

358,382

PATENTE DE INVENCION

22.191.



Memoria Descriptiva

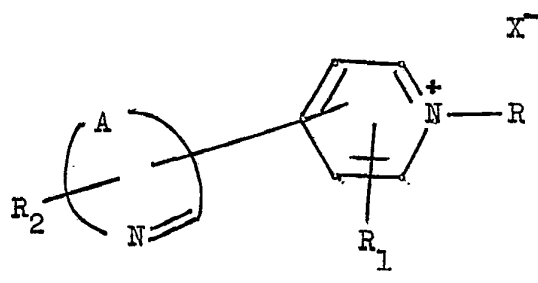
sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de piridinio".

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE A 61
SUBCLASE K

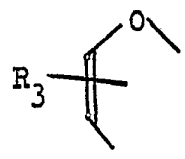
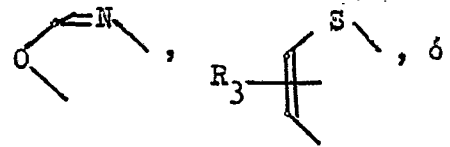
Solicitante AMERICAN CYANAMID COMPANY,
entidad norteamericana, residente en
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de
New Jersey, EE. UU. de A.

La presente invención se relaciona con
nuevos compuestos:



en la que R es alquilo inferior, alqueno inferior aralqueno (inferior), cicloalquil alquilo (inferior) o alcoilo inferior alquilo (inferior); R₁ es hidrógeno o alquilo inferior; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo; A es

5.



; R₃ es hidrógeno o alquilo inferior; y

X es un anión farmacéuticamente aceptable tal como cloruro, bromuro, ioduro o similares.

10.

En general, los componentes activos son sólidos cristalinos, solubles en agua.

15.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por reacción de una tiazolilpiridina, oxazolilpiridina o (1,2,4-oxadiazolil)piridina con un alquilo inferior, alqueno inferior, o haluro de alqueno (inferior), cicloalquil alquilo (inferior), o alcoilo inferior alquilo (inferior) a una temperatura de 0 a 200°C con o sin disolvente, tal como un al-



cohol, durante un período de tiempo desde 1 minuto hasta 24 horas en un recipiente abierto o bomba cerrada. El tiempo necesario para completar la reacción depende de la temperatura y otras condiciones de la reacción.

5. Los compuestos de la presente invención muestran actividad hipoglicémica que indica que son útiles como medicamentos en la reducción de los niveles de azúcar en la sangre. Cuando los compuestos son administrados oralmente a ratones normales, se observa
10. una reducción de los niveles de azúcar en la sangre. Se administran los compuestos de la presente invención mediante alimentación forzada como soluciones salinas o suspensiones acuosas de carboximetilcelulosa a ratones CF-1 (Carworth Farms, 18-25 gramos, 4-6
15. animales). Los animales testigo reciben un volumen equivalente de vehículo. Después de la dosificación se mantiene a los animales sin alimento. Se determina la glucosa en la sangre con muestras de 0,05 ml de sangre mediante el método de Hoffman (J. Biol. Chem., 120,
20. 51 (1937)) adaptado para el Technicon AutoAnalyzer^R y se expresa como cambio porcentual con respecto a los valores de pre-dosis. Los datos están indicados en la Tabla que se da más adelante. Estos resultados muestran que los compuestos de la presente invención son útiles
25. para reducir las concentraciones de glucosa en la sangre de animales de sangre caliente.

30. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para reducir los niveles de azúcar en la sangre en animales de sangre caliente a una dosis desde 0,1 mg. hasta 0,1 g. por kilogramo de peso

16 EN 1970

del cuerpo.

T A B L A I

Disminución de glucosa en la sangre en ratones normales después de administración oral de sales de 1,2,4-oxadiazolipiridinio, de sales de tiazolipiridinio y sales de oxazolipiridinio.

<u>C o m p u e s t o s</u>	<u>Dosis mmoles/ Kg</u>	<u>Hr. des pués de dosifica ción</u>	<u>% de dismi- nución de glucosa en la sangre</u>
Cloruro de 1-metil-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridinio	1,6	6	35 ± 5
Cloruro de 1-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,2	6	71 ± 8
Ioduro de 1-etil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	5	48 ± 5
Cloruro de 1-amil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	41 ± 11
Cloruro de 1-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	0,5	5	12 ± 3
Cloruro de 1-(2-etoxietil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	27 ± 4
Perclorato de 1-metil-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	5	93 ± 1
Cloruro de 1-metil-4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	87 ± 3
Cloruro de 1-metil-4-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	60 ± 11
Ioduro de 1,3-dimetil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	82 ± 3
Cloruro de 1-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridinio	3,0	5	44 ± 5
Cloruro de 1-metil-4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridinio	3,0	3	29 ± 4



Compuestos	Dosis mmoles/ Kg	Hr. des pués de dosifi- cación	% de dismi- nución de glucosa en la sangre
Ioduro de 1-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	5	38 ± 6
Ioduro de 1-metil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio	3,0	3	50 ± 12
Cloruro de 1-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	0,8	4	90 ± 2
Ioduro de 1-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	0,8	6	68 ± 16
Bromuro de 1-etil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	1,5	3	84 ± 2
Bromuro de 1-n-propil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	1,5	5	71 ± 7
Cloruro de 1-alil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	1,5	3	70 ± 18
Cloruro de 1-cianmil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	0,5	5	22 ± 6
Bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	1,5	3	49 ± 16
Cloruro de 1-(2-etoxietil)-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio	1,5	3	84 ± 5
Ioduro de 1-metil-4-(5-metil-2-tiazolil)piridinio	0,5	5	69 ± 4
Cloruro de 1-metil-4-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piridinio	1,0	5	70 ± 12
Cloruro de 1-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,6	4	64 ± 12
Bromuro de 1-etil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,5	3	37 ± 8
Bromuro de 1-n-propil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,0	3	49 ± 9
Cloruro de 1-alil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,0	5	37 ± 3



Compuestos

	Dosis m moles/ Kg	Hr. des pués de dosifi- cación	% de dismi- nución de glucosa en la sangre
Cloruro de 1-(2-metilalil)-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,5	3	31 ± 5
Cloruro de 1-cinamil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,0	5	46 ± 2
Bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,5	3	34 ± 5
Cloruro de 1-(2-etoxietil)-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio	1,5	3	53 ± 11
Ioduro de 1-metil-4-(2-ciclopropil-4-tiazolil)piridinio	1,0	3	64 ± 18
Ioduro de 1-metil-4-(2-metil-5-tiazolil)piridinio	1,0	5	33 ± 5
Cloruro de 1-metil-4-(2-oxazolil)piridinio	3,0	3	65 ± 13
Ioduro de 1-metil-4-(5-metil-2-oxazolil)piridinio	3,0	3	83 ± 4
Ioduro de 1-metil-4-(2-metil-5-oxazolil)piridinio	3,0	5	47 ± 7
Bromuro de 1-etil-4-(2-oxazolil)piridinio	3,0	5	61 ± 7
Cloruro de 1-alil-4-(2-oxazolil)piridinio	3,0	5	48 ± 7
Bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(2-oxazolil)piridinio	3,0	5	72 ± 8
Cloruro de 1-cinamil-4-(2-oxazolil)piridinio	3,0	3	90 ± 2



Los resultados precedentes muestran que los componentes activos de la presente invención son útiles para reducir las concentraciones de glucosa en la sangre en animales de sangre caliente:

5. Algunos de los compuestos de la presente invención manifiestan la capacidad de proteger a los ratones contra convulsiones inducidas por estricnina. Por consiguiente, cuando se los ensaya mediante el método de H.M. Hanson y C.A. Stone ("Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation", Vol. I, J. H. Nodine y P.E. Siegler, Ed., Yearbook Medical Publishers Inc., Chicago, III., 1964, p. 317),
10. la 4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina protege contra contracciones por estricnina a una dosis de 5 mg/kg., y la 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-
15. 5-il)piridina protege a una dosis de 30 mg/kg. Estos datos demuestran que los compuestos son útiles en animales de sangre caliente como relajantes musculares, agentes contra la ansiedad y agentes antiepilépticos.
20. Los compuestos activos de la presente invención pueden utilizarse con vehículos farmacéuticamente aceptables en composiciones tales como tabletas, en que se mezcla el ingrediente activo principal con
25. ingredientes convencionales para la formación de tabletas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, gomas y materiales fraccionalmente similares, tales como diluyentes o vehículos farmacéuticos. Se puede laminar las tabletas o píldo-
- 30.



- ras o formularlas de otra manera, para proveer una forma de dosis que proporciona la ventaja de acción prolongada o retardada o acción sucesiva predeterminada de la medicación incluida. Por ejemplo, la tableta
5. o píldora puede comprender un componente de dosis interno y un componente de dosis externo, aceptando este último la forma de una envoltura sobre el primero. Se puede separar los dos componentes mediante una capa entérica que sirve para resistir desintegración en
10. el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que retarde su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para esta capa o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una cantidad de ácidos polímeros o mezclas
15. de ácidos polímeros con materiales tales como laca, laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares. Un recubrimiento entérico particularmente ventajoso comprende un copolímero de ácido estiren maléico juntamente con materiales conocidos que contribuyen
20. a las propiedades entéricas del recubrimiento. Bajo la expresión forma de dosis debe entenderse aquí unidades físicamente discretas, apropiadas como dosis unitarias para animales de sangre caliente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, portador o vehículo farmacéuticos deseados. Ejemplos de
25. formas apropiadas para dosis oral de acuerdo con la presente invención son tabletas, cápsulas, píldoras, papeles de polvo, gránulos, obleas, sellos, cuchari-
- 30.



tas de té, goteros, ampollas, frascos, múltiples segregados de cualesquiera de las fórmulas precedentes y otras según se describe así.

5. Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de una cantidad representativa de los compuestos.

EJEMPLO 1 -

Preparación de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina

10. Durante 6 horas se somete a reflujo una mezcla de 10 g de tioisonicotinamida y 10,8 g. de cloroacetona en 50 ml. de etanol. Se concentra la mezcla de reacción en 50 ml de etanol. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se disuelve el residuo en agua. La solución acuosa se alcaliniza
15. con solución de hidróxido de sodio y se le extrae en éter. Se secan los extractos etéreos y se les concentra hasta un residuo aceitoso que, por destilación a
20. 120-125°C/2,5 mm. proporciona un aceite. El aceite solidifica por reposo y se le recristaliza en hexano para obtener cristales incoloros; punto de fusión 72-73°C.

EJEMPLO 2 -

Preparación de 4-(5-metil-2-tiazolil)piridina.

25. Se calienta una mezcla de 2 g de α -isonicotinamidoacetona y 3 g de pentasulfuro de fósforo en un baño de aceite a 110-140°C. hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se calienta la masa sólida con exceso de solución de hidróxido de potasio 1N y, la mezcla resultante se extrae con cloroformo. Se seca
30. la solución cloroformica y se le concentra para obtener un sólido de color canela. La sublimación a 65°C/



0,05 mm provee cristales amarillos, punto de fusión 88°C-190°C.

EJEMPLO 3 -

Preparación de 4-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piridina

5. Durante 6 horas se somete a reflujo una mezcla de 5 g de tioisonicotinamida y 8,8 g de 3-bromo-2-butanona en 50 ml de etanol. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y el residuo se agrega agua y solución de hidróxido de sodio. La solución alcalina se extrae con cloroformo. Se secan los extractos cloroformicos y se les concentra para obtener un sólido de color castaño. La sublimación a 70-80°C/0,1 mm proporciona cristales incoloros que, después de recristalización en agua, funden a 100,5-101,5°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4 -

Preparación de 4-(2-Metil-4-tiazolil)piridina.

20. Durante media hora se somete a reflujo una mezcla de 2,3 g de tioacetamida y 4,2 g de bromhidrato de 4-bromoacetilpiridina en 350 ml de metanol. Se concentra la mezcla de reacción para obtener un residuo sólido al cual se agrega agua y solución de hidróxido de sodio. La solución alcalina acuosa se extrae con cloroformo. Se secan los extractos cloroformicos y se les concentra. Se recristaliza el residuo en ciclohexano para obtener cristales de color amarillo claro, punto de fusión 69-72,5°C.
- 25.

EJEMPLO 5 -

Preparación de 4-(2-ciclopropil-4-triazolil)piridina

30. Durante 1 hora se somete a reflujo una



-11-

- mezcla de 3 g de ciclopropanotiocarboxamida y 4,2 g de bromhidrato de 4-bromoacetilpiridina en 250 ml de metanol. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener un sólido amarillo.
5. Al residuo sólido se agrega agua y solución de hidróxido de sodio y la solución alcalina resultante se extrae con cloroformo. Se seca los extractos clorofórmicos y se les concentra para obtener un aceite de color ámbar. La evaporación por destilación a
10. 90-100°C/0,1 mm proporciona el producto en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 6 -

Preparación de 4-(2-metil-5-tiazolil)piridina

- Se calienta una mezcla de 1,5 g de 4-acetilaminoacetilpiridina y 2,3 g de pentasulfuro de fósforo en un baño de aceite a 110-140°C hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se calienta la masa sólida con un exceso de solución de hidróxido de potasio 1N y la mezcla resultante se extrae con cloroformo. Se
15. seca la solución clorofórmica y se le concentra hasta un aceite de color ámbar. Se sublima el material a
20. 70°C/0,05 mm para proveer cristales incoloros, punto de fusión 30°C.

EJEMPLO 7 -

25. Preparación de 3-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridina.

Se prepara el compuesto mediante la reacción de 3-metil-tioisonicotinamida y cloroacetona mediante el método descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 8 -

30. Preparación de 4-(2-oxazolil)piridina

16 ENERO

-12-

- Se calienta a 150°C, durante 20 min., una solución de 4,3 g de N-(2,2-dietoxietil) isonicotinamida, 22 ml de ácido sulfúrico concentrado y 0,5 g de pentóxido de fósforo y luego se le vierte sobre 300 ml de hielo. La solución se alcaliniza con hidróxido de sodio y se le extrae con cloroformo. La solución cloroformica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se le concentra hasta un sólido de color canela. La recristalización en hexano provee agujas incoloras, punto de fusión 102-103°C.

EJEMPLO - 9 -

Preparación de 4-(5-metil-2-oxazolil)piridina

- Durante 1,5 hr. se somete a reflujo una solución de 3,6 g de α -isonicotinamidoacetona y 4,4 ml. de ácido fosfórico a 85% en 50 ml. de anhídrido acético. Se enfría la mezcla de reacción y se decanta el disolvente en exceso quedando un residuo aceitoso. El residuo aceitoso se trata con solución diluida de hidróxido de sodio para obtener un sólido blanco. La recristalización en agua proporciona cristales incoloros, punto de fusión 98,5-99,5°C.

EJEMPLO 10 -

Preparación de 4-(2-metil-5-oxazolil)piridina

- Se trata una solución de 1,8 g. de 4-(acetilaminoacetil)piridina en 27 ml. de anhídrido acético con 2,2 ml de ácido fosfórico al 85%. Se calienta la solución a reflujo durante 1 hr. y luego se le enfría. Se decanta el líquido sobrenadante y al residuo alquitranado se le trata con solución de hidróxido de sodio 1N. La solución alcalina acuosa se extrae con cloroformo.



mo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para obtener un sólido blan-
cuzco. La sublimación del sólido crudo a 85-90°C/12 mm.
proporciona agujas incoloras, punto de fusión 79-80,5°C.

5. EJEMPLO 11 -

10. Durante 2 $\frac{1}{2}$ horas se calienta bajo reflujo una mezcla de 1,4 g. de isonicotinamidoxima, 10 ml de ortoformiato de trietilo y una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se diluye la solución con agua, se acidifica con ácido sulfúrico y se lava con éter. La solución acuosa se alcaliniza con hidróxido de sodio. Se recoge el sólido que se separa, se le lava con agua y se le recristaliza en agua para obtener cristales incoloros, punto de fusión 147-148°C.

15. EJEMPLO 12 -

Preparación de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina

20. Durante 2 horas se calienta, sobre un baño de vapor, una mezcla de 27 g de isonicotinamidoxima y 50 ml. de anhídrido acético y luego se calienta bajo reflujo durante 3 hr. Se destila el disolvente y se diluye con agua el residuo líquido oscuro. Se recoge los cristales que se forman, se les lava con agua y se les recristaliza en etanol para obtener cristales incoloros, punto de fusión 92-93°C.

25. EJEMPLO 13 -

Preparación de 4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-2-il)piridina

30. Durante 2 hr. se calienta, sobre un baño de vapor, una mezcla de 27 g. de isonicotinamidoxima y 60 ml de anhídrido propiónico y luego se la calienta a 145°C durante 4 hr. Se destila el disolvente y se di-

16

luye con agua el residuo líquido oscuro. Se recoge los cristales que se forman, se les lava con agua y se les recristaliza en éter de petróleo para obtener cristales incoloros; punto de fusión 42-44°C.

5. EJEMPLO 14 -

Preparación de 4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridina

10. Durante 2 hr. se calienta a 170°C una mezcla de 5,4 g de isonicotinamidoxima y 19 g. de anhídrido ciclopropanocarboxílico. Se diluye la mezcla con cloroformo y se le lava con agua y carbonato de sodio acuoso. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra hasta sequedad. Se recristaliza el sólido obtenido en metanol-agua para obtener cristales de color canela, punto de fusión 78-82°C.

EJEMPLO 15 -

Preparación de 4-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridina.

20. Durante 3 hr. se calienta a 200°C una mezcla de 11 g de isonicotinamidoxima y 20 ml de anhídrido ciclobutanocarboxílico. La mezcla de reacción se diluye con éter y se lava con agua y carbonato de sodio acuoso. La solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se destila el disolvente para obtener un líquido de color castaño. Se destila este líquido a 0,07 mm. para obtener el producto en forma de un líquido viscoso, incoloro, punto de ebullición 105-108°C.

EJEMPLO 16 -

30. Preparación de 4-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-



piridina

5. Se agita una mezcla de 13,7 g de isonicotinamidoxima y 22 g. de anhídrido crotonico en 100 ml. de xileno y se calienta bajo reflujo durante 3 hr. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado hasta sequedad, con lo que se obtiene un sólido castaño. Se recristaliza este sólido en benceno-hexano para obtener cristales de color canela; punto de fusión 84-86°C.

EJEMPLO 17 -

10. Preparación de 3-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridina

15. Durante 3 hr. se calienta bajo reflujo una muestra de 1,0 g. de 3-metil-isonicotinamidoxima y 35 ml de anhídrido acético. Se concentra la solución bajo presión reducida para obtener un líquido de color castaño.

EJEMPLO 18 -

Preparación de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina

20. Durante 4 hr. se calienta bajo reflujo una mezcla agitada de 4,6 g. de anhídrido isonicotínico y 1,5 g. de acetamidoxima en 100 ml de xileno. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado para obtener un residuo cristalino. Se recristalizan estos cristales en hexano para obtener cristales blancos; punto de fusión 88-89°C.

25. EJEMPLO 19 -

Preparación de 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridina

30. Durante 90 min. se calienta a 170°C una mezcla de 4,6 g de anhídrido isonicotínico y 2,0 g de ciclopropilacetamidoxima. Se lava la mezcla de reacción

16 EN 1948

-16-

con solución acuosa de carbonato de sodio. Se recoge el sólido no disuelto y se le recristaliza en hexano para obtener cristales de color crema; punto de fusión 92-93°C.

5.

EJEMPLO 20 -

Preparación de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina

Durante 3 hr. se calienta a reflujo una mezcla de 13,7 g de nicotinamidoxima y 50 ml. de anhídrido acético. Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un sólido de color castaño. Se lava el sólido con agua para obtener cristales de color canela, punto de fusión 107-111°C.

10.

EJEMPLO 21 -

Preparación de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina

15.

Durante 2 hr. se calienta bajo reflujo una mezcla de 13,7 g de picolinamidoxima y 50 ml. de anhídrido acético, se diluye con agua y se concentra bajo presión reducida hasta un líquido de color negro. Se disuelve este líquido en cloroformo y la solución cloroformica se lava con solución acuosa de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida hasta un sólido de color castaño. La recristalización en alcohol isopropílico proporciona cristales de color anaranjado claro, punto de fusión 89-90°C.

20.

25.

EJEMPLO 22 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio

Durante 18 hr. se calienta a 120°C, en una bomba, una mezcla de 10,5 g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar

30.



el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales de color amarillo, punto de fusión 242-244°C. (desc.)

EJEMPLO 23 -

5. Preparación de ioduro de 1-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)-piridinio

10. Durante 3 hr. se calienta a reflujo una solución de 3,9g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina, 4 ml. de yoduro de metilo y 35 ml. de metanol. Se enfría la solución y se recoge el sólido que se separa y se le recristaliza en alcohol isopropílico-agua para obtener cristales amarillos, punto de fusión 218°C., desc.

EJEMPLO 24 -

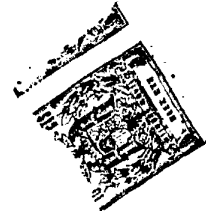
15. Preparación de bromuro de 1-etil-4-(4-metil-2-tiazolil)-piridinio

20. Se calienta a 120°C, en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 5,2 g. de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 5 ml. de bromuro de etilo. Se separa el bromuro de etilo en exceso y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales de color amarillo claro, punto de fusión 197,5-198°C., descomp.

EJEMPLO 25 -

25. Preparación de bromuro de 1-n-propil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio.

30. Durante 18 hr. se somete a reflujo una solución de 5,2 g. de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 5 ml. de 1-bromopropano en 50 ml. de alcohol n-propílico. Se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales de color amarillo claro, punto de fusión 199-201°C.



desco.

EJEMPLO 26 -

Preparación de cloruro de 1-(4-(4-metil-2-tiazolil)-
piridinio

5. Se calienta en una bomba, durante 18 hr., a 120°C una mezcla de 5,2 g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 5 ml. de 3-cloropropeno. Se separa el 3-cloropropeno en exceso y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales de color amarillo claro, punto de fusión 189-190°C, desc.

EJEMPLO 27 -

Preparación de cloruro de 1-cinamil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio.

15. Se calienta sobre un baño de vapor, durante 7 hr., una mezcla de 5,2 g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 10 ml de cloruro de cinamilo. Se disuelve el residuo aceitoso en una mezcla de cloroformo y etanol. Se seca la solución, se le decolora y se concentra bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo que cristaliza lentamente. Al sólido crudo se le recristaliza en acetonitrilo para obtener cristales amarillos, punto de fusión 121-122,5°C.

EJEMPLO 28 -

Preparación de bromuro de 1-ciclopropil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio.

25. Durante 15 minutos se somete a reflujo una mezcla de 5,2 g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 10 ml. de bromuro de ciclopropilmetilo. El residuo sólido se recristaliza en acetonitrilo para obtener agujas de color amarillo claro, punto de fusión 223-224°C.



EJEMPLO 29 -

Preparación de cloruro 1-(2-etoxietil)-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio.

5. Se calienta a 90°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 5,2 g de 4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y 5 ml. de éter 2-cloroetil etílico. Se evapora el exceso de éter 2-cloroetil etílico y se recristaliza el residuo sólido en acetonitrilo-éter para obtener cristales amarillos. La recristalización en acetona proporciona agujas de color amarillo claro, punto de fusión 89-92°C.

EJEMPLO 30 -

Preparación de ioduro de 1-metil-4-(5-metil-2-tiazolil)piridinio.

15. Durante una hora se calienta a reflujo una solución de 1,2 g de 4-(5-metil-2-tiazolil)piridina y 5 ml. de yoduro de metilo en 30 ml. de etanol. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se recristaliza el residuo crudo en etanol-éter para obtener agujas amarillas, punto de fusión 238-239°C. desc.

EJEMPLO 31 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piridinio.

25. Se calienta a 120°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 2,9 g de 4-(4,5-dimetil-2-tiazolil)piridinio y 5 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo sólido en acetonitrilo para obtener cristales amarillos, punto de fusión 225-226°C, desc.

10 ENE 1970

-20-

EJEMPLO 32 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-piridinio

5. Se calienta a 120°C en una bomba, durante 18 horas una mezcla de 2,6 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)-piridina y 5 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se recristaliza el residuo en etanol-éter para obtener cristales de color canela, punto de fusión 228-231°C, desc.

10. EJEMPLO 33 -

Preparación de bromuro de 1-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-piridinio

15. Se calienta a 110°C durante 18 horas una mezcla de 2,6 g. de 4-(2-metil-4-tiazolil)piridina y 5 ml. de bromuro de etilo. Se deja evaporar el exceso de bromuro de etilo y se recristaliza el residuo, en acetonitrilo para obtener cristales de color canela, punto de fusión 201-202°C, desc.

EJEMPLO 34 -

20. Preparación de bromuro de 1-n-propil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio.

25. Se calienta a 110°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 2,6 g. de 4-(2-metil-4-tiazolil)-piridina y 5 ml. de 1-bromopropano. El residuo semi-sólido se disuelve en acetonitrilo. Se agrega éter a la solución de acetonitrilo para obtener un sólido pegajoso que se recristaliza en acetona para obtener cristales de color canela, punto de fusión 121-123°C.



EJEMPLO 35 -

Preparación de cloruro de 1-alil-4-(2-metil-4-tiazolil)-piridinio

5. Se calienta a 120°C en una bomba, durante 15 horas, una mezcla de 2,6 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)-piridina y 5 ml. de 3-cloropropeno. Se separa bajo presión reducida el exceso de 3-cloropropeno y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para producir cristales de color amarillo claro, punto de fusión 165-167°C, desc.
- 10.

EJEMPLO 36 -

Preparación de cloruro de 1-(2-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio.

15. Se calienta a 110°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 2,6 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)-piridina y 5 ml. de 3-cloro-2-metilpropeno. Se recristaliza el residuo sólido en acetonitrilo para obtener un sólido de color canela, punto de fusión 185-186°C.

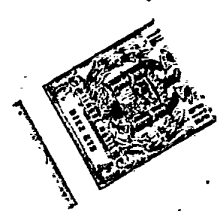
EJEMPLO 37 -

20. Preparación de cloruro de 1-cinamil-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio.

25. Se calienta a 120-130°C durante 3 horas una mezcla de 2,1 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)piridina y 5 ml. de cloruro de cinamilo. Al residuo aceitoso crudo se le tritura con acetona para obtener un sólido. La recristalización del sólido en acetonitrilo proporciona cristales de color canela, punto de fusión 144-146°C.

EJEMPLO 38 -

30. Preparación de 1-ciclopropilmetil-4-(2-metil-4-tiazolil)-



piridinio

5. Se somete a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 2,1 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)piridina y 5 ml. de bromuro de ciclopropilmetilo. La masa sólida se disuelve en acetonitrilo proporciona cristales de color amarillo claro, punto de fusión 189-191°C, desc.

EJEMPLO 39 -

10. Preparación de cloruro de 1-(2-etoxietil)-4-(2-metil-4-tiazolil)piridinio.

15. Se calienta a 110°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 2,6 g de 4-(2-metil-4-tiazolil)piridina y 5 ml. de éter 2-cloroetilico. El residuo sólido de color oscuro se lava con acetona fría y luego se le recristaliza en acetona para obtener cristales de color amarillo claro, punto de fusión 79,5-80°C.

EJEMPLO 40 -

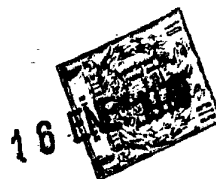
20. Preparación de yoduro de 1-metil-4-(2-ciclopropil-4-tiazolil)piridinio.

25. Se somete a reflujo durante 1,5 horas una mezcla de 4,5 g de 4-(2-ciclopropil-4-tiazolil)piridina y 10 ml. de yoduro de metilo en 50 ml. de etanol. Se concentra la mezcla de reacción a pequeño volumen y se recoge el residuo sólido. La recristalización en acetonitrilo proporciona cristales amarillos, punto de fusión 233-234°C, desc.

EJEMPLO 41 -

30. Preparación de yoduro de 1-metil-4-(2-metil-5-tiazolil)piridinio

- Se calienta a reflujo durante 1 hora, una



5. solución de 1,8 g de 4-(2-metil-5-tiazolil)piridina y 5 ml de yoduro de metilo en 30 ml. de etanol. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el producto crudo se recristaliza en etanol éter para obtener cristales amarillos, punto de fusión 253-255°C, desc.

EJEMPLO 42 -

Preparación de cloruro de 1,3-dimetil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridinio

10. Se prepara el compuesto a partir de 3-metil-4-(4-metil-2-tiazolil)piridina y cloruro de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 12.

EJEMPLO 43 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(2-oxazolil)piridinio

15. Se calienta a un 1°C en una bomba, durante 4 horas, una mezcla de 2,1 g. de 4-(2-oxazolil)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se expulsa el exceso de cloruro de metilo y el residuo sólido se recristaliza en alcohol isopropílico para obtener cristales de color canela, punto de fusión 244°C., desc.

20. EJEMPLO 44 -

Preparación de yoduro de 1-metil-4-(5-metil-2-oxazolil)piridinio.

25. Se somete a reflujo durante una hora una solución de 1 g de 4-(5-metil-2-oxazolil)piridina y 5 ml. de yoduro de metilo en 20 ml de etanol, se le enfría y se filtra para separar el producto en forma de un sólido cristalino amarillo. La recristalización en etanol-éter proporciona cristales amarillos, punto de fusión 212,5-214°C., desc.



EJEMPLO 45 -

Preparación de yoduro de 1-metil-4-(2-metil-5-oxazolil)piridinio

5. Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 0,7 g de 4-(2-metil-5-oxazolil)piridina y 3 ml. de yoduro de metilo en 20 ml. de etanol. Se enfría la mezcla de reacción y se recoge el producto sólido crudo y se lava con éter. La recristalización en etanol-éter proporciona cristales amarillos, punto de fusión 234-235°C, desc.
- 10.

EJEMPLO 46 -

Preparación de bromuro de 1-etil-4-(2-oxazolil)piridinio

15. En una bomba, durante 4 horas, se calienta a 110°C una mezcla de 2 g de 4-(2-oxazolil)piridina y 5 ml. de bromuro de etilo. Se deja evaporar el exceso de bromuro de etilo y se recristaliza el residuo en etanol-éter para obtener cristales blancuzcos, punto de fusión 202-203°C, desc.

EJEMPLO 47 -

20. Preparación de cloruro de 1-alil-4-(2-oxazolil)piridinio

25. Se calienta a 100°C, en una bomba, durante 4 horas, una mezcla de 2 g de 4-(2-oxazolil)piridina y 5 ml de 3-cloropropeno. Se destila el exceso de 3-cloropropeno y se recristaliza el residuo en etanol-éter para obtener cristales de color canela, punto de fusión 202-203°C., desc.

EJEMPLO 48 -

Preparación de bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(2-oxazolil)piridinio

30. Durante 15 minutos se calienta bajo reflujo



5. una mezcla de 2 g. de 4-(2-oxazolil)piridina y 5 ml de bromuro de ciclopropilmetilo. Se recoge el producto sólido crudo y se le recristaliza en acetonitrilo-éter para obtener cristales blancuzcos, punto de fusión 213-215°C., desc.

EJEMPLO 49 -

Preparación de cloruro de 1-cinamil-4-(2-oxazolil)-piridinio.

10. Durante 1,5 horas se calienta a 110°C una mezcla de 2 g de 4-(2-oxazolil)piridina y 7 ml. de cloruro de cinamilo. A la mezcla cruda se la lava con acetonitrilo y al sólido cristalino resultante se le recristaliza en acetonitrilo para obtener cristales de color canela, punto de fusión 126-128°C.

15. EJEMPLO 50 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio

20. Se calienta a 130°C en una bomba, durante 18 horas, una mezcla de 2,0 g de 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar el exceso de cloruro de metilo y al residuo incoloro se le recristaliza en alcohol isopropílico para obtener cristales incoloros, punto de fusión 206°C., desc.

EJEMPLO 51 -

25. Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

30. En una bomba durante 18 horas se calienta a 120°C. una mezcla de 4,5 g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar el exceso de cloruro de metilo y el re-



siduo sólido se recristaliza en alcohol isopropílico-éter para obtener cristales incoloros, punto de fusión 142-143°C.

EJEMPLO 52 -

- 5. Preparación de yoduro de 1-etil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

Durante 30 minutos, se calienta bajo reflujo una mezcla de 3,2 g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 20 ml. de yoduro de etilo. Se destila el exceso de yoduro de etilo y se recristaliza el residuo sólido en alcohol isopropílico-hexano para obtener cristales amarillos, punto de fusión 140-142°C.

10.

EJEMPLO 53 -

- 15. Preparación de cloruro de 1-alil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

Se calienta a 100°C en una bomba, durante 20 horas una mezcla de 2 g. de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de alilo. Se destila el exceso de cloruro de alilo y se recristaliza el residuo sólido en alcohol isopropílico-hexano para obtener cristales de color canela, punto de fusión 188-190°C.

20.

EJEMPLO 54 -

- 25. Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

Se calienta, en una bomba a 90°C, durante 20 horas, una mezcla de 3,2 g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metililo. Se destila el exceso de cloruro de metililo y se recristaliza el residuo sólido en alcohol isopropílico-

30.

10 Oct 1970

hexano para obtener un sólido blancuzco punto de fusión 175-177°C.

EJEMPLO 55 -

Preparación de cloruro 1-cinamil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

5.

Durante 45 minutos, se calienta a 80°C una mezcla de 3,2-g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 6,0 g de 3-(cloropropenil)-benceno. Se recristaliza la mezcla de reacción en alcohol isopropílico-éter para obtener cristales de color pajizo, punto de fusión 162-165°C.

10.

EJEMPLO 56 -

Preparación de bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio

15.

Durante 30 minutos se calienta a 130°C una mezcla de 3,2 g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml de bromuro de ciclopropilmetilo. Se destila el bromuro de ciclopropilmetilo y se recristaliza el residuo sólido en alcohol isopropílico para obtener cristales blancuzcos, punto de fusión 223-225°C.

20.

EJEMPLO 57 -

Preparación de cloruro de 1-(2-etoxietil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

25.

Se calienta en una bomba a 130°C durante 20 horas, una mezcla de 5,0 g de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 15 ml de éter 2-cloroetilico. Se evapora el exceso de éter 2-cloroetilico y al residuo de color negro se le recristaliza en alcohol isopropílico-éter para obtener cristales blancuzcos,

30.



punto de fusión 187-188°C.

EJEMPLO 58 -

Preparación de perclorato de 1-metil-4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

5. Se calienta en una bomba a 95°C durante 18 horas una mezcla de 3,0 g de 4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo. Al residuo se agrega 3 g. de ácido perclórico al 70% y 80 ml. de alcohol isopropílico. El sólido precipitado se recristaliza en etanol para obtener cristales de color canela, punto de fusión 128-129°C.

EJEMPLO 59 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

15. Se calienta durante 20 horas en una bomba, a 90°C., una mezcla de 3,0 g de 4-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se deja evaporar el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales blancuzcos, punto de fusión 212-214°C.

EJEMPLO 60 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

25. Durante 20 horas se calienta en una bomba a 85°C una mezcla de 3,0 g. de 4-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo y el residuo sólido se recristaliza con acetonitrilo para dar agujas blancas con un punto de fusión de 200-203°C.

30.



EJEMPLO 61 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-propenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

5. Se calienta en una bomba a 90°C durante 20 horas una mezcla de 4,0 g de 4-(5-propenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml de cloruro de metilo. Se evapora el cloruro de metilo y se recristaliza el residuo en alcohol isopropílico-hexano, para obtener cristales de color canela, punto de fusión 215-218°C.

10. EJEMPLO 62 -

Preparación de yoduro de 1,3-dimetil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

15. Se calienta bajo reflujo durante 4 horas una solución de 1,0 g de 3-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 10 ml. de yoduro de metilo en 20 ml de metanol. Se concentra la solución a presión reducida hasta sequedad y se recristaliza el sólido obtenido en alcohol isopropílico para obtener cristales amarillos, punto de fusión 122-124°C.

20. EJEMPLO 63 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridinio.

25. Durante 20 horas se calienta en una bomba a 90°C una mezcla de 4,0 g de 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina y 10 ml. de cloruro de metilo. Se evapora el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo sólido en alcohol isopropílico-hexano para obtener cristales de color crema, punto de fusión 173-175°C.

16 ENE. 1971

EJEMPLO 64 -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridinio.

5. Se calienta durante 20 horas en una bomba, a 90°C, una mezcla de 4,0 g de 4-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina y 10 ml de cloruro de metilo. Se evapora el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener cristales blancos.

10. EJEMPLO 65 -

Preparación de yoduro 1-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

15. Se calienta bajo reflujo durante 2 hr. una solución de 85 g de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 25 ml de yoduro de metilo en 75 ml de etanol. Se concentra la solución a presión reducida hasta sequedad y el sólido obtenido se recristaliza en metanol para obtener cristales amarillos, punto de fusión 205-206°C.

20. EJEMPLO 66 -

Preparación de yoduro de 1-metil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridinio.

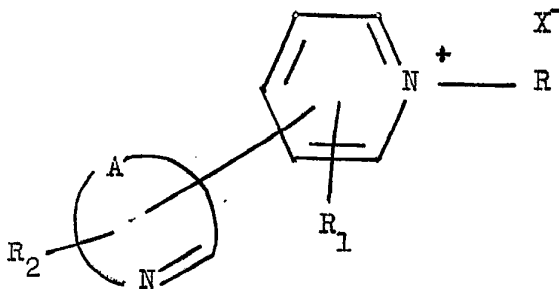
25. Se calienta bajo reflujo durante 3 hr. una solución de 5,5 g de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina y 25 ml. de yoduro de metilo en 75 ml. de etanol. Se concentra la solución bajo presión reducida hasta un sólido al cual se recristaliza en alcohol isopropílico para obtener sales de color canela, punto de fusión 158-160°C, desc.

16 1967

N O T A

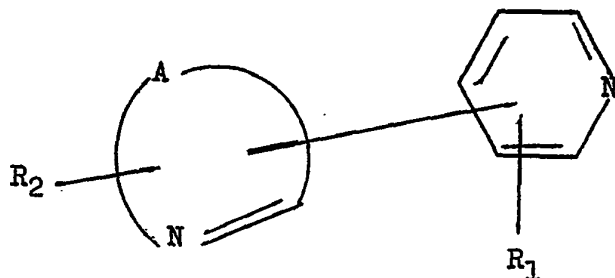
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica números 669.705 de 22 de septiembre de 1.967; 676.706 de 20 de octubre de 1967 y 690.382 de 14 de diciembre de 1967 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIDINIO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de piridinio de fórmula general



20. caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula

16 ENE 1970



5. en la que A, R y R₂ están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto de fórmula RX en que R y X están de acuerdo con lo definido más arriba, a una temperatura comprendida entre 0°C y 200°C aproximadamente durante un período de tiempo de 1 minuto a 24 horas aproximadamente y recuperar el producto así formado.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de piridinio; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ENE. 1970
AMERICAN CYANAMID COMPANY.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY
a. p. Firmados F. Hernández Ruiz