



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH 23732 - SPAIN.

40 1347

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIREIDINA

Solicitante IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

Int. Cl.ª: <u>C07D 41/06</u>

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piridina que poseen valiosas propiedades antibacterianas y algunos de los cuales son útiles en la higiene dental para inhibir la formación de placas dentales.

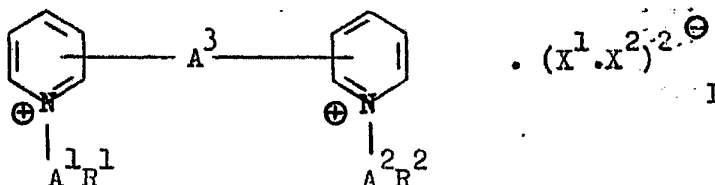
401347



- 2 -

Este invento también incluye las composiciones no farmacéuticas que contienen a dichos novedosos compuestos de piridina.

Conforme al invento se obtienen derivados de piridina de la fórmula



en la cual R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o distintos son individualmente uno de los radicales alquilo, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcanoiloxialquilo, o ariloxialquilo de por lo menos 6 y no más de 14 átomos de carbono, un radical fenilo o naftilo que contiene entre 0 y 3 átomos de carbono, o un radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono que se encuentra sustituido por un radical fenilo o naftilo que en sí está sustituido por entre 0 y 3 átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; A^1 y A^2 , que pueden ser iguales o distintos, son individualmente una ligadura directa o un grupo ligante de la fórmula $-\text{CH}_2\text{CO.NH}-$ en la cual el radical metileno se encuentra unido al átomo nitrógeno de la piridina; $(X^1.X^2)^{2-}$ representa dos monoaniones o un diión; y A^3 es un grupo ligante elegido entre:

- 1.- $-(\text{CH}_2)_z-$
- 2.- $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 25 3.- $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, siempre que ambas n no sean 0,

401347



- 3 -

- 4.- $-(CH_2)_n \cdot N(COR^3)(CH_2)_n-$, en donde R^3 es un radical alquilo o arilo de hasta 10 átomos de carbono, siempre que ambas n sean distintas de 0,
- 5 5.- $-CH:CH \cdot Y \cdot CH:CH-$
- 6.- $-CO \cdot NHNH \cdot CO(CH_2)_m(CO)_x \cdot NHNH \cdot CO-$
- 7.- $-CO \cdot NHNH \cdot CO \cdot Y \cdot CO \cdot NHNH \cdot CO-$
- 8.- $-CO \cdot N \text{ (cyclohexane ring) } N \cdot CO-$
- 9.- $-CO \cdot NH(CH_2)_y \cdot NH \cdot CO-$
- 10 10.- $-CO \cdot NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH \cdot CO-$
- 11.- $-CO \cdot NH \cdot Y \cdot NH \cdot CO-$
- 12.- $-(CH_2)_n NH \cdot CO \cdot Y \cdot CO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 13.- $-(CH_2)_n NH \cdot CO \cdot NH \cdot Y \cdot NH \cdot CO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 14.- $-(CH_2)_n NH \cdot CO \cdot NH(CH_2)_y NH \cdot CO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 15 15.- $-(CH_2)_n NH \cdot CO(CH_2)_m(CO)_x \cdot NH(CH_2)_n-$
- 16.- $-(CH_2)_n NH \cdot COCH_2OCH_2CO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 17.- $-(CH_2)_n NH \cdot COO \cdot Z \cdot OCO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 18.- $-(CH_2)_n NH \cdot COOCH_2CH_2OCH_2CH_2OCO \cdot NH(CH_2)_n-$
- 19.- $-(CH_2)_{n+1} OCO \cdot NH(CH_2)_y NH \cdot COO(CH_2)_{n+1}-$
- 20 20.- $-(CH_2)_{n+1} OCO \cdot NH \cdot Y \cdot NH \cdot COO(CH_2)_{n+1}-$
- 21.- $-(CH_2)_{n+1} OCO(CH_2)_y COO(CH_2)_{n+1}-$
- 22.- $-(CH_2)_{n+1} OCO \cdot Y \cdot COO(CH_2)_{n+1}-$
- 23.- $-(CH_2)_n NH \cdot CO-$
- 24.- $-NH \cdot COCH=CHCO \cdot NH-$
- 25 25.- $-NH \cdot CO(CH_2OCH_2)_2 CO \cdot NH-$
- 26.- $-NH \cdot CO/O(CH_2)_2 \int_3 OCO \cdot NH-$
- 27.- $-NH \cdot COO(CH_2)_z NH \cdot CO \cdot NH-$
- 28.- $-NH(CH_2)_m NH-$
- 29.- $-O(CH_2)_m O-$

30 en donde n es 0, 1 ó 2; m es 0 a 12; x es 0 ó 1; y es

401347



- 4 -

O ó 2 a 6; z es 2 ó 3; Y es un radical fenileno o naftileno; y Z es un radical alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono.

5 Cuando R^1 y R^2 son radicales alquilo, alqueno, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcanoiloxialquilo o ariloxialquilo, son preferentemente radicales de cadena recta, por ejemplo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-undecidiez-enilo, 2-n-hexiloxietilo ó 2-(2-butoxi)etilo. Cuando R^1 y R^2 son radicales fenilo o naftilo que contienen entre 0 y 3 átomos de halógeno, o son radicales alquilo con 1 a 3 átomos de carbono substituidos por un radical fenilo o naftilo que en sí puede estar substituido por 0 a 3 átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, tales átomos de halógeno pueden ser por ejemplo átomos de cloro o de bromo, y el radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, el radical metilo, de manera tal que R^1 y R^2 pueden ser, por ejemplo, uno de los radicales 3,4-diclorofenilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo o 2-naftilmetilo.

10

15

20

25 Cuando $(X^1.X^2)^2 \ominus$ representa dos monoaniones, los aniones apropiados son, por ejemplo, aniones haluro tales como aniones cloruro o bromuro, aniones derivados de un ácido carboxílico tal como el anión acetato, o aniones derivados de un ácido sulfónico, por ejemplo los aniones metanosulfonatos o aniones toluenop-sulfonato; y cuando $(X^1.X^2)^2 \ominus$ representa un dianión, el anión apropiado es, por ejemplo, el anión sulfato o fosfato.

30

401347



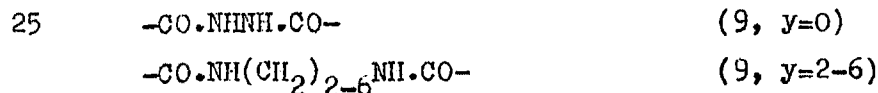
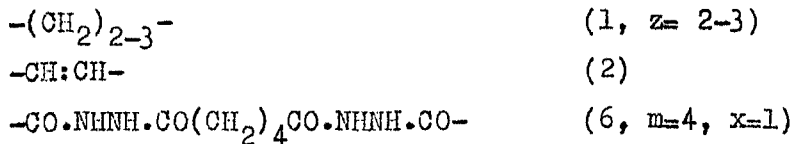
- 5 -

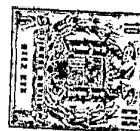
Debe entenderse que aún cuando $(X^1 \cdot X^2)^{2\ominus}$ representa dos monoaniones o un dianión, o átomos mno valentes que corresponden son X^1 y X^2 , y el correspondiente radical divalente es $(X^1 \cdot X^2)$. De tal manera, por ejemplo, X^1 y X^2 pueden individualmente ser átomos de cloro o de bromo, o radicales metanosulfonilo, toluenosulfonilo o acetoxi, y $(X^1 \cdot X^2)$ puede ser, por ejemplo, el radical sulfato divalente.

Un radical fenileno o naftileno adecuado es, por ejemplo, el radical o-fenileno, m-fenileno, p-fenileno, 1,4-naftileno, 1,5-naftileno, 4-metil-1,2-fenileno, 2,5-dimetil-1,4-fenileno, 2,5-dimetoxi-1,4-fenileno ó 2,4,5,6-tetracloro-1,3-fenileno.

Un valor apropiado para Z es por ejemplo, el radical etileno, trimetileno, hexametileno ó 2,2-dietiltrimetileno.

Los grupos ligantes A^3 preferidos son aquellos numerados 1, 2, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 28, y 29 de la lista anterior, y de éstos, los grupos ligantes A^3 en particular son:





	<chem>*NC(=O)c1ccccc1C(=O)N*</chem>	(11, Y=1,2-fenileno)
	<chem>*NC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)*</chem>	(11, Y=1,4-fenileno)
	<chem>*NC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)N*</chem>	(12, n=0, Y=1,4-fenileno)
5	<chem>*NC(=O)NH(CH2)3NHCO*</chem>	(14, n=0, y=3-6)
	<chem>*NC(=O)NH(CH2)6NHCO*</chem>	(14, n=1, y=6)
	<chem>*NC(=O)NH*</chem>	(15, n=0, m=0, x=0)
	<chem>*NC(=O)C(=O)NH*</chem>	(15, n=0, m=0, x=1)
	<chem>*NC(=O)NHCH2*</chem>	(15, primero n=0, segundo n=1, m=0, x=0)
10	<chem>*NC(=O)NHCH2*</chem>	(15, n=1, m=0, x=0)
	<chem>*NC(=O)(CH2)1-8CO*</chem>	(15, n=0, m=1-8, x=1)
	<chem>*NC(=O)(CH2)2-4CO*</chem>	(15, n=1, m=2-4, x=1)
15	<chem>*NC(=O)OC2-7alquilenosCO*</chem>	(17, n=0, Z=C2-7 alquilenos)
	<chem>*NC(=O)O(CH2)2O*</chem>	(18, n=0)
	<chem>*NC(=O)*</chem>	(23, n=0)
	<chem>*NC(=O)*</chem>	(23, n=1)
20	<chem>*NC(=O)CH=CHCO*</chem>	(24, doble ligadura trans)
	<chem>*NC(=O)(CH2OCH2)2CO*</chem>	(25)
	<chem>*NC(=O)O(CH2)2O*</chem>	(26)
	<chem>*NC(=O)(CH2)zNHCO*</chem>	(27, z=2)
	<chem>*NC(=O)(CH2)2-10NH*</chem>	(28, m=2-10)
25	<chem>*O(CH2)4-10O*</chem>	(29, m=4-10)

401347



- 7 -

Los compuestos preferidos que se obtienen mediante este invento son aquellos en donde los radicales $-A^1R^1$ y $-A^2R^2$ son los mismos, y un grupo preferido de los derivados de piridina así obtenidos comprende aquellos compuestos de fórmula I anterior, en la cual A^1 y A^2 son individualmente una ligadura directa, R^1 y R^2 son individualmente el mismo radical alquilo o alqueno de 8 a 11 átomos de carbono, $(X^1.X^2)^2$ representa dos aniones bromuro, cloruro, metanosulfonato, tolueno-p-sulfonato o acetato, o el dianión sulfato, y A^3 es:

- $(CH_2)_3$ -
- CH:CH-
- CO.NH(CH₂)₄₋₆NH.CO-
- NH.CO.NH(CH₂)₃₋₆NH.CO.NH-
- CH₂NH.CO.NH(CH₂)₆NH.CO.NHCH₂-
- NH.CO.NH-
- NH.CO.NHCH₂-
- CH₂NH₂.CO.NHCH₂-
- NH.CO(CH₂)₁₋₈CO.NH-
- NHCOO(CH₂)₂₋₇OCO.NH-
- NH.CO/O(CH₂)₂/O(CH₂)₂₋₃OCO.NH-
- CH₂NH.CO-
- NH.COCH=^tCHCO.NH-
- NH.CO(CH₂OCH₂)₂CO.NH-
- NH.COO(CH₂)₂NH.CO.NH-
- o -O(CH₂)₄₋₁₀O-

Un sub-grupo preferido particularmente dentro del anterior grupo, comprende aquellos compuestos en donde A^1 y A^2 son individualmente una ligadura direc

401347



- 8 -

ta, R¹ y R² son individualmente un radical alquilo no ramificado de 8 a 11 átomos de carbono, conteniendo opcionalmente una doble ligadura terminal, (X¹.X²)² ⊖
5 representa dos aniones bromuro, cloruro, metanosulfonato, tolueno-p-sulfonato el dianión sulfato y A³ es el radical trimetileno o ureileno o un radical de la fórmula -NH.CO(CH₂)₃₋₈.CO.NH- y especialmente aquellos compuestos en donde A³ se encuentra ligado al átomo de carbón que lleva el mismo número en cada anillo piridina.
10

Se encuentran nuevos derivados de piridina particularmente descritos en los Ejemplos 1 a 4 y de éstos, los derivados individuales especialmente preferidos son 4,4'-trimetilenebis(1-n-metanosulfonato),
15 (compuesto 5); 3,3'-ureilenebis(1-n-decilpiridinium metanosulfonato), (compuesto 25); 3,3'-ureilebis(1-n-cloruro de decilpiridinio), (compuesto 26); 3,3'-glutaramidobis(1-n-cloruro de decilpiridilo), (compuesto 78); 3,3'-glutaramidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato),
20 (compuesto 79); 3,3'-adipamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 30); 4,4'-adipamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 82); 3,3'-pimelamidobis(1-n-cloruro de decilpiridinio), (compuesto 86); 3,3'-suberamidobis(1-n-cloruro de decilpiridinio), (compuesto 87); 3,3'-suberamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 88); 3,3'-azelamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 90); 3,3'-sebacamidobis(1-n-octilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 31); y 3,3'-sebacamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato), (compuesto 32).
30

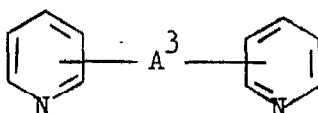
401347



- 9 -

Por lo tanto, conforme al invento se provee un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de piridina, y que comprende una de las siguientes reacciones:

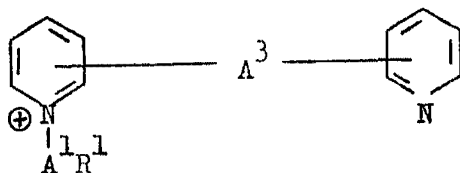
- 5 a) la cuaternización de un derivado de piridina de la fórmula:



II

10 con un agente cuaternizante o agentes cuaternizantes $(R^1 A^1).X^3$, $(R^2 A^2).X^4$ ó $(R^1 A^1)(R^2 A^2).(X^3.X^4)$ en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente expresados, y X^3 , X^4 y $(X^3.X^4)$ son radicales derivados de los ácidos HX^3 , HX^4 y $H_2(X^3.X^4)$ respectivamente, los cuales son ácidos fuertes;

- 15 b) la cuaternización de un derivado de piridina de la fórmula:



$.(X^1)^{\ominus}$

III

20 con un agente cuaternizante $(R^2 A^2).X^4$, en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , X^1 y X^4 tienen los significados anteriormente expresados;

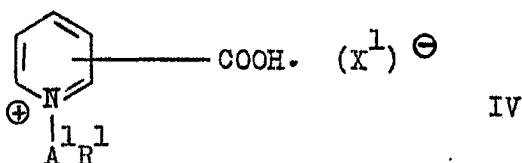
- c) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene una o dos ligaduras amida,

401347

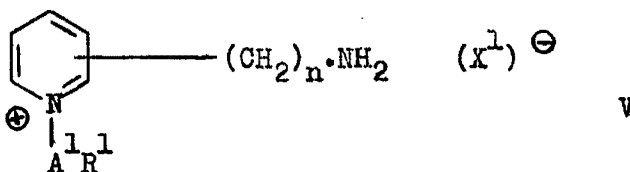


- 10 -

la reacción de un ácido monocarboxílico de la fórmula:

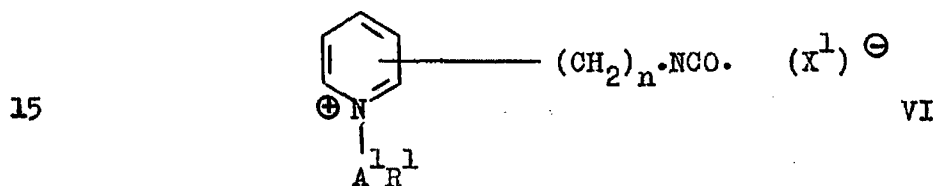


o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto monobásico o dibásico adecuado, así como la reacción de una amina de la fórmula:



con un ácido mono o dicarboxílico adecuado, y también un derivado reactivo del mismo, en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados;

10 d) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene una o dos ligaduras de úrea, la reacción de una amina de la fórmula V con un mono- o di-isocianato, así como la reacción de un isocianato de la fórmula:



15

401347

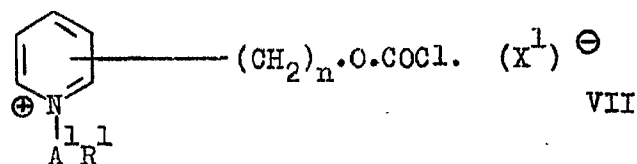


- 11 -

en la cual A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto monobásico o dibásico adecuado;

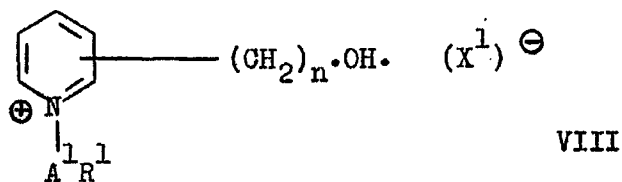
e) para aquellos compuestos en los cuales el grupo ligante A^3 contiene una ligadura úrea y que son simétricos, la reacción de un compuesto amino de la fórmula V en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto carbonilo de la fórmula $(R^4)_2.CO$, donde R^4 es un átomo de cloro o un radical alcoxi inferior o fenoxi;

f) para aquellos compuestos donde el grupo ligante A^3 contiene dos ligaduras uretano, la reacción de un compuesto amino de la fórmula V con un éster bis-cloroformato adecuado, así como la reacción de un éster cloroformato de la fórmula:



en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto dibásico adecuado;

g) para aquellos compuestos donde el grupo ligante A^3 contiene dos ligaduras uretano, la reacción de un compuesto hidróxido de la fórmula:



401347



- 13 -

de fórmula $-\text{CH}:\text{CH}-$.

El proceso de cuaternización se realiza preferentemente calentando en conjunto al derivado de piridina y agente cuaternizante, y la inclusión de un
5 solvente, por ejemplo nitrobenzeno, sulfolano o tolueno, resulta con frecuencia ventajosa en la mejora de las solubilidades mutuas de los reactivos, o para moderar la reacción. El agregado de una amina terciaria, por ejemplo una amina terciaria trabada tal como di-iso-
10 propiletilamina resulta también útil a efectos de separar cualquier ácido generado durante la reacción.

Los procesos c) hasta h) para la formación de ligaduras amida, urea, uretano u olefina pueden realizarse de la manera genericamente conocida y descripta
15 en la literatura para compuestos análogos.

Un ácido fuerte adecuado HX^3 , HX^4 ó $\text{H}_2(\text{X}^3 \cdot \text{X}^4)$ tiene un valor pK_a inferior a 2, y es, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, tolueno-p-sulfónico o sulfúrico.

20 Como se indicara anteriormente los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades antibactericas, puesto que son efectivos en una amplia gama de organismos tanto Gram-positivos cuanto Gram-negativos, incluyendo clases de, por ejemplo Pseudomonadas que son resistentes a otros agentes antibacterianos ampliamente
25 utilizados. Algunas ventajas ulteriores de los compuestos obtenidos mediante este invento incluyen, por ejemplo, mayor rapidez de acción, siendo bactericidas antes que bacteristáticos, y que no son desactivados por aguas

401347



duras, o que tienen mayor actividad superficial. Además, los materiales textiles que se han encontrado en contacto con los compuestos así obtenidos, no se manchan por tratamiento con blanqueadores a base de hipoclorito.

5

Los compuestos de este invento pueden formar composiciones farmacéuticas, bajo la forma, por ejemplo, de una pastilla adecuada para administración oral, o un unguento crema, o una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril para usos en forma de tópicos; o también puede constituir una composición no farmacéutica, bajo la forma de, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa u oleosa no esterilizada, o un aerosol, para usos como un antiséptico o desinfectante genérico antiestable, o un líquido de enjuague, pasta, gel o suspensión fluida adecuada para ser empleada en la higiene dental a fin de inhibir la formación de placas dentales.

10

15

20

La composición puede contener excipientes convencionales así como portadores, y puede ser fabricada mediante el uso de técnicas convencionales.

25

Las composiciones farmacéuticas preferidas son pastillas que contienen individualmente entre 0,1 a 1,0 % ponderal del compuesto novedoso, y las composiciones no farmacéuticas preferidas son una solución acuosa apropiada para su empleo como un antiséptico y que contienen entre 0,02 a 1,0 % ponderal del compuesto, una solución acuosa bajo la forma de un concentrado que contiene entre 1 % ponderal hasta aquél porcentaje que proporciona una solución saturada del compues

30

401347



- 15 -

to, o polvos y tabletas para ser disueltos en agua a efectos de proporcionar una solución acuosa apropiada para su empleo como un antiséptico. Las composiciones preferidas para emplearse para la higiene dental son líquidos de enjuague que contienen entre 0,05 % y 0,5 % ponderal (para ser diluido por el usuario) de un compuesto; y pastas dentales así como geles dentales que contienen entre 0,05 % y 1,0 % ponderal, preferentemente entre 0,1 % y 0,5 % ponderal, de uno de estos nuevos compuestos.

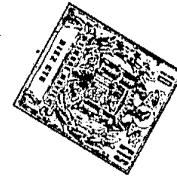
El invento es ilustrado pero no queda limitado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

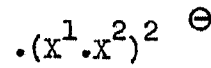
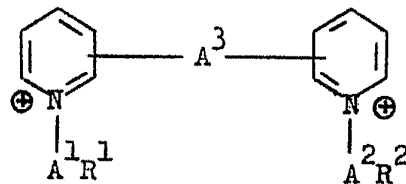
Procedimiento general para la cuaternización.

Se calientan en conjunto 0,01 mol del derivado de piridina y entre 0,22 y 0,01 mol del agente de alquilación, opcionalmente con la inclusión de un solvente tal como nitrobenzenceno a efectos de mejorar las solubilidades mutuas, o para moderar la reacción, y/o una resina trabada tal como diisopropiletilamina a efectos de eliminar cualquier ácido generado durante la reacción. La temperatura y el tiempo del calentamiento se muestran para cada compuesto en las tablas, pero estas no son necesariamente condiciones óptimas y pueden usualmente ser variadas en límites amplios. El producto es cristalizado desde un solvente adecuado y, en caso requerido el anión puede ser cambiado mediante procedimientos convencionales, por ejemplo mediante el empleo de resinas intercambiadoras iónicas.

401347



- 16 -



Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ³ (b)	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
1	-	n-octilo	4	-CH ₂ CH ₂ -	4	Ms ^(d)
2	-	n-decilo	4	-CH ₂ CH ₂ -	4	Ms
3	-	n-dodecilo	4	-CH ₂ CH ₂ -	4	Ms
4	-	n-octilo	4	-(CH ₂) ₃ -	4	Ms
5	-	n-decilo	4	-(CH ₂) ₃ -	4	Ms
6	-	n-dodecilo	4	-(CH ₂) ₃ -	4	Ms
7	-	n-tetradecilo	4	-(CH ₂) ₃ -	4	Br
8	-	n-decilo	4	-CH:CH-	4	Ms
9	-	n-undecilo	4	-CH:CH-	4	Br
10	-	n-docecilo	4	-CH:CH-	4	Ms
11	-CH ₂ CO NH ⁻ (e)	3,4-diclorobencilo	4	-CH:CH-	4	Cl
12	-	n-octilo	2	-CH:CH-	2	Ms
13	-	n-decilo	2	-CH:CH-	2	Ms
14	-	n-octilo	3	-CH:CH-	3	Ms
15	-	n-decilo	3	-CH:CH-	3	Ms
16	-	n-dodecilo	3	-CH:CH-	3	Ms
17	-	n-octilo	3	-CH:CH-	4	Ms
18	-	n-decilo	3	-CH:CH-	4	Ms
19	-	2-n-hexiloxietilo	3	-CH:CH-	4	Ms

401347



- 17 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadu- ra (a)	A ^{3(b)}	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
20	-	4-cloro- bencilo	3	-CH:CH-	4	Cl
21	-	2,4-diclo- robencilo	3	-CH:CH-	4	Cl
22	-	2-naftil- metilo	3	-CH:CH-	4	Br
23	-	n-decilo	2	-CH:CH-	3 ^o	Ms
24	-	n-octilo	3	-NH.CO. NH-	3	Ms
25	-	n-decilo	3	-NH.CO. NH-	3	Ms
26	-	n-decilo	3	-NH.CO. NH-	3	Cl
27	-	n-decilo	3	-NH.CO. NH-	3	Ms
28	-	n-decilo	3	-NH.CO. (CH ₂) ₂ CO.NH-	3	Ms
29	-	n-octilo	3	-NH.CO (CH ₂) ₄ CO.NH ⁴	3	Ms
30	-	n-decilo	3	-NH.CO (CH ₂) ₄ CO.NH ⁴	3	Ms
31	-	n-octilo	3	-NH.CO (CH ₂) ₈ CO.NH ⁸	3	Ms
32	-	n-decilo	3	-NH.CO (CH ₂) ₈ CO.NH ⁸	3	Ms
33	-	n-decilo	3	-CH ₂ .NH. CO.NH. CH ₂ -	3	Br

401347



- 18 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ³ (b)	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
34	-	n-decilo	3	-CH ₂ .NH. CO(CH ₂) ₂ CO.NH.CH ₂	3	Ms
35	-	n-decilo	3	-CH ₂ .NH. CO(CH ₂) ₄ CO.NH.CH ₂	3	Ms
36	-	n-octilo	3	-NH.CO-	3	Ms
37	-	n-decilo	3	-NH.CO-	3	Ms
38	-	n-octilo	3	-NH.CO-	4	Ms
39	-	n-decilo	3	-NH.CO-	4	Ms
40	-	n-octilo	3	-CH ₂ .NH. CO-	3	Ms
41	-	n-decilo	3	-CH ₂ .NH. CO-	3	Ms
42	-	n-octilo	2	-CH ₂ .NH. CO-	3	Ms
43	-	n-decilo	2	-CH ₂ .NH. CO-	3	Ms
44	-	n-octilo	3	-CH ₂ .NH. CO-	4	Ms
45	-	n-decilo	3	-CH ₂ .NH. CO-	4	Ms
46	-	n-octilo	2	-CH ₂ .NH. CO-	4	Ms
47	-	n-decilo	2	-CH ₂ .NH. CO-	4	Ms
48	-	n-octilo	4	-CO.NH (CH ₂) ₂ NH.CO-	4	Ms

401347



- 19 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ³ (b)	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
49	-	n-decilo	4	-CO.NH (CH ₂) ₂ NH.CO-	4	Ms
50	-	n-decilo	4	-CO.NH (CH ₂) ₆ NH.CO-	4	Ms

(a) ligadura del anillo piridina izquierdo a A³ en la fórmula como se muestra al comienzo de la tabla.

(b) cuando A³ no es simétrico, debe leerse como de izquierda a derecha en la fórmula al comienzo de la tabla.

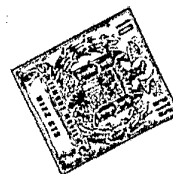
(c) la ligadura de A³ al anillo piridina derecho en la fórmula es como se muestra al comienzo de la tabla.

(d) Ms = metanosulfonato.

(e) el grupo metileno se encuentra vinculado al átomo de nitrógeno de la piridina y el grupo NH se encuentra vinculado a R.

Nº	Condiciones de reacción			p.f. (°C)
	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Aditivo	
1	120	5	-	162-165
2	120	5	-	190-192
3	155	10	-	265-267 (descomposición)
4	120	10	-	61-63

401347



- 20 -

Nº	Condiciones de reacción			p.f. (°C)
	Temperatura °C	Tiempo (minutos)	Aditivo	
5	120	10	-	78-81
6	120	15	-	87-89
7	130	15	-	83-86
8	130	30	-	201-205
9	130	10	-	315-317
10	130	10	-	236-238
11	140	1	-	255 (descomposición)
12	140	60	-	210-211
13	135	60	-	189-192
14	125	20	-	173-176
15	125	20	-	196-198
16	135	30	-	204-208
17	130	7	-	97-99
18	130	10	-	109-112
19	130	10	-	120 ^(a)
20	95	5	-	248-250
21	130	5	-	224-229
22	130	4	-	273-276
23	130	60	-	228-231
24	140	5	-	193-198,5
25	130	5	-	233-234
26	195	10	DIÉ ^(b)	239,5-244
27	180	5	nitro- benceno	239-243
28	170	5	-	202-204,5

401347



- 21 -

Nº	Condiciones de reacción			p.f. (°C)
	Temperatura °C	Tiempo (minutos)	Aditivo	
29	160	5	-	186-190
30	150	5	-	203-206,5
31	160	5	-	101-103
32	160	5	-	109,5-110,5
33	140	20	nitro- benceno	No cristalino
34	150	1	-	98-100
35	160	15	-	131-134
36	130	15	DIE	157-160
37	140	30	DIE	168-171
38	130	30	DIE	150-152
39	130	30	DIE	166-168
40	140	30	DIE	68-69
41	140	30	DIE	167-169
42	130	30	DIE	158-160
43	130	30	DIE	123-125
44	130	30	DIE	167-170
45	130	60	DIE	62-64
46	140	30	DIE	171-174
47	130	30	DIE	89-92
48	160	30	DIE	167-168
49	165	30	DIE	174-176
50	160	60	DIE	59-61

(a) punto de fusión aproximado, compuesto muy higroscópico.

(b) DIE es di-isopropiletilamina.

401347



- 22 -

Ciertas de las piridinas no cuaternizadas, en donde A³ es una ligadura que contiene amida, empleadas como material de partida para los anteriores compuestos, son novedosas, y pueden obtenerse mediante el siguiente proceso que ejemplifica la preparación de la piridina no cuaternizada como material de partida para los compuestos 40 y 41:

Se agregó 14,15 g de cloruro de nicotinoilo durante 10 minutos con agitación, y enfriamiento en un baño de hielo, a una solución de 10,8 g de 3-amino-metilpiridina y 10,1 g de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Luego de completarse la adición, la mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, diluida en 100 ml. de agua y el producto fué aislado desde la fase orgánica por evaporación del solvente. El producto crudo fué recristalizado desde acetato de etilo, p.f. 104-106°C.

De manera similar se prepararon los siguientes materiales de partida empleando los cloruros ácidos y compuestos aminos apropiados:

Material de partida para los compuestos Nos.	p.f. (°C)
27	290-292
28	236-238
29, 30	232-235
31, 32	161-164
34	196-200,5
35	184-185,5
38, 39	163-166

401347



- 23 -

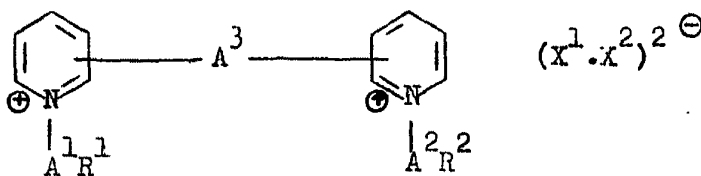
Material de partida para los compuestos Nos.	p.f. (°C)
40, 41	104-106
42, 43	75-78
44, 45	78-80
46, 47	83-85

El material de partida constituido por piridina no cuaternizada para el compuesto 32 es también un compuesto novedoso y puede también ser preparado de la siguiente manera:

Se mezclaron 10,8 g de 3-aminometilpiridina y 10,7 g de difenilcarbonato, se calentaron conjuntamente a 140°C durante 5 minutos, y la mezcla fué enfriada y agitada con éter. El producto se filtró, lavó con agua limpia y se recristalizó desde acetato de etilo, p.f. 130,5-133,5°C.

Ejemplo 2








Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, empleando los derivados de bis-piridina y agentes cuaternizantes adecuados, para dar los siguientes compuestos:



401347



- 24 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ^{3(b)}	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
51	-CH ₂ CO. NH-(d)	n-octilo	4	-CH ₂ .CH ₂ -	4	Cl
52	-CH ₂ CO. NH-	n-decilo	4	-CH ₂ .CH ₂ -	4	Cl
53	-	n-nonilo	4	-CH:CH-	4	Ms ^(e)
54	-	3,5,5-tri- metilhexi- lo	4	-CH:CH-	4	Ms
55	-	n-decilo	4	-CO.NHNH.CO (CH ₂) ₄ CO.NHNH .CO-	4	Ms
56	-	n-decilo	3	-CO.N  N.CO-	3	Ms
57	-CH ₂ CO. NH-	n-octilo	3	-CO.N  N.CO-	3	Cl
58	-CH ₂ CO. NH-	n-decilo	3	-CO.N  N.CO-	3	Cl
59	-CH ₂ CO. NH-	n-dodecilo	3	-CO.N  N.CO-	3	Cl
60	-	n-decilo	3	-CO.NHNH.CO-	3	Ms
61	-	n-decilo	3	-CO.NH(CH ₂) ₄ NH.CO-	3	Ms
62	-	n-decilo	3	-CO.NH  NH.CO-	3	Ms
63	-	n-decilo	3	-CO.NH  NH.CO-	3	Ms
64	-	n-decilo	3	-NH.CO  CO.NH-	3	Ms
65	-	n-decilo	3	-NH.CO.NH(CH ₂) ₄ NH.CO.NH-	3	Ms

401347



- 25 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadu- ra (a)	A ^{3(b)}	Segunda ligadu- ra (c)	X ¹ =X ²
66	-	n-decilo	3	-NH.CO.NH(CH ₂) ₄ NH.CO.NH-	3	Ms
67	-	n-decilo	3	-NH.CO.NH(CH ₂) ₆ NH.CO.NH-	3	Br
68	-	n-decilo	3	-CH ₂ NH.CO.NH (CH ₂) ₆ NH.CO. NHCH ₂	3	Br
69	-	n-nonilo	3	-NH.CO.NH-	3	Ms
70	-	n-decilo	4	-NH.CO.NH-	4	Ms
71	-	undec-10- enilo	3	-NH.CO.NH-	3	Ms
72	-CH ₂ CO. NH-	n-octilo	3	-NH.CO.NH-	3	Cl
73	-CH ₂ CO. NH-	n-decilo	3	-NH.CO.NH-	3	Cl
74	-CH ₂ CO. NH-	n-dodecilo	3	-NH.CO.NH-	3	Cl
75	-	n-decilo	3	-NH.CO.NHCH ₂ -	3	Ms
76	-	n-decilo	3	-NH.CO.NHCH ₂ -	4	Ms
77	-	n-decilo	3	-NH.COCH ₂ CO. NH-	3	Ms
78	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₃ CO.NH-	3	Cl
79	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₃ CO.NH-	3	Ms
80	-	n-nonilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	3	Ms
81	-	2-hexiloxi -etilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	3	Ms

401347



Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ^{3(b)}	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
82	-	n-decilo	4	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	4	Ms
83	-CH ₂ CO. NH-	n-octilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	3	Cl
84	-	undec-10- enilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	3	Ms
85	-CH ₂ CO. NH-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₄ CO.NH-	3	Cl
86	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₅ CO.NH-	3	Cl
87	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₆ CO.NH-	3	Cl
88	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₆ CO.NH-	3	Ms
89	-	n-decilo	4	-NH.CO(CH ₂) ₆ CO.NH-	4	Ms
90	-	n-decilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₇ CO.NH-	3	Ms
91	-	n-decilo	2	-NH.CO(CH ₂) ₈ CO.NH-	2	Ms
92	-	2-(2-buto xietoxi) etilo	3	-NH.CO(CH ₂) ₈ CO.NH-	3	Ms
93	-	n-decilo	4	-CH NH.CO(CH ₂) ₂ CO.NHCH ₂ -	4	Ms
94	-	n-decilo	3	-NH.COO(CH ₂) ₂ OCO.NH-	3	Ms
95	-	n-decilo	3	-NH.COO(CH ₂) ₃ OCO.NH-	3	Ms

401347



- 27 -

Nº	$A^1=A^2$	$R^1=R^2$	Primer ligadura (a)	$A^3(b)$	Segunda ligadura (c)	$X^1=X^2$
96	-	n-decilo	3	$-\text{NH}\cdot\text{COO}(\text{CH}_2)_6$ $\text{OCO}\cdot\text{NH}-$	3	Ms
97	-	n-decilo	3	$-\text{NH}\cdot\text{COOCH}_2\text{C}$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2-$ $\text{OCO}\cdot\text{NH}-$	3	Ms
98	-	n-decilo	3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}/\text{O}$ $(\text{CH}_2)_2/2\text{OCO}\cdot$ $\text{NH}-$	3	Ms
99	-	3,5,5-tri metilhexi lo	3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}-$	4	Ms

(a) la ligadura entre el anillo de piridina izquierdo y A^3 es como se muestra en la fórmula al comienzo de la tabla.

5 (b) cuando A^3 no es simétrico, debe leerse de izquierda a derecha en la fórmula al comienzo de la tabla.

(c) ligadura entre A^3 y el anillo piridina derecho como se muestra en la fórmula al comienzo de la tabla.

10 (d) el grupo metileno está vinculado al átomo de nitrógeno de la piridina, y el grupo NH está vinculado a R.

(e) Ms es metanosulfonato.

30-10-75

401347



- 28 -

Nº	Condiciones de reacción			p.f. (°C)
	Temperatura °C	Tiempo (minutos)	Aditivo	
51	110	15	-	237-239
52	110	15	-	261-266
53	140	10	-	255
54	125	20	-	200-250
55	160	30	-	165-168
56	130	10	-	212-214
57	120	20	-	238-239,5
58	110	30	tolueno	229-231
59	110	30	tolueno	224-228
60	175	5	-	168-171
61	150	15	-	122-125
62	160	10	-	112-114,5
63	160	15	-	128-130
64	195	10	-	210,5-212,5
65	180	15	-	95-98
66	200	2	-	114-116
67	140	30	-	193-194
68	140	150	-	91-95
69	145	5	-	202-206
70	140	5	-	100-104
71	150	2	-	200-203,5
72	100	15	-	250-252
73	105	15	-	250-253
74	100	15	-	258-260
75	180	30	-	95-98

401347



- 29 -

Nº	Condiciones de reacción			p.f. (°C)
	Temperatura °C	Tiempo (minutos)	Aditivo	
76	180	20	-	110-113
77	160	10	-	142-144,5
78	150	60	sulfolano	214,5-216,5
79	140	10	-	154-155
80	130	10	-	197-199
81	140	5	-	156-159
82	140	5	-	120-123
83	160	5	-	225-228
84	160	2	-	196,5-197,5
85	130	15	-	228-230
86	165	120	sulfolano + DIE(a)	116-120
87	150	60	sulfolano	213-214,5
88	140	5	-	93,5-94,5
89	140	10	-	83-85
90	140	10	-	90
91	190	15	-	134-136
92	150	15	-	72-74
93	155	5	-	197-199
94	180	10	-	162-166
95	180	30	-	97-99
96	140	10	-	137-139
97	155	10	-	134-137
98	145	15	-	110-112
99	140	30	DIE	90-93

30-10-75

401347



- 30 -

(a) DIE es di-isopropiletilamina.

(A) Ciertas de las piridinas no cuaternizadas, en donde A³ es un vínculo que contiene amida, empleadas como material de partida para los anteriores compuestos, son novedosas y pueden obtenerse a partir de la reacción de una amina apropiada y de un cloruro ácido apropiado mediante el procedimiento descrito en la última parte del ejemplo 1.

Material de partida para los compuestos Nos.	p.f. (°C)
55	275-278
58	198-199,5
62	160-163
63	301-303
64	304,5-308
70	189-191
77	221-224,5
78/79	190-192,5
82	280-281
86	206-208,5
87/88	171,5-173,5
89	199,5-201,5
90	158-160
91	133,5-135
93	139-141

401347



- 31 -

(B) Ciertas otras de las piridinas no cuaternizadas, en donde A³ es un vínculo que contiene ureído, utilizadas como material de partida para la preparación de los anteriores compuestos, son novedosas y pueden ser obtenidas de la siguiente manera:

5

Una solución de 1,68 g de di-isocianato de hexametileno en 10 ml de tolueno se agregó a una solución de 1,88 g de 3-aminopiridina en 18 ml de tolueno y la mezcla se calentó en baño de vapor durante 10 minutos. La mezcla fué enfriada y el producto filtrado, lavado con tolueno y secado, para dar 1,6-bis/3-(pirid-3-il)ureído/hexano, p.f. 197-199°C, que constituye el material de partida para el compuesto 67.

10

De una manera similar, empleando 3-aminometilpiridina en vez de 3-aminopiridina, se obtuvo el material de partida para el compuesto 68, 1,6-bis/3-(pirid-3-ilmetil)ureído/hexano, p.f. 223-225°C.

15

(C) Ciertas otras de las piridinas no cuaternizadas en donde A³ es un vínculo conteniendo ureído o uretano, empleadas como materiales de partida para la preparación de los anteriores compuestos, son novedosas y pueden obtenerse de la siguiente manera:

20

Una solución de 0,535 g de tetrametilenediamina en 10 ml de tolueno se agregó con agitación y enfriamiento a una solución de 1,46 g de isocianato de 3-piridilo en 15 ml de tolueno. La mezcla fué agitada hasta que la reacción se completó y el producto fué filtrado, lavado con tolueno y cristalizado desde etanol para dar 1,4-bis/3-(pirid-3-il)ureído/hexano, p.f. 218-219°C, que constituye el material de partida para

25

30

401347



el compuesto 66.

De manera similar, empleando el isocianato apropiado y la amina, diamina o diol apropiado, se prepararon los siguientes materiales de partida:

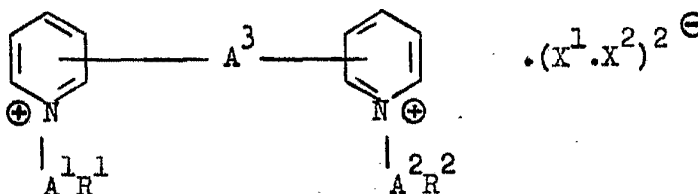
Material de partida para los compuestos Nos.	p.f. (°C)
65	198,5-199,5
75	160-161
76	183-184,5
94	191-192
95	189-190
96	167-169
97	183-185
98	142-144

5

Ejemplo 3

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 empleando los derivados de bis-piridina apropiados y los agentes cuaternizantes también apropiados, para dar los siguientes compuestos

10



401347



- 33 -

Nº	A ¹ =A ²	R ¹ =R ²	Primer ligadura (a)	A ³ (b)	Segunda ligadura (c)	X ¹ =X ²
100	-	n-decilo	3	-NH.COC ⁺ H=CHCO. NH ^(d)	3	Ms ^(e)
101	-	n-octilo	3	-NH.CO(CH ₂ O CH ₂) ₂ CO.NH-	3	Br
102	-	n-decilo	3	-NH.COCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CO.NH-	3	Br
103	-	n-decilo	3	-NH.CO/O(CH ₂) ₂ 3OCO.NH-	3	Ms
104	-	n-decilo	3	-NH.COO(CH ₂) ₂ NH.CO.NH-	3	Ms
105	-	n-decilo	2	-NH(CH ₂) ₂ NH-	2	Ms
106	-	n-decilo	4	-NH(CH ₂) ₆ NH-	4	Br
107	-	n-decilo	2	-NH(CH ₂) ₁₀ NH-	2	Ms
108	-	n-decilo	3	-O(CH ₂) ₄ O-	3	Br
109	-	n-decilo	3	-O(CH ₂) ₆ O-	3	Br
110	-	n-decilo	3	-O(CH ₂) ₁₀ O-	3	Br

(a) ligadura del anillo piridina izquierdo hasta A³ como en la fórmula que se muestra al comienzo de la tabla.

(b) cuando A³ no es simétrico, debe leerse de izquierda a derecha en la fórmula al comienzo de la tabla.

(c) la ligadura A³ al anillo piridina derecho como en la fórmula al comienzo de la tabla.

(d) t indica un doble vínculo trans.

401347



- 34 -

(e) Ms es metanosulfonato.

Los derivados de piridinas no cuaterniza-
dos empleados como materiales de partida en la prepara-
ción de los compuestos 100 y 101 son novedosas, y pue-
den ser preparados mediante el proceso descrito en la
última parte del Ejemplo 1, teniendo puntos de fusión
de 321,5-322,5°C y 117-119°C, respectivamente.

Los derivados de piridina no cuaterniza-
dos empleados como materiales de partida en la prepara-
ción de los compuestos 103 y 104, son novedosos, pue-
den ser preparados mediante el proceso descrito en
(C) del Ejemplo 2, y tienen puntos de fusión de 121-
123°C y 194-194,5°C, respectivamente.

El derivado de piridina no cuaternizado
que se emplea como material de partida en la prepara-
ción del compuesto 109 puede ser obtenido de la siguien-
te manera:

Se agregó en porciones 1,32 g de hidruro
de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 mi-
nutos, a una solución agitada de 2,85 g de 3-hidroxipi-
ridina en 28 ml. de dimetilsulfóxido seco enfriado a
menos de 25°C. Cuando cesó la reacción, se agregaron
3,66 g de 1,6-dibromohexano por gotas con agitación y
enfriamiento, y la mezcla resultante fué agitada duran-
te 3,5 horas más. La mezcla fué vertida en hielo-agua
y el producto precipitado fué filtrado y cristalizado
desde éter de petróleo (p.e. 60-80°C), para dar 1,6-
bis-pirid-3-iloxi-hexano, p.f. 85°C.

De manera similar empleando los dibromu-
ros apropiados se obtuvieron los análogos butano (p.f.

401347



- 35 -

95°C) y decano (p.f. 64°C), que constituyen los materiales de partida para los compuestos 108 y 110, respectivamente.

Ejemplo 4

5 La sal metanosulfonato, 3 g del compuesto 32, fué disuelta en agua y un exceso de hidróxido de sodio 2N se agregó luego. Se separó un aceite viscoso amarillo el cual fué extraído en cloroformo. La capa de cloroformo fué lavada con agua y luego agitada con un exceso de ácido tolueno-p-sulfónico acuoso. Se agregó éter a fin de precipitar la sal tolueno-p-sulfonato que fué cristalizada desde una mezcla de acetona y acetonitrilo, p.f. 127-129°C.

10 El sulfato se preparó de manera similar, p.f. 146-147°C.

15 El acetato (p.f. 87-89°C) se preparó de manera similar, excepto que la nueva sal permaneció en la fase acuosa y se recuperó por evaporación del solvente y cristalización del residuo desde acetona.

20 Ejemplo 5

 Pueden prepararse composiciones que contienen derivados de piridina como el obtenido mediante el invento y descrito en los anteriores ejemplos, por medios convencionales como se indica a continuación, donde debe quedar entendido, el derivado de piridina en particular indicado puede reemplazarse por una cantidad equipotente de otro derivado de piridina obtenido también mediante este invento.

Pastilla

30 Una mezcla de 92,5 g de sacarosa, 1 g de

POOR
QUALITY

401347



- 36 -

estearato de magnesia, 3 g de goma acacia, 3 ml de agua y 3,3'-de suberamidobis(1-n-cloruro de decilpiridinio) (0,5 g) es homogeneizada y comprimida para formar pastillas duras tales que cada una pese 1 g, y contenga 5 mg del derivado de piridina antibacterico.

Antiséptico

Se disuelven 0,5 g de 3,3'suberamidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato) en 99,5 ml de agua destilada estéril, para dar una composición líquida apropiada para ser utilizada como un antiséptico.

Pasta para dientes

Se prepara una solución agitando 0,2 g de sacarina de sodio en 38,8 ml de agua purificada a la cual se agrega luego 4,0 g de isopropanol y 20 g de glicerina (Solución I).

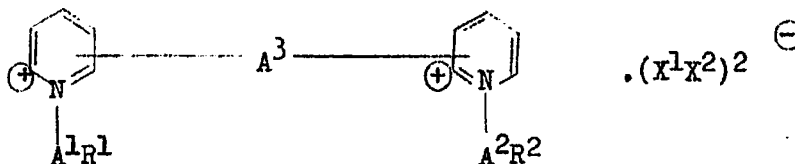
Una mezcla de 0,6 g de menta piperita y 0,3 g de aceite de menta verde se agrega a 0,6 g de Pluronic P75 (Pluronic es una marca registrada) seguido de 0,5 g de 4,4'-glutaramidobis(1-n-decilpiridinio metanosulfonato) y se continúa la agitación hasta lograr una solución homogénea (Solución II).

La solución I se agrega lentamente a la solución II con agitación, y luego se adiciona 1 g de Natrosol 250HH (Natrosol es una marca registrada), continuándose la agitación hasta completarse la hidratación. Una mezcla de 20 g de fosfato dicálcico, 10 g de Neosyl E.T., 1 g de dióxido de titanio y 1 g de gel de hidróxido de aluminio seco se agrega luego y se continúa la mezcla hasta que se forma una pastilla suave y uniforme.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el nº 8071/71 de 29 de marzo de 1.971; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina, que tienen de fórmula:



en la cual R¹ y R², que pueden ser iguales o distintos son individualmente uno de los radicales alquilo, alquenido, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcanciloxialquilo, o ariloxialquilo de por lo menos 6 y no más de 14 átomos de carbono, un radical fenilo o naftilo que contiene entre 0 y 3 átomos de carbono, o un radical alquilo con 1 a 3 átomos de carbono que se encuentra sustituido por un radical fenilo o naftilo que en si está sustituido por entre 0 y 3 átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; A¹ y



401347



A² son individualmente tanto una ligadura directa cuanto un grupo ligante de la fórmula -CH₂CO.NH- en donde el radical metileno se encuentra unido al átomo de nitrógeno de la piridina; (X¹.X²)²⁻ representan tanto dos monoaniones cuanto un dianión; y A³ es un grupo ligante elegido entre:



5

1. -(CH₂)_z-
2. -CH:CH-
3. -(CH₂)_nO(CH₂)_n-, siempre que ambas n sean distintas a 0,
4. -(CH₂)_n.N(COR³)(CH₂)_n-, donde R³ es un radical elegido entre alquilo y arilo de hasta 10 átomos de carbono, y siempre que ambas n sean distintas de 0,

10

15

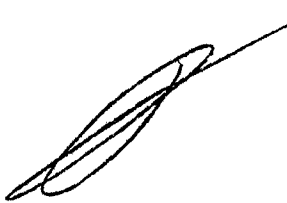
5. -CH:CH.Y.CH:CH-
6. -CO.NHNH.CO(CH₂)_m(CO)_x.NHNH.CO-
7. -CO.NHNH.CO.Y.CO.NHNH.CO-

8.  -CO.N  N.CO-
9. -CO.NH(CH₂)_yNH.CO-

20

10. -CO.NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH.CO-
11. -CO.NH.Y.NH.CO-
12. -(CH₂)_nNH.CO.Y.CO.NH(CH₂)_n-
13. -(CH₂)_nNH.CO.NH.Y.NH.CO.NH(CH₂)_n-
14. -(CH₂)_nNH.CO.NH(CH₂)_yNH.CO.NH(CH₂)_n-
15. -(CH₂)_nNH.CO(CH₂)_m(CO)_x.NH(CH₂)_n-
16. -(CH₂)_nNH.COCH₂OCH₂CO.NH(CH₂)_n-
17. -(CH₂)_nNH.COO.Z.OCO.NH(CH₂)_n-
18. -(CH₂)_nNH.COOCH₂CH₂OCH₂CH₂OCO.NH(CH₂)_n-

25



401347

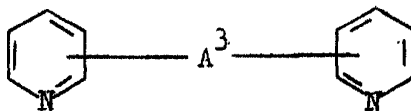


- 39 -

19. $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{OCO.NH}(\text{CH}_2)_y\text{NH.COO}(\text{CH}_2)_{n+1}-$
 20. $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{OCO.NH.Y.NH.COO}(\text{CH}_2)_{n+1}-$
 21. $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{OCO}(\text{CH}_2)_y\text{COO}(\text{CH}_2)_{n+1}-$
 22. $-(\text{CH}_2)_{n+1}\text{OCO.Y.COO}(\text{CH}_2)_{n+1}-$
 5 23. $-(\text{CH}_2)_n\text{NH.CO}-$
 24. $-\text{NH.COCH=CHCO.NH}-$
 25. $-\text{NH.CO}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2\text{CO.NH}-$
 26. $-\text{NH.CO}\int_0^1(\text{CH}_2)_2\int_3^1\text{OCO.NH}-$
 27. $-\text{NH.COO}(\text{CH}_2)_z\text{NH.CO.NH}-$
 10 28. $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$
 29. $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$

en donde n está elegido entre 0, 1 y 2; m es 0 a 12; x es 0 y 1; y es 0 así como 2 a 6; z es 2 y 3; Y es un radical fenileno y naftileno y Z es un radical alquile no tanto de cadena recta cuanto ramificada con 2 a 8 átomos de carbono; caracterizado porque comprende una de las siguientes reacciones:

15 a) la cuaternización de un derivado de piridina de la fórmula:



II

con un agente cuaternizante así como agentes cuaternizantes $(R^1A^1).X^3$, $(R^2A^2).X^4$ y $(R^1A^1)(R^2A^2).(X^3X^4)$ donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente expresados, y X^3 , X^4 y $(X^3.X^4)$ son radicales derivados de los ácidos HX^3 , HX^4 y $H_2(X^3.X^4)$ respectivamente, que son ácidos fuertes;

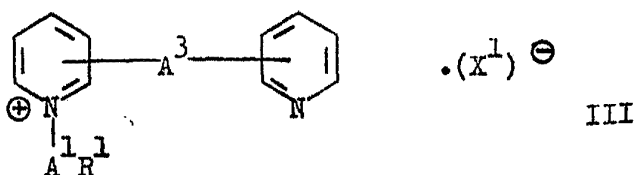
25

401347



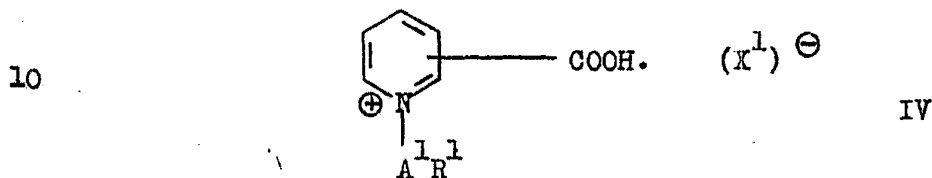
- 40 -

b) la cuaternización de un derivado de piridina de la fórmula:

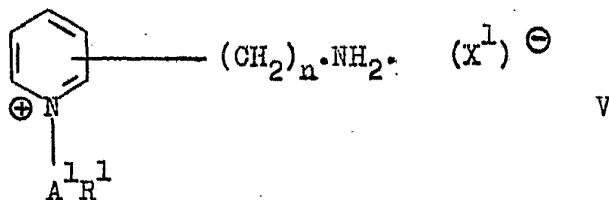


5 con un agente cuaternizante derivado de $(R^2 A^2) \cdot X^4$, donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^2 , X^1 , y X^4 tienen los significados definidos anteriormente;

c) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene por lo menos una ligadura amida, la reacción de un ácido monocarboxílico de la fórmula:



así como un derivado reactivo del mismo, con un compuesto adecuado tanto monobásico cuanto dibásico, así como la reacción de una amina de la fórmula:



401347

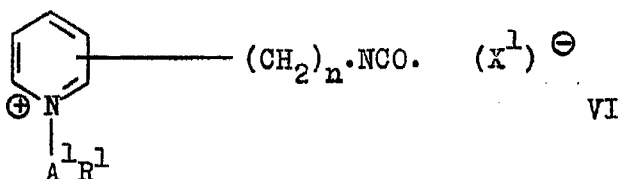


- 41 -

con un ácido tanto monocarboxílico cuanto dicarboxílico adecuado, o un derivado reactivo del mismo, indistintamente, y en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente definidos;

- 5 d) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene por lo menos una ligadura úrea, la reacción de una amina de la fórmula V con tanto un monoisocianato como un di-isocianato, así como la reacción de un isocianato de la fórmula:

10



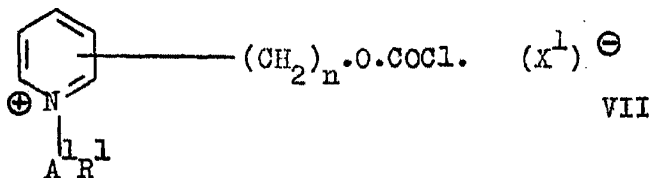
en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados con un compuesto adecuado tanto monobásico cuanto dibásico;

- 15 e) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene una ligadura úrea y que son simétricos, la reacción de un compuesto amino de la fórmula V donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto carbonilo de la fórmula $(R^4)_2 \cdot \text{CO}$, en donde R^4 está elegido entre un átomo de cloro, un radical alcoxi interior y un radical fenoxi;

20

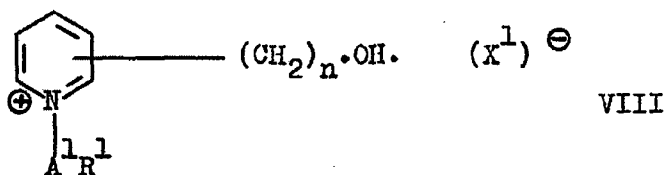
f) para aquellos compuestos donde el grupo ligante A^3 contiene dos ligaduras uretano, la reacción de un compuesto amino de la fórmula V con un éster de bis-cloroformato adecuado, así como la reacción de un éster cloroformato de la fórmula:

25

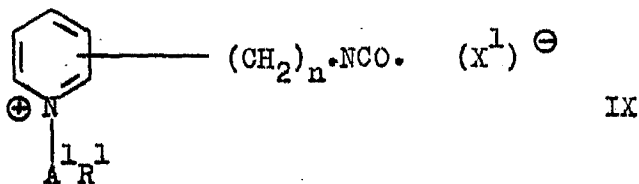


en la cual A^1 , R^1 , X^1 y n tiene los significados definidos anteriormente con un compuesto dibásico adecuado;

- 5 g) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene dos ligaduras uretano, la reacción de un compuesto hidróxido de la fórmula:



- 10 con un di-isocianato adecuado, así como la reacción de un isocianato de la fórmula:

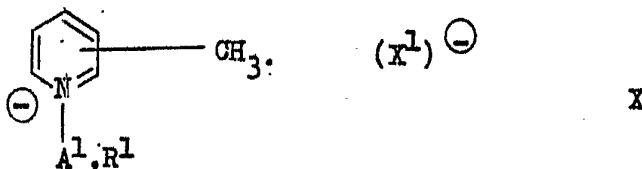


con un compuesto di-hidróxido adecuado, en donde A^1 , R^1 , X^1 y n tienen los significados anteriormente expresados;

- 15 h) para aquellos compuestos en donde el grupo ligante A^3 contiene al menos una ligadura olefínica, la reac-



ción de una sal activada de metilpiridinio de la fórmula:



en la cual A^1 , R^1 y X^1 tienen los significados definidos anteriormente, con una monoaldehida o dialdehida indistintamente, adecuada;

5

luego de lo cual en caso deseado el producto así obtenido y que contiene uno de los aniones $(\text{X}^3)^{\ominus}$, $(\text{X}^4)^{\ominus}$ y $(\text{X}^1.\text{X}^2)^2\ominus$ se convierte a un compuesto correspondiente

6

que contiene un anión diferente $(\text{X}^1)^{\ominus}$, $(\text{X}^2)^{\ominus}$ y

10

$(\text{X}^1.\text{X}^2)^2\ominus$ mediante basificación del mismo seguida por

reacción del producto basificado con uno de los ácidos

HX^1 , HX^2 y $\text{H}_2(\text{X}^1.\text{X}^2)$ en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 tienen los significados definidos anteriormente, así como mediante

una resina de intercambio iónico, pero excluyendo aquellos

15

compuestos en los cuales R^1 y R^2 son individualmente un radical bencilo; A^1 y A^2 son individualmente una ligadura directa; $(\text{X}^1.\text{X}^2)^2\ominus$ representan dos monoaniones o un dianión; y A^3 es un grupo ligante de fórmula $-\text{CH}:\text{CH}-$.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se realiza calentando conjuntamente el derivado de piridina y el agente cuaternizante.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque incluye un solvente que mejora las solubilidades mutuas de los reactivos así como modera la reacción.

25

401347



- 44 -

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque el solvente se elige entre nitrobenzeno, sulfolano y tolueno.

5

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque incluye una amina terciaria.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a, caracterizado porque la amina terciaria es di-isopropiletilamina.

10

7^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

11 JUN. 1973

Madrid,

15

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MONEX
Ingeniero de Minas y Geología