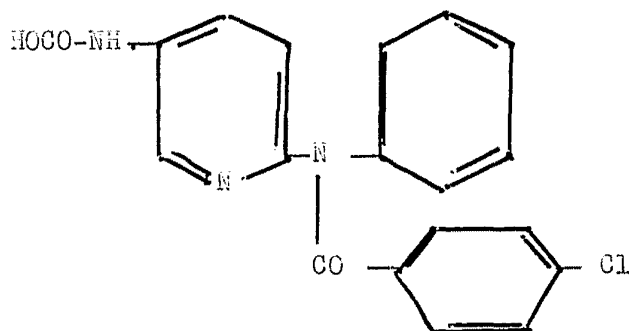
20 g de éster etílico del ácido N-(2-fenilaminopiridil-(5)7-carbámico, 7,5 ml de éster etílico de ácido cloro-fórmico y 13,5 g de carbonato potásico se hacen reaccionar en 150 ml de benceno de modo análogo al Ejemplo 7 y el compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. P. de f. 92°C.

15

Ejemplo 10

2-(N-fenil-N-(4-clorobenzamino)-5-carboxiamino-piridina.

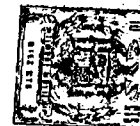
20



25

18 g de éster etílico de ácido N-(2-fenilaminopiridil-(5)7-carbámico, 13,3 g de p-clorobenzoilo cloruro de y 12 g. de carbonato potásico se hierven durante 5 horas en benceno. A continuación se añade dimetilformamida acuosa para la saponificación y se sigue hirviendo durante 1 hora. El disolvente se expulsa luego por destilación y el residuo

30



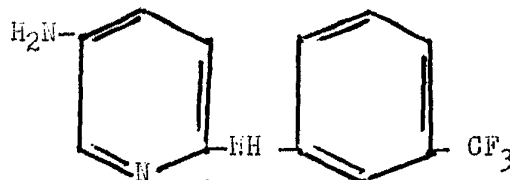
316911

se recristaliza desde etanol. P. de f. 190°C.

Ejemplo 11

2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina.

5



10

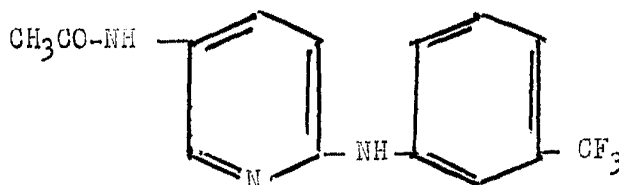
2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-nitro-piridina se hidrogenan y se siguen trabajando como se ha descrito en el Ejemplo 1 con níquel de Raney. La base hierve a 0,5 Torr a 190 a 192°C. Forma con ácido maleico una sal cristalizada, que, después de recristalizar desde isopropanol, funde a 115°C.

15

Ejemplo 12

2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-acetaminopiridina.

20



25

101 g de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar con 38 ml de acetanhidrido en 200 ml de benceno, análogamente al Ejemplo 2. El compuesto se recristaliza desde etanol P. de f. 196°C.

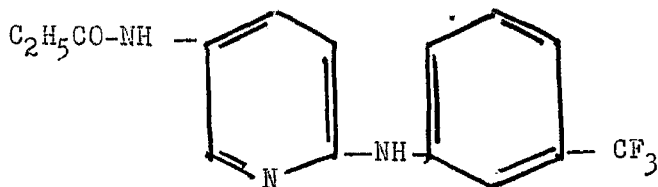
Ejemplo 13

2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-propionilamino-piridina.

316911



5



10

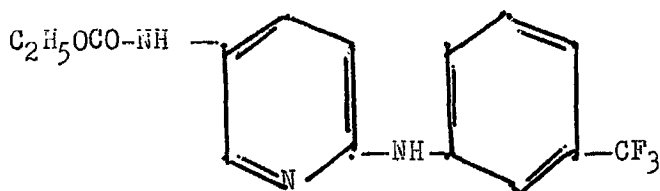
80 g. de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar con 41 g de anhídrido de ácido propiónico análogamente al ejemplo 12 en 200 ml de benceno. El producto bruto se recristaliza desde isopropanol. P. de f. 166°C.

Ejemplo 14

15

Ester etílico del ácido N-{2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-piridil-(5)}-carbámico.

20



25

65 g de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar con 24,5 ml de ester etílico del ácido cloro-fórmico en 200 ml de acetona y 30 ml de piridina análogamente al Ejemplo 4. El compuesto se recristaliza desde etanol. P. de f. 175°C.

30

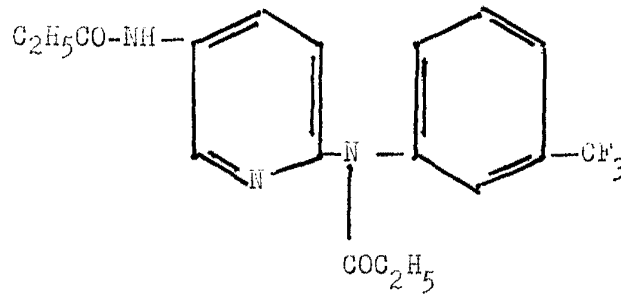
316911



Ejemplo 15

2-(N-(3-trifluorometilfenil-N-propionilamino)-5-propionil-
amino - piridina.

5
10



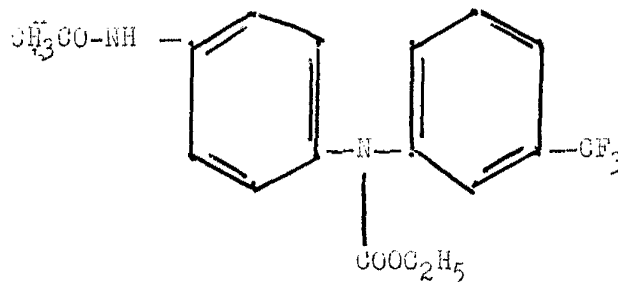
15 g de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-propionilamino-
piridina se hacen reaccionar y se siguen trabajando con
6,5 g de anhídrido del ácido propiónico en 50 ml. de
15 dioxano, análogamente al Ejemplo 5. El compuesto se re-
cristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. F. de
F. 113°C.

Ejemplo 16

20

Ester etílico del ácido N-(3-trifluorometilfenil-N-(2-
acetaminopiridil-(2)7-carbámico.

25

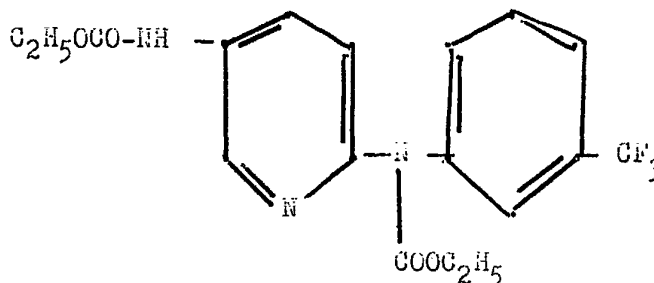




14,7 g de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-acetamino-piridina, 4,8 g de ester etílico del ácido cloro-fórmico y 8,7 g de carbonato potásico se hacen reaccionar en 40 ml. de dioxano, análogamente al Ejemplo 7. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. P. de f. 136°C.

Ejemplo 17

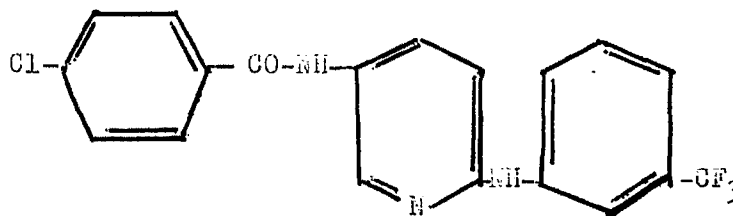
ester etílico del ácido N-(3-trifluorometilfenil)-N-(2-piridil)-5-carboxiaminopiridil-(2)-carbámico.



23,5 g de ester etílico del ácido N-(3-trifluorometilfenilamino)-5-piridil-(5)-carbámico, 9 ml de ester etílico del ácido cloro-fórmico y 16 g de carbonato potásico se hacen reaccionar en 100 ml. de metiletilcetona, análogamente al ejemplo 7. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de benceno-bencina. P. de f. 100-102°C.

Ejemplo 18

2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-(4-clorobenzamino)-piridina.



10,1 g de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina se

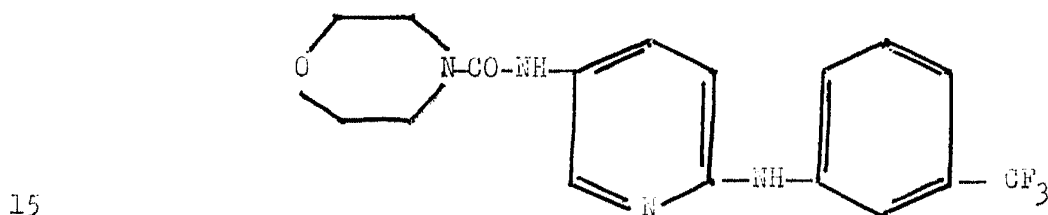
316911



5 hacen reaccionar en 40 ml de dioxano y 5 ml de piridina con 7 g de cloruro de p-cloro-benzoilo a 40-50°C. Después de 2 horas, se expulsa el dioxano por destilación al vacío, el residuo se disuelve en 150 ml de benceno caliente y se lava con agua caliente. Al enfriar cristaliza el compuesto desde el benceno. Después de recrystalizar desde dioxano, el p. de f. es de unos 208°C.

Ejemplo 19

10 Amidomorfolida de ácido N-{2-β-trifluorometilfenilamino}-piridil-(5)}-carbónico.



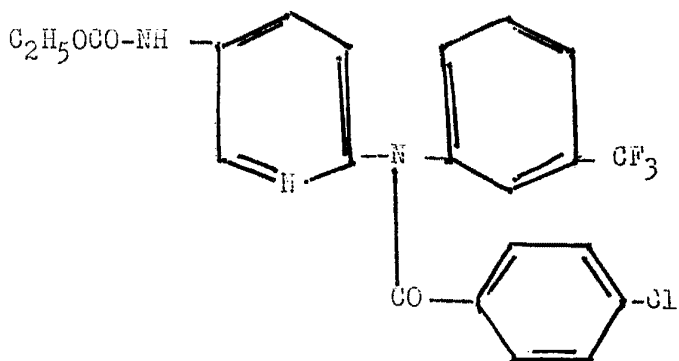
20 g de ester fenílico del ácido N-{2-β-trifluorometilfenilamino}-piridil-(5)}-carbónico, preparado análogamente al ejemplo 4, a partir de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-amino-piridina y ester fenílico del ácido clorofórmico, se hacen reaccionar con 9 g de morfolina a 140°C. Después de 30 minutos se disuelve la masa fundida en benceno y se lava con lejía sódica diluida. El benceno es expulsado por destilación y el residuo se recrystaliza desde una mezcla etanol-bencina. P. de f. 24-30°C.

Ejemplo 20

2-N-(3-trifluorometilfenil)-(4-clorobenzamino)-5-carbetoaminopiridina.



5



10

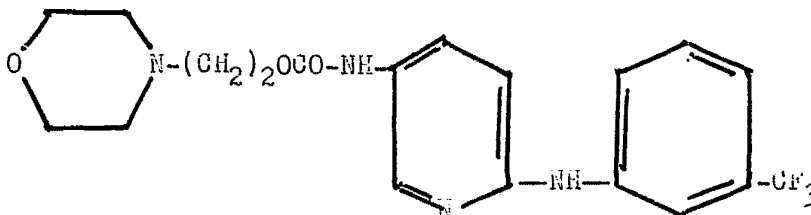
20 g de ester fenílico del ácido N -{2- β -trifluorometil-
 fenilamino γ -piridil-(5)}-carbámico se hacen reaccionar
 con 14 g de cloruro de p -clorobenzoilo en 100 ml de dioxana
 a temperatura de ebullición en presencia de 14 g de car-
 bonato potásico. Después de 2 horas se separa por filtra-
 ción y el filtrado se concentra en el vacío. El residuo
 se recristaliza desde benceno. P. de F. 135°C.

15

Ejemplo 21

Ester morfolino etílico del ácido N -{2- β -trifluorometil-
 fenilamino γ -piridil-(5)-} carbámico.

20



25

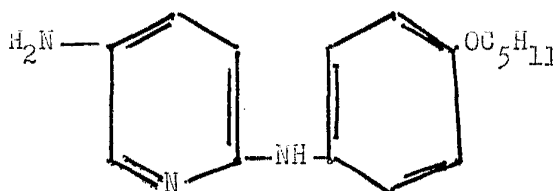
15 g de éster fenílico del ácido N -{2- β -trifluorometil-
 fenilamino γ -piridil-(5)}-carbámico se hacen reaccionar
 con 10,5 g de morfolinetanol y se siguen trabajando como
 se ha descrito en el ejemplo 19. El clorhidrato se recrís-
 taliza desde isopropanol. P. de f. 200°C.

316911



Ejemplo 22

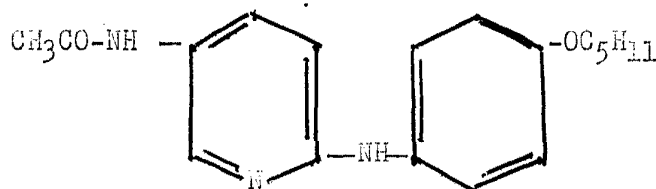
2-(4-pentiloxifenilamino)-5-amino-piridina.



2-(4-pentiloxifenilamino)-5-nitro-piridina se hidrogenan con níquel de Raney y se siguen trabajando como se ha descrito en el ejemplo 1. La base hierve a 0,5 torr entre
10 225 y 235°C.

Ejemplo 23

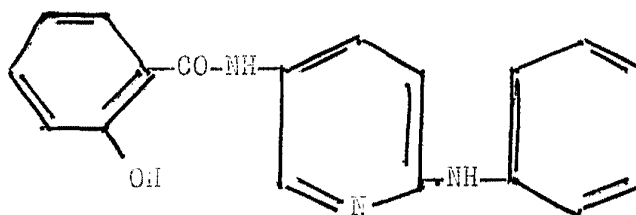
2-(4-pentiloxifenilamino)-5-acetamino-piridina.

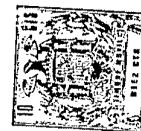


26 g de 2-(4-pentiloxifenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar con 9 ml de acetanhidrido en 100 ml de benceno análogamente al ejemplo 2. El compuesto se re-
20 cristaliza desde etanol. P. de f. 167°C.

Ejemplo 24

2-fenilamino-5-salicililamino-piridina.



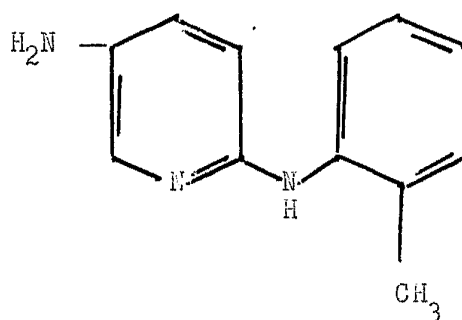


11 g de 2-fenilamino-5-amino-piridina se calienta con
 13 g de ester fenílico del ácido salicílico durante 2
 horas a 180°C. Después de enfriar se disuelve en etanol,
 después de lo cual el compuesto cristaliza con un mol
 5 de alcohol de cristalización. P. de f. 171°C.

Ejemplo 25

2-(2-metil-fenilamino)-5-amino-piridina.

10



15

20

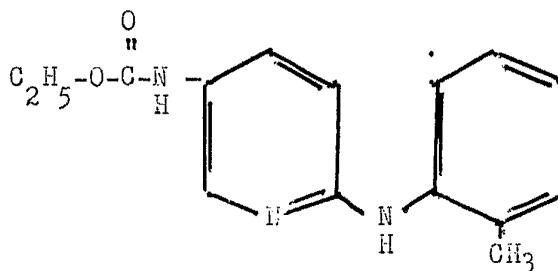
126 g de 2-(2-metilfenilamino)-5-nitro-piridina se po-
 nen en suspensión en 1,2 litros de metanol y se hidro-
 genan en presencia de 13 g de níquel de Maney a 60°C
 y 50 at de presión en el autoclave. Después de filtrar
 por succión el catalizador, el filtrado se concentra y
 el residuo se destila en el vacío.

P.eb. : 178-185°C; rendimiento: 95 g.
 o,02

Ejemplo 26

25

Éster etílico del ácido N-[2-(2-metil-fenilamino)-pi-
 ridil-(5)]-carbámico.



30

316911

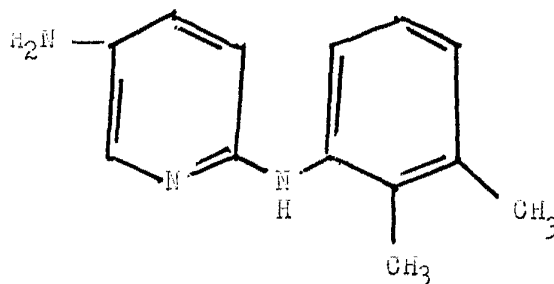


20 g de 2-(2-metil-fenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar en 100 ml de acetona en presencia de 3 ml de piridina a 25°C. con 9,6 ml de ester etílico del ácido cloro-fórmico. La acetona es evaporada, el residuo es recogido con benceno y agitado con lejía sódica diluída. La solución bencénica se concentra por evaporación, el residuo se recristaliza desde etanol/bencina. P. de f. 128°C; rendimiento 11 g.

10 Ejemplo 27

2-(2,3-dimetilfenilamino)-5-amino-piridina.

15



20

204 g de 2-(2,3-dimetilfenilamino)-5-nitro-piridina se reducen como en el Ejemplo 25 con níquel de Raney. El producto de la reacción se destila en vacío.

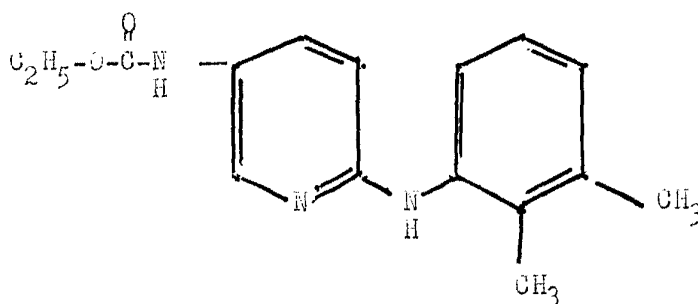
P. eb. _{0,7}: 200-205°C; P. de f. 105°C; rendimiento: 153 g.

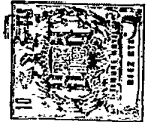
Ejemplo 28

25

Ester etílico del ácido N-[2-(2,3-dimetilfenilamino)-piridil-(5)]-carbámico.

30





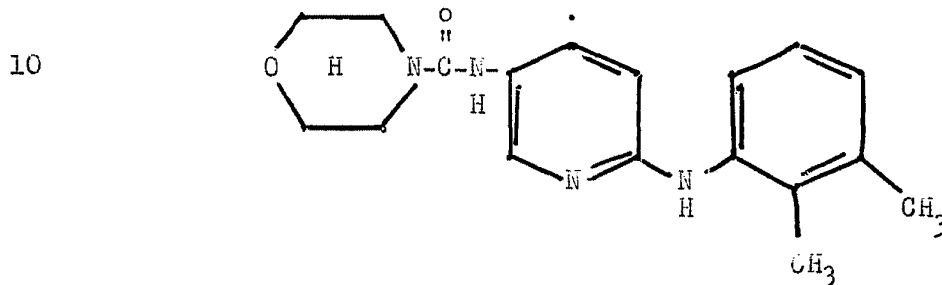
51,3 g de 2-(2,3-dimetilfenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar con ester etílico del ácido clorofórmico como se ha descrito en el Ejemplo 26.

P. de F. 128°C.; rendimiento: 56 g.

5

Ejemplo 29

2-(2,3-dimetil-fenilamino)-5-morfolinocarbonilamino-piridina.



15

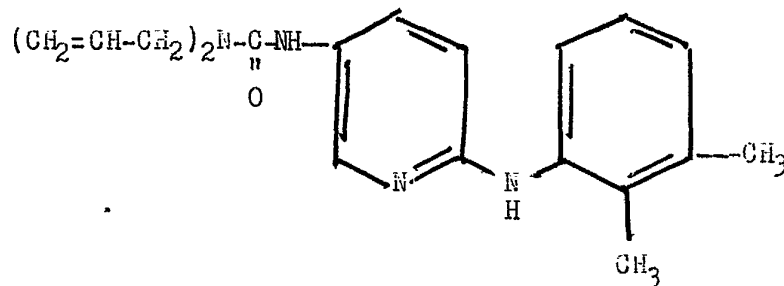
20 g de ester etílico del ácido N-2-(2,3-dimetilfenil-amino)-piridil-(5)-carbámico se calientan durante 2 horas con morfolina en exceso a 130°C. El producto de la reacción se recristaliza desde metiletilcetona. P. de f. 166°C.; rendimiento: 6 g.

20

Ejemplo 30

N,N-dialil-N'-2-(2,3-dimetilfenilamino)-piridil-(5)-urea.

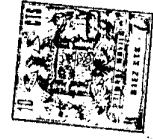
25



30

18 g de ester etílico del ácido N-2-(2,3-dimetilfenil-amino)-piridil-(5)-carbámico se hacen reaccionar con

316911

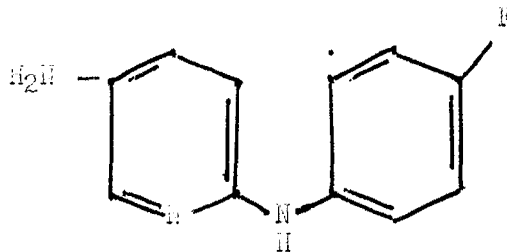


diálilamina en exceso como en el Ejemplo 29. Como catalizador se añade algo de metilato sódico. El producto de la reacción se recristalizó desde metiletilcetona. P. de f. 143°C; rendimiento: 9 g.

5 Ejemplo 31

2-(4-fluoro-fenilamino)-5-amino-piridina.

10



15

El compuesto se prepara a partir de 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-nitro-piridina por reducción catalítica, como se ha descrito en el Ejemplo 25. Se recristaliza desde alcohol/bencina.

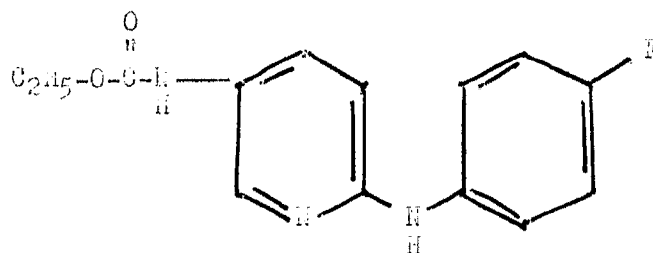
P. de f. 141°C; rendimiento 90%

Ejemplo 32

20

2-(4-fluoro-fenilamino)-5-carbetoilamino-piridina

25



31 g. de 2-(4-fluoro-fenilamino)-5-amino-piridina se hacen reaccionar en 100 ml de acetona a 25-30°C. con 14,5 ml de éster etílico del ácido cloro-fórmico. Se sigue trabajando como en el Ejemplo 25.

316911

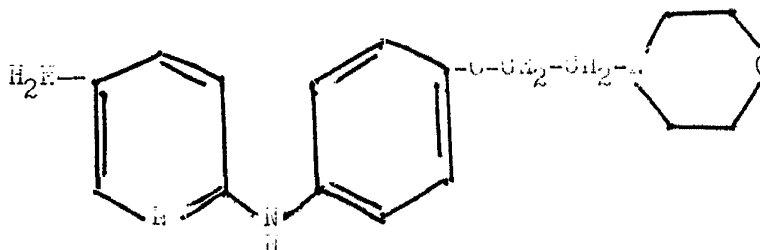


P. de f. 138°C; rendimiento: 20 g.

Ejemplo 33

2-(4-morfolinoetoxifenilamino)-5-amino-piridina

5



10

El compuesto se obtiene por la reducción de 2-(4-morfolinoetoxifenilamino)-5-nitro-piridina como se obtuvo en el ejemplo 25. Para su purificación, se destila en vacío.

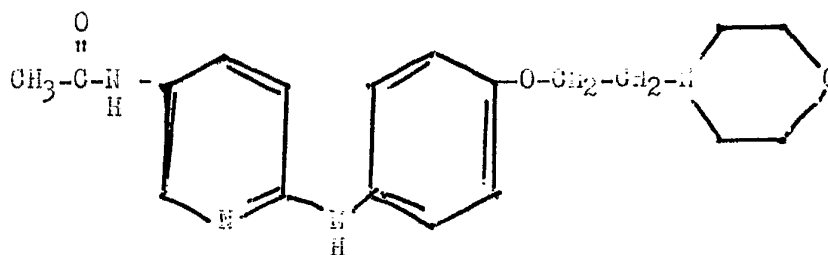
15

P.eb. : 285-90°C; rendimiento: 83%.
o,5

Ejemplo 34

2-(4-morfolinoetoxifenilamino)-5-acetamino-piridina

20



25

15 g de 2-(4-morfolinoetoxifenilamino)-5-amino-piridina se disuelven en 100 ml de benceno y reciben la adición, a 40-50°C. de 4,5 ml de anhídrido de ácido acético. Después de 1 hora se lava con lejía sódica diluida. La solución

30

316911



bencénica se concentra, precipitando el producto cristalizado. Se recristaliza desde metiletilcetona/éter.

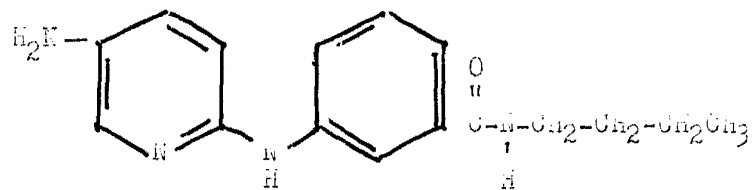
P. de f. 140°C; rendimiento 6 g.

Ejemplo 35

5

2-[3-butilcarbamoyl-fenilamino]-5-amino-piridina.

10



15

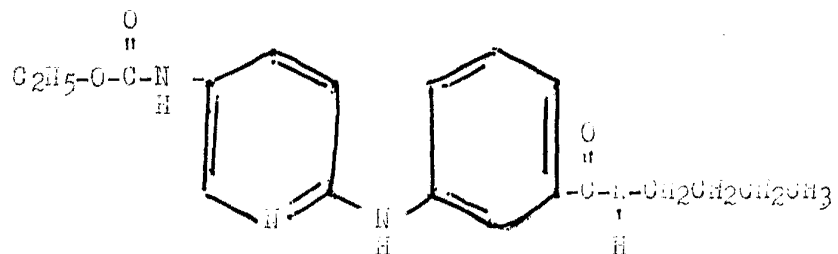
50 g de 2-[3-butilcarbamoyl-fenilamino]-5-nitro-piridina se ponen en suspensión en 1 litro de acetona y se hidrogenan en presencia de 10 g de níquel de Raney a 75°C y 50 atm. La solución de reacción se concentra por evaporación y el agua de la reacción se arrastra con benceno. El producto de la reacción precipita en forma siruposa.

Ejemplo 36

20

éster etílico del ácido N-(2-[3-butilcarbamoyl-fenilamino]-piridil-(5))-carbamílico.

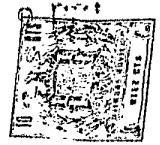
25



30

El compuesto se obtiene como en el ejemplo 35, a partir de 2-[3-butilcarbamoyl-fenilamino]-5-amino-piridina. El pro-

316911



ducto de la reacción se recristaliza desde etanol.

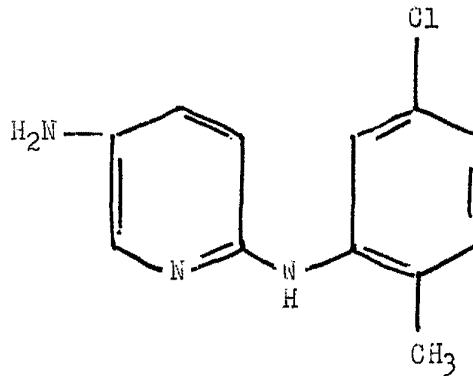
P. de f. 163°C; rendimiento 9 g.

Ejemplo 37

2-(2-metil-5-cloro-fenilamino)-5-amino-piridina.

5

10



15

Se reduce 2-(2-metil-5-cloro-fenilamino)-5-nitro-piridina como en el Ejemplo 25. El producto de la reacción se destila en el vacío.

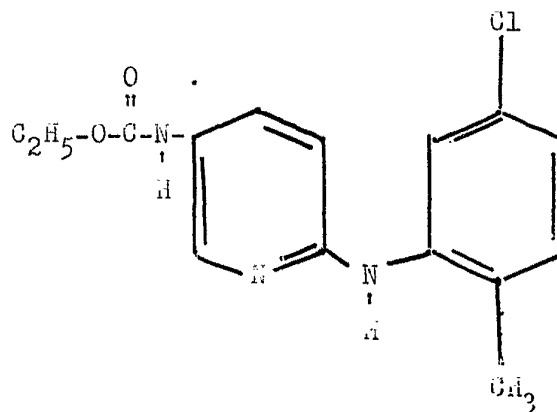
P. de eb. : 190-95°C; rendimiento; 92%
o,5

Ejemplo 38.

20

2-(2-metil-5-cloro-fenilamino)-5-carbetoxiamino-piridina.

25



30

Este compuesto se obtiene a partir de 2-(2-acetil-5-cloro-fenilamino)-5-amino-piridina, como se ha preparado en el Ejemplo 26. Se recristaliza desde etanol.

316911

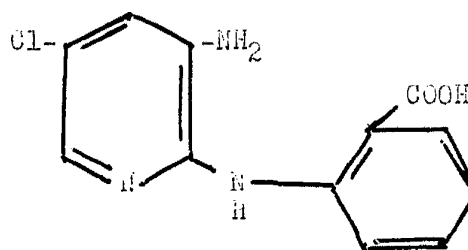


P. de f. 123°C; rendimiento, 43%.

Ejemplo 39

2-(o-carboxifenilamino)-3-amino-5-cloro-piridina.-

5



10

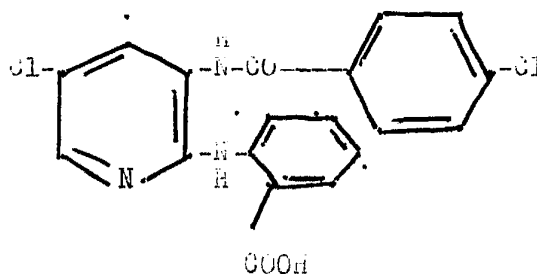
40 g de 2-(o-carboxifenilamino)-3-nitro-5-cloro-piridina se hidrogenan en 1 litro de etanol con adición de 20 g. de níquel de Raney a 50 atm. man, y 60°C. Después de filtrar el catalizador por succión, se concentra a 100 ml y se filtra con succión la amina separada por cristalización, recristalizándola desde 350 ml de propanol. P. de f. 243°C; rendimiento, 16 g.

15

Ejemplo 40

2-(o-carboxifenilamino)-3-(p-cloro-benzamino)-5-cloro-piridina.

20



25

Una mezcla de 10 g de 2-(o-carboxi-fenilamino)-3-amino-5-cloro-piridina, 20 ml de piridina, 50 ml de cloruro de p-clorobenzóilo, se calienta 10 minutos a reflujo. Se deja enfriar y el producto que se separa por cristalización se filtra con succión, se lava con acetona y se recristaliza

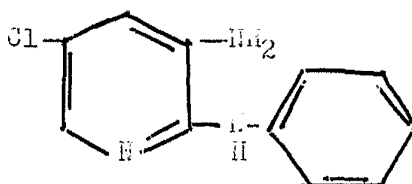
30

varias veces desde dicxano.

r. de f. 274°C; rendimiento, 4,5 %.

Ejemplo 41

2-fenilamino-3-amino-5-cloro-piridina.



15

110 g de 2-anilino-3-nitro-5-cloro-piridina se hidrogenan en 2,6 l. de etanol con 50 g de níquel de Raney a 12 at. man. y temperatura ambiente. Después de filtrar con succión el catalizador, se acidifica el nitrato con ácido clorhídrico y se lleva a sequedad. El residuo se disuelve en

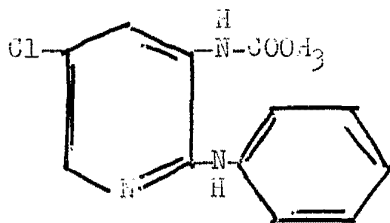
20

agua y la base se libera con solución de carbonato sódico. Después de enfriar bien, se filtra con succión. Se recristaliza desde ciclonexano con adición de carbón activo.

r. de f. 144-45°C; rendimiento 60 %.

Ejemplo 42

2-fenilamino-3-acetamino-5-cloro-piridina



Una mezcla de 10,5 g de 2-anilino-3-amino-5-cloro-piridina, 43,2 ml de piridina y 4,5 g de acetanhidrido, se

30

316911



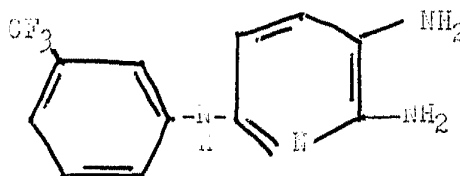
hierva 2 minutos, se deja reposar durante la noche y luego se vierte en agua. La sustancia precipitada cristaliza al triturar. Se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza desde etanol.

5 p. de r. 130-50-0; rendimiento, 9 g.

Ejemplo 43

2,2-diamino-6-(3-trifluorometil-fenil-amino)-piridina

10



115 g de 2-amino-5-nitro-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-piridina (0,5 moles) en 500 ml de dioxano se hidrogenan con 12 g de paladio sobre carbón activo (10%) con adición de 60 g de sulfato sódico a 20 at. man. y 50°C. Después de filtrar con succión, se añaden 100 ml de éter y bencina hasta comienzo de enturbiamiento. La base se separa por cristalización. Se filtra con succión rápidamente (es sensible al aire). Rendimiento: 70 g. por adición de ácido clorhídrico isopropanólico a una solución de la base en etanol precipita el clorhidrato. p. de r. 300° (aesc.)

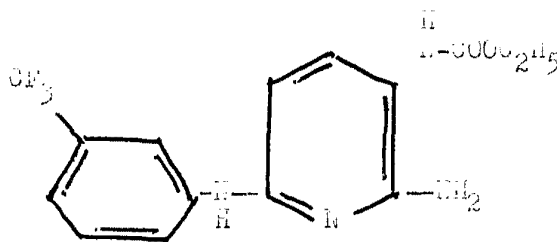
15

20

Ejemplo 44

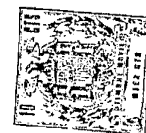
2-amino-5-carbetoxiamino-6-(3-trifluorometil-anilino)-piridina.

25



30

a 15 g. de 2,5-diamino-6-(3-trifluorometil-fenilamino)-



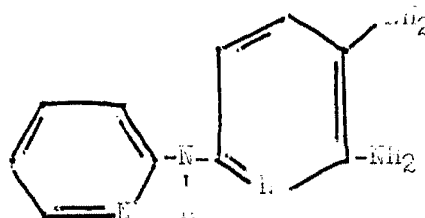
piridina en 100 ml de diclorano se añaden 20 g de éster etílico del ácido cloro-fórmico. El producto de la reacción se separa por cristalización. Se filtra con succión y se recrystaliza dos veces desde agua.

5 t. de f. 185-192°C.; rendimiento, 8 g.

Ejemplo 45

2,3-diamino-6-piridil-(2)-amino-piridina

10



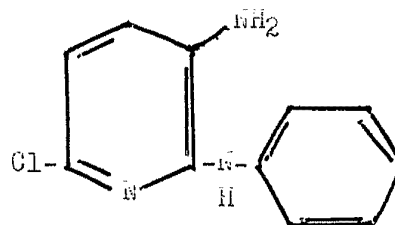
15 50 g. de 2-amino-3-nitro-6-piridil-(2)-amino-piridina se hidrogenan como se ha descrito en el ejemplo 45. A la solución de reacción filtrada se añade solución de HCl en isopropanol hasta reacción ácida, después de lo cual se separa el clorhidrato por cristalización. Desc. >

20 300°C. Rendimiento, 40 g.

Ejemplo 46

2-anilino-3-amino-6-cloropiridina

25



30 60 g de 2-anilino-3-nitro-6-cloro-piridina se hidrogenan

316911

2



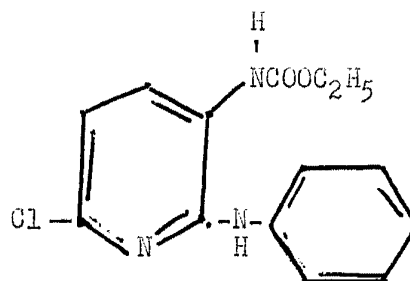
en 500 ml de etanol con níquel de Raney a 20 at. man.
La base del producto de hidrogenación se separa por
cristalización desde la solución de reacción al añadir
agua. Se obtienen 30 g. (57,5 de la teoría).

5 P. de f. 110-112°C.; clorhidrato, p. de f. 232-33°C.

Ejemplo 47

2-anilino-3-carbetoxiamino-6-cloro-piridina

10



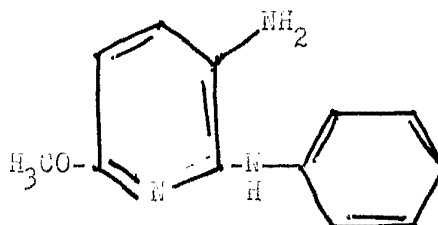
15

A 19 g. de 2-anilino-3-amino-6-cloro-piridina en 100 ml
de dioxano se añaden 9 g de ester etílico del ácido cloro-
fórmico y 7 g de piridina con agitación. Se calienta 1
hora a reflujo, luego se precipita con agua. El producto
se recristaliza otra vez desde metanol/agua.

20 P. de f. 130-31°C; rendimiento, 13 g (52, del teórico).

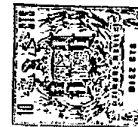
Ejemplo 48

25



30

44 g de 2-anilino-5-nitro-6-metoxi-piridina se hidrogenan
con níquel de Raney como en el ejemplo 46. De la solución
de hidrogenación se obtiene directamente el clorhidrato



316911

por adición de solución de HCl en isopropanol y éter.

El clorhidrato se transforma otra vez en la base por tratamiento con amoníaco acuoso, se filtra la base con succión, se recristaliza desde metanol/agua y se convierte en el clorhidrato como antes.

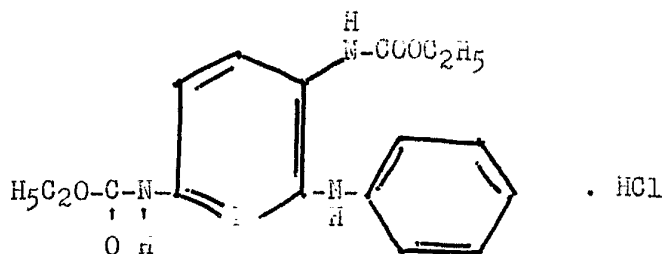
5

P. de f. 210°C (desc.); rendimiento, 24 g (50% del teórico).

Ejemplo 49

Clorhidrato de 2-anilino-3,6-dicarbetoamino-piridina.

10



15

25 g de 2-anilino-3-nitro-6-amino-piridina se hidrogenan como en el Ejemplo 46 y a la base del producto de reacción, que se decolora fuertemente al aire, se le añaden en seguida 40 ml de ester de ácido cloro-fórmico y la mezcla se calienta 30 minutos con agitación a reflujo. El producto de reacción se trata con 200 ml de NH₃ acuoso, el producto precipitado se filtra con succión y se lava con agua. Se disuelve en acetona y se transforma en el clorhidrato por adición de solución isopropanólica de HCl. Se recristaliza desde metanol/éter.

20

25

P. de f. 176-178°C; rendimiento, 9 g (21% del teórico)

316911

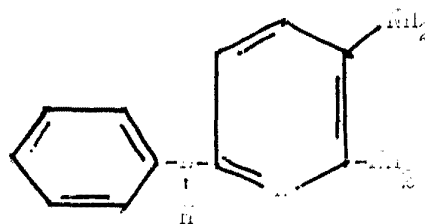
2



Ejemplo 50

2,3-diamino-5-anilino-piridina

5



10

una mezcla de 17,5 g. de 2-amino-3-nitro-5-anilino-piridina, 50 g. de sulfato sódico, 17,5 g. de Fe 10% sobre carbón y 550 ml de dioxano, se hidrogena a 50 at. man. y 50°C. El contenido del autoclave se filtra con succión en atmósfera de H_2 y, al añadir bencina a la solución de dioxano, precipita la base del producto de reacción en forma de cristales casi claro.

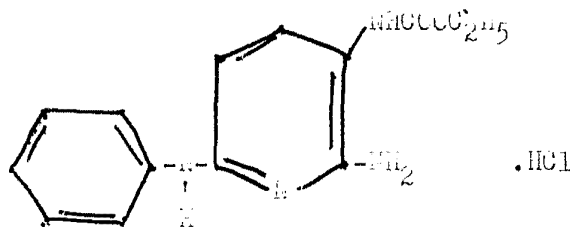
15

P. de f. 114-5; rendimiento, 11,5 g (76% del teórico).

Ejemplo 51

Clorhidrato de 2-amino-3-carboxiziano-5-anilino-piridina

20



25

A una solución de 100 g. de 2,3-diamino-5-anilino-piridina en 500 ml de dioxano se le añaden con agitación 100 ml de éster de ácido cloro-fórmico calentándose la mezcla a 50°C. Se sigue todavía 1 hora, se enfría luego a 0°C. y se filtran con succión los cristales precipitados. Se recristalizan para vez cesue un poco de agua.

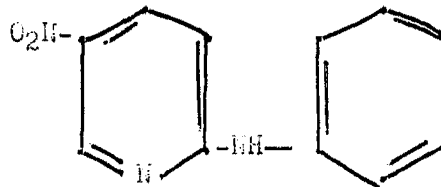


P. de f. 208-209°C; rendimiento, 80 g (52% del teórico).

Ejemplo 52

2-fenilamino-5-nitro-piridina.

5



10

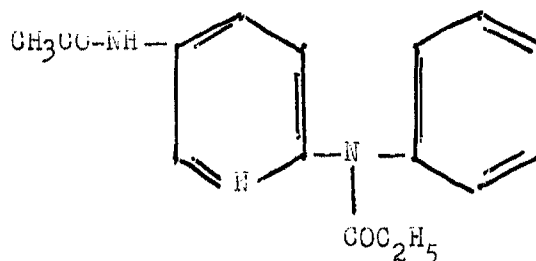
186 g. de anilina se calienta a 180°C. y, con agitación, reciben la adición de 150,5 g. de 2-cloro-5-nitro-piridina. 5 minutos después se enfrían a 110 °C. y reciben la adición de tolueno y agua. Al enfriar la fase toluénica precipita el mencionado compuesto. Funde a 130°C. después de recristalizar desde clorobenceno.

15

Ejemplo 53

2-(N-fenil-N-propionilamino)-5-acetamino-piridina

20



25

10 g. de 2-fenilamino-5-acetamino-piridina se hierven durante 5 horas con 0,3 g. de anhídrido de ácido propiónico en 40 ml. de dioxano. Después de separar el dioxano por destilación el residuo se disuelve en benceno y se lava con lejía sódica diluida. El benceno es expulsado por destilación y el residuo es recristalizado desde etanol.

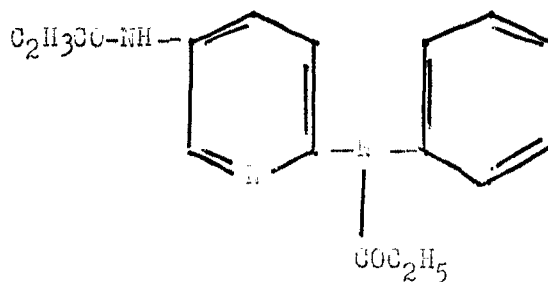
30

P. de f. 146-148°C.

316911

Ejemplo 542-(N-fenil-N-propionilamino)-5-propionilamino-piridina

5



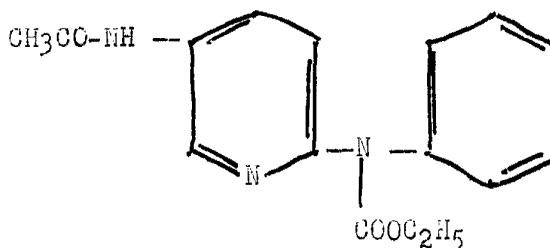
10

12 g. de 2-fenilamino-5-propionilamino-piridina se hacen reaccionar como en el ejemplo 53 con 7,2 g. de anhídrido del ácido propiónico en 40 ml. de dioxano y se siguen trabajando lo mismo que en dicho ejemplo. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. P. de f. 124°C.

15

Ejemplo 55Ester etílico del ácido-N-fenil-N-/5-acetaminopiridil-(2)/-carbámico

20



25

15 g. de 2-fenilamino-5-acetamino-piridina y 6,3 ml. de éster etílico del ácido cloro-fórmico se hierven durante 3 horas en 30 ml. de dioxano con 11,3 g. de carbonato potásico. Se filtra a continuación y se expulsa por destilación el dioxano. El residuo se recristaliza desde etanol P. de f. 160°C.

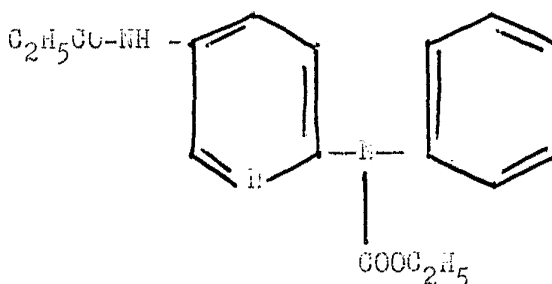


316911

Ejemplo 56

Ester etílico del ácido N-fenil-N-(5)-propionilamino-pi-
ridil-(2)-7-carbámico

5



10

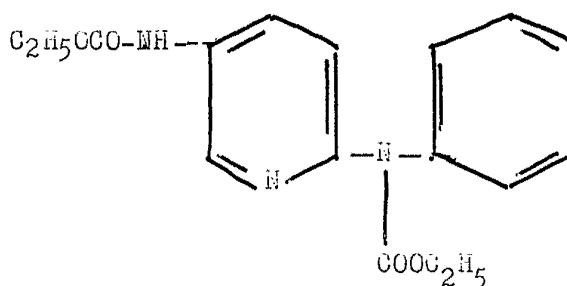
15 g. de 2-fenilamino-5-propionilamino-piridina, o ml.
de éster etílico del ácido cloro-fórmico y 10,7 g. de
carbonato potásico se hacen reaccionar en 40 ml. de dio-
xano y se siguen trabajando, como se ha indicado en el
Ejemplo 55, P. de r. 159^a C.

15

Ejemplo 57

Ester etílico del ácido N-fenil-N-(5)-carbetolaminopiri-
díl-(2)-7-carbámico

20



25

20 g. de ester etílico del ácido N-(2)-fenilaminopiridil-
(5)-7-carbámico, 7,5 ml de ester etílico del ácido cloro-
fórmico y 13,5 g. de carbonato potásico se hacen reaccionar
en 150 ml de benceno análogamente al ejemplo 55 y el com-
puesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-benci-

30

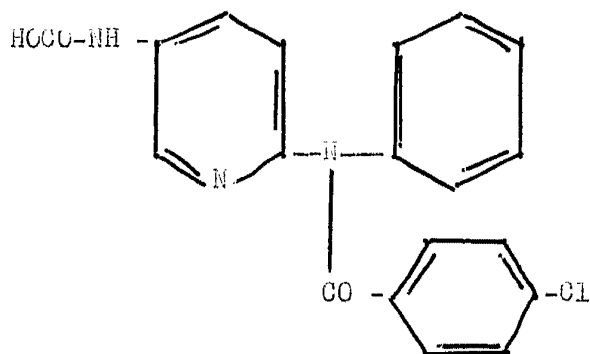
316911



na. P. de f. 92°C.

Ejemplo 58

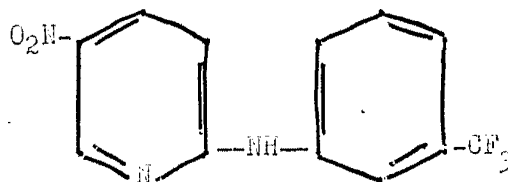
2-(N-fenil-N-4-clorobenzamino)-5-carboxiamino-piridina



10 18 g. de ester etílico del ácido N-(2-fenilaminopiridil-
 (5)7-carbámico, 13,5 g. de cloruro de p-clorobenzoylo y
 12 g. de carbonato potásico se hierven durante 5 horas
 en benceno. A continuación, para la saponificación, se
 15 agrega dimetilformamida acuosa y se sigue hirviendo du-
 rante una hora. El disolvente es expulsado luego por des-
 tilación y el residuo se recristaliza desde etanol. P. de
 f. 190°C.

Ejemplo 59

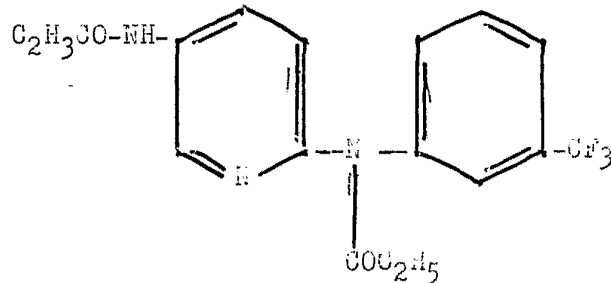
20 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-nitro-piridina



45 g. de m-trifluorometilanilina se hacen reaccionar con
 23 g. de 2-cloro-5-nitro-piridina y se siguen trabajando,
 análogamente al ejemplo 1. El compuesto se recristaliza
 30 desde etanol. P. de f. 178°C.

Ejemplo 602-(N-3-trifluorometilfenil-4-propionilamino)-5-propionilaminopiridina

5



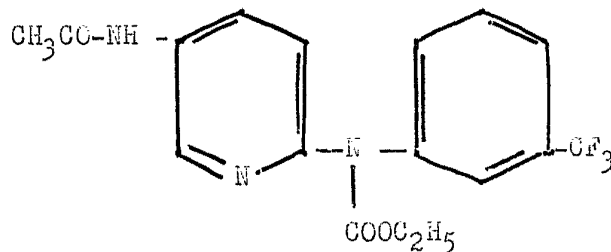
10

15 g. de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-propionilaminopiridina se hacen reaccionar con 6,5 g. de anhídrido del ácido propiónico en 50 ml de dioxano, y se siguen trabajando como se ha indicado en el ejemplo 53. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-bencina. P. de f. 118°C.

15

Ejemplo 61éster etílico del ácido 2-(3-trifluorometilfenil-)-N-25-acetaminopiridil-(2)7-carbámico

20

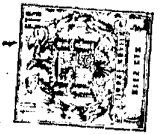


25

30

14,7 g. de 2-(3-trifluorometilfenilamino)-5-acetaminopiridina, 4,8 g. de éster etílico del ácido cloro-fórmico y 8,7 g. de carbonato potásico se hacen reaccionar en 40 ml de dioxano análogamente al ejemplo 55. El compuesto se recristaliza desde una mezcla de etanol-benciana. P. de

316911

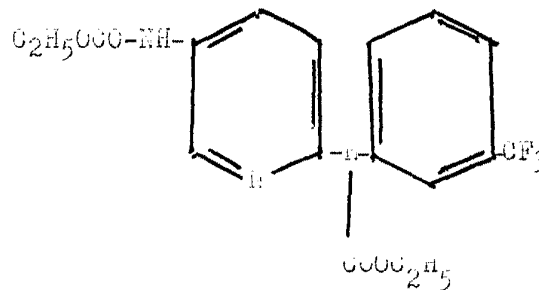


f. 136°C.

Ejemplo 62

Ester etílico del ácido 1-(3-trifluorometil-
fenil)-N-(5-carbetoxiaminopiridil)-(2)-carbá-
mico

5



10

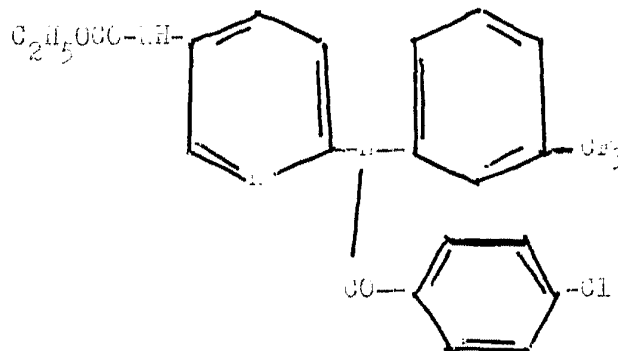
23,5 g. de ester etílico del ácido 1-{2-(5-trifluorome-
 tilfenilamino)-piridil-(5)}-carbámico, 9 ml. de éster
 etílico de ácido cloro-fórmico y 13 g. de carbonato po-
 15 tásico se hacen reacción en 100 ml. de etilmetilcetona
 análogamente al ejemplo 55. El compuesto se reprecipita
 desde una mezcla de benceno-hexano. P. de f. 101-102°C.

15

Ejemplo 63

2-N-(3-trifluorometilfenil)-(4-clorobenzamino)-5-carbe-
toimidazolidina

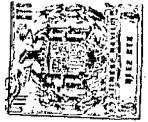
20



25

30

20 g. de ester etílico del ácido 1-{2-(5-trifluorometil-
 fenilamino)-piridil-(5)}-carbámico se hacen reaccionar

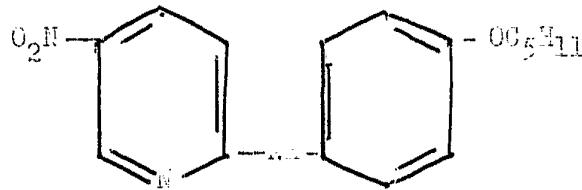


con 14 g. de cloruro de p-clorobenzoilo en 100 ml. de
 dicxano a temperatura de ebullición en presencia de 14 g.
 de carbonato potásico. Después de dos horas se filtra y
 el filtrado se concentra en el vacío. El residuo se re-
 5 cristaliza desde benceno. P. de f. 135°C.

Ejemplo 64

2-(4-pentiloxifenilamino)-5-nitro-piridina

10



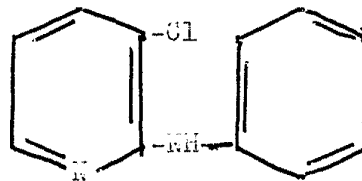
15

27 g. de 2-cloro-5-nitro-piridina se hace reaccionar con
 30 g. de p-pentiloxianilina y se siguen trabajando, aná-
 logamente al ejemplo 52. El compuesto se recristaliza
 desde isopropanol. P. de f. 99°C.

Ejemplo 65

20

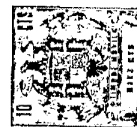
2-fenilamino-3-cloro-piridina



25

15 g. de 2,3-dicloropiridina se incorporan en 19 g. de
 anilina en ebullición y la temperatura se aumenta a con-
 tinuación a 210°C. Después de 15 minutos se enfría y se
 recoge en benceno. Se lava con agua y se exprime el ben-
 ceno por destilación. El residuo se fracciona en el va-
 30 cío, pasando a la base a 12 Torr a 178-180°C. Se recrís-

316911

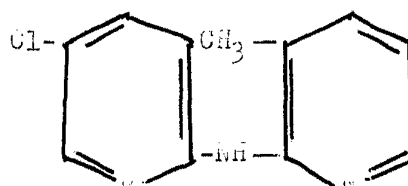


talina desde bencina. P. de f. 49-50°C.

Ejemplo 66

2-(3-metilpiridil)-(2)-amino-5-cloro-piridina

5



10 32,4 g. de 2-amino-3-metil-piridina se hacen reaccionar en 200 ml. de tolueno a temperatura de ebullición con 24 g. de suspensión de sodamida en tolueno (al 50%) y, a continuación, se añaden a gotas 44,4 g. de 2,5-dicloro-piridina en 100 ml. de tolueno. Al cabo de tres horas se
15 lava con agua y se expulsa el tolueno por destilación. El residuo se fracciona en el vacío, pesando la base a 0,5 mm entre 140 y 150°C. se recristaliza desde isopropanol. P. de f. 58-59°C.

20 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el día 29 de agosto de 1964, bajo el n.º B. 45302 y el día 29 de agosto de 1964, bajo el n.º B. 45303, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

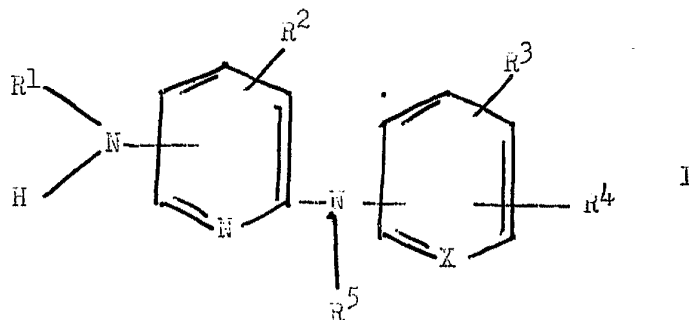
25

- L. O. T. A. -

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTI años, son los siguientes:



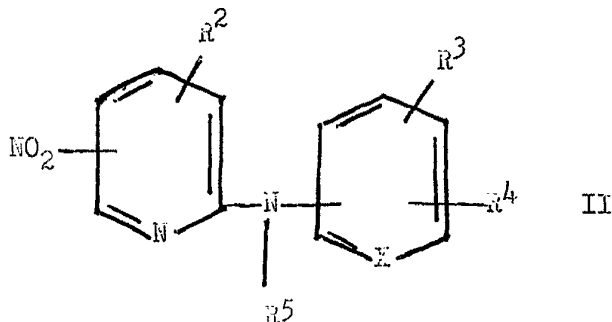
1º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



10 en la que X significa un átomo de nitrógeno o la agrupación CH, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo que deriva de mono ésteres de ácidos carbónicos, de ácidos benzoicos preferiblemente sustituidos o de ácidos

15 mono- o di-carboxílicos con 1 a 6 átomos de carbono, sustituido eventualmente por un resto morfolino, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y pueden tener el mismo significado que R¹NH- y ser, además, halógeno, un grupo trifluorometilo, cian, rodan, alcoholo, mercapto, alcoholitio, nitro, carboxi, carboxi o alcoholilamino y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un resto acilo de la clase citada, caracterizado porque de modo en sí conocido, en un compuesto de la

20 fórmula general



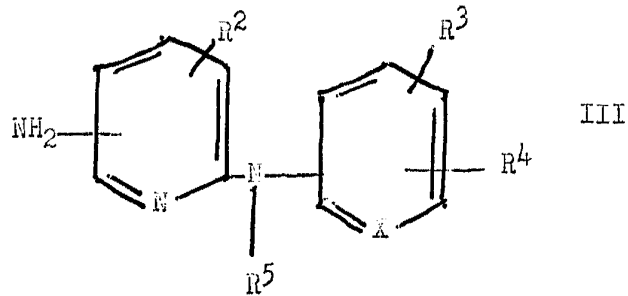
30 se hidrogena al menos un grupo nitro por métodos conocidos,

316911



preferiblemente en presencia de un catalizador, como níquel de Raney, a temperatura y presión aumentadas, con formación de un compuesto de la fórmula general

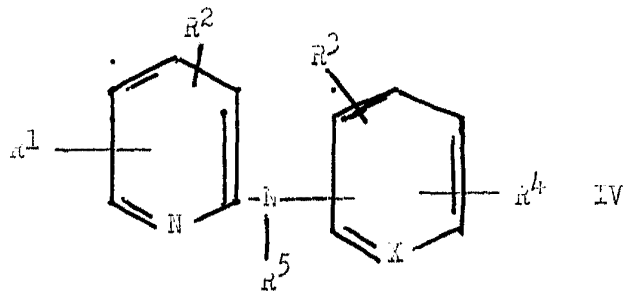
5



10 y entonces, al mismo tiempo o sucesivamente, se acilan el grupo amino y/o el átomo de nitrógeno central, y, eventualmente, se siguen haciendo reaccionar uno o más de los sustituyentes.

15 2.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general

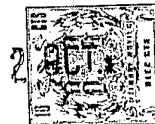
20



25

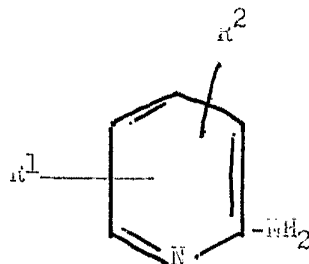
en la cual N representa un átomo de nitrógeno o el grupo NH, R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo de trifluorometilo, cian, rodan, alcoholilo, mercapto, alcoholitio, hidroxilo, alcoxilo, nitro, carboxi, carboxilo, carbamino, carboxiamino, amino, alcoholilamino, acilitio, aciloxilo o un grupo acilamino, eventualmente sustituido por un resto monofenilo, derivándose los grupos acilo de monoésteres de ácido carbónico del ácido benzoico preferiblemente sustituido o de ácidos mono-o

30



di-carboxílicos con uno a 5 átomos de carbono y R^5 es un átomo de hidrógeno o un resto acilo de la clase arriba citada, caracterizado porque, de manera conocida, a) un compuesto de la fórmula general

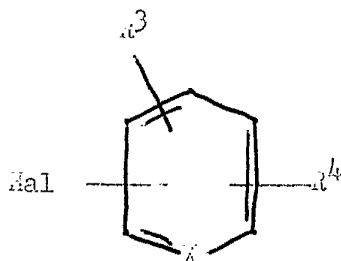
5



V

10

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

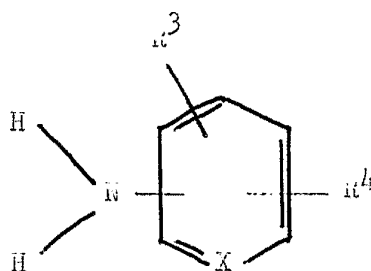


VI

15

en la cual hal significa un átomo de halógeno, en presencia de un agente de condensación alcalino a temperatura aumentada eventualmente en presencia de un disolvente inerte o b) un compuesto de la fórmula general V se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

20



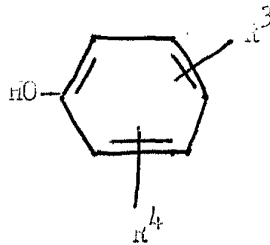
VII

25

preferiblemente a temperatura aumentada en presencia de un catalizador y eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o c) un compuesto de la fórmula general V se condensa con un compuesto de la fórmula general

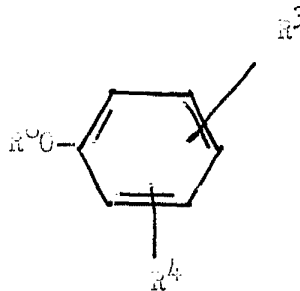
30

316911



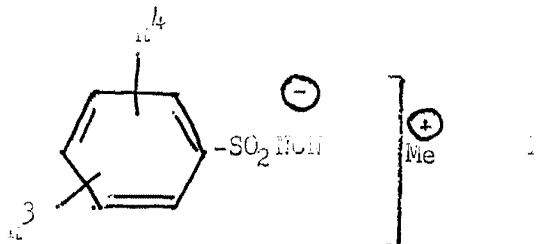
VIII

en presencia de un catalizador que separa agua, en masa
 fundida, eventualmente a presión incrementada, o d) un
 compuesto de la fórmula general V se hace reaccionar con
 10 un compuesto de la fórmula general:

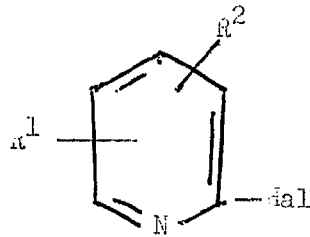


IX

en la cual R⁶ significa un resto alcohilo inferior o fe-
 nilo, a temperatura aumentada, en un disolvente inerte, o e)
 un compuesto de la fórmula general V se hace reaccionar con
 20 un compuesto de la fórmula general:

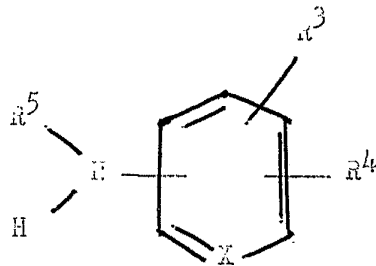


en la que Me significa un metal alcalino, en presencia
 de un disolvente, a temperatura aumentada o f) un compues-
 to de la fórmula general



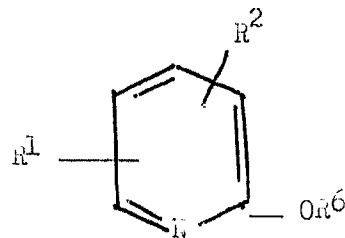
en la que Hal significa un átomo de halógeno, se hace reaccionar en las condiciones del modo a) con un compuesto de la fórmula general

10



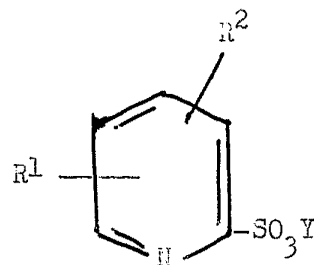
15

o g) un compuesto de la fórmula general



se condensa con un compuesto de la fórmula general VII en un disolvente inerte a temperatura aumentada o h) un compuesto de la fórmula general

25



30 en la que Y significa un átomo de nitrógeno o un metal alcalino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

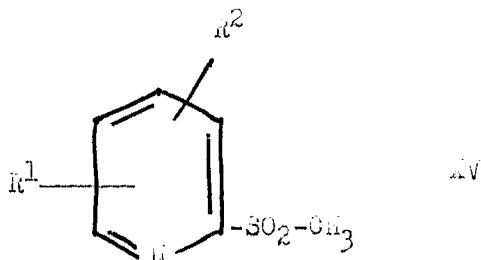
316911

316,911



general VII en presencia de un catalizador, preferiblemente en presencia de un disolvente, a temperatura aumentada, o i) un compuesto de la fórmula general

5



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general VII a temperatura aumentada y luego, eventualmente, los compuestos obtenidos se acilan en el átomo de nitrógeno central y/o eventualmente se siguen haciendo reaccionar uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁴.

3.- Un procedimiento según el punto 1 y 2, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sales.

4.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de valor terapéutico.

tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 OCT. 1955

P.N.

Alfonso de Elizalde
Por Poder

I.O.

M. Ok