

20 S



P.- 51.953

Case 1/422

406858

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale-
mana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE PIRIDINA".

Prioridad reivindicada: República Federal Alemana, 22 de
Septiembre de 1.971, Nº P 21 47 288.8.

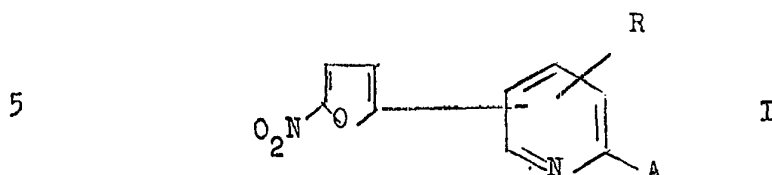


406858

P.- 51.953

Case 1/422

El invento concierne a nuevos derivados
de piridina de la fórmula general I



10

en donde A significa un grupo hidroxilo, un átomo
de cloro, un grupo alcoxi con 1 a 10 átomos de car-
bono, un grupo dimetilaminoetoxi o dietilaminoeto-
xi y R significa un átomo de hidrógeno, un grupo
15 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical
piridilo o fenilo [que puede estar sustituido por
grupos cloro, hidroxilo o nitro], así como a pro-
cedimientos para la preparación de éstos.

Los compuestos de acuerdo con el inven-
20 to pueden ser preparados por medio de nitración de

6.9.72

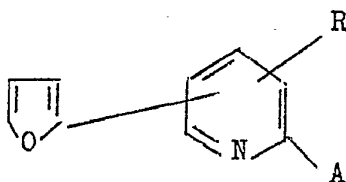
406858

20



compuestos de la fórmula general II

5



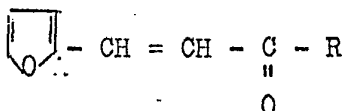
II

10 en donde A y R tienen los significados arriba indi-
cados, de manera de por sí conocida, por ejemplo
por reacción con una mezcla de ácido nítrico con-
centrado y ácido sulfúrico concentrado a tempera-
turas entre + 20°C y - 20°C.

15

Los nuevos productos intermedios de la
fórmula II pueden ser preparados por ejemplo de
acuerdo con los siguientes modos de procedimien-
to:

20 1) De acuerdo con, o análogamente a, los
datos de Arch. Pharm. 297/1964, 42 y siguientes
se prepara una cetona alfa,beta-insaturada de la
fórmula



25

III

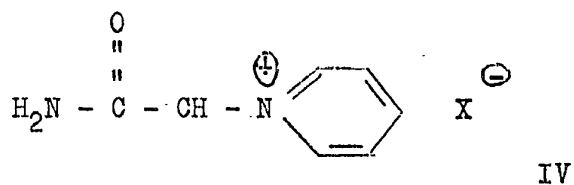
6.9.72

406858



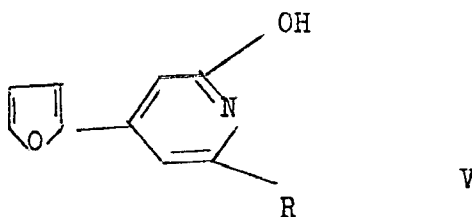
y ésta se condensa, análogamente a los datos de Chem. Ber. 90 [1957], 711, con una sal de piridinio de la fórmula

5



10 en la que X significa halógeno, preferiblemente cloro. En este caso resultan compuestos de la fórmula general

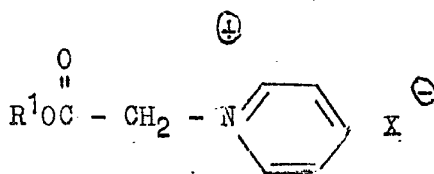
15



20

2) Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula III, de acuerdo con los datos de Chem. Ber. 103 [1970], 322, con sales de piridinio de la fórmula

25



6.9.72

406858

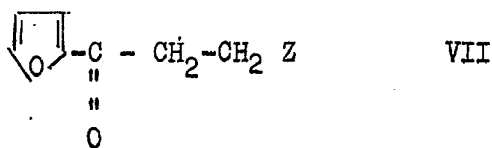
20



en la que R¹ significa el grupo metilo o etilo y
 X significa halógeno, preferiblemente cloro, en
 presencia de NH₄OAc en un disolvente apropiado,
 preferiblemente ácido acético glacial o etanol. Por
 5 este camino también se obtienen los compuestos de
 la fórmula V.

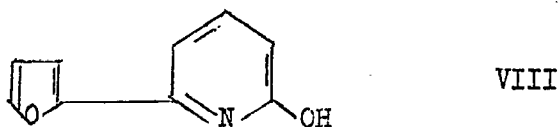
3) Se hace reaccionar una base de Mannich
 de la fórmula

10



en la que Z significa un grupo amino secundario, por
 15 ejemplo dimetilamina o piperidina, con una sal de
 piridinio de la fórmula VI en las condiciones espe-
 cificadas en el apartado 2), y se obtiene el com-
 puesto de la fórmula

20



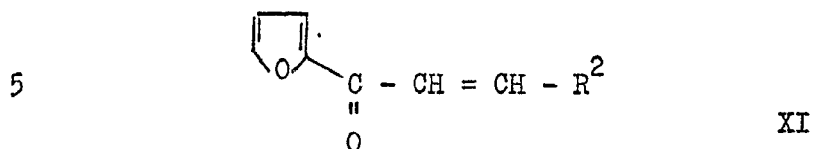
25

4) Se condensa 2-acetilfurano con un piri

406858

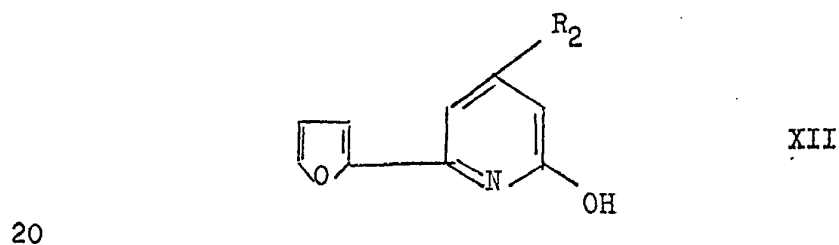


mar compuestos de la fórmula



10 en la que R^2 tiene el significado de R, con la excepción de que R^2 no debe representar H ni 2-, 3- ó 4- pirídilo.

15 Los compuestos de la fórmula XI pueden ser sometidos a ciclización, de modo correspondiente a los modos de procedimiento 1) y 2), con las sales de piridinio IV o VI, para formar el compuesto



25 Los compuestos de la fórmula II, en donde A significa un grupo OH, aparecen en dos formas

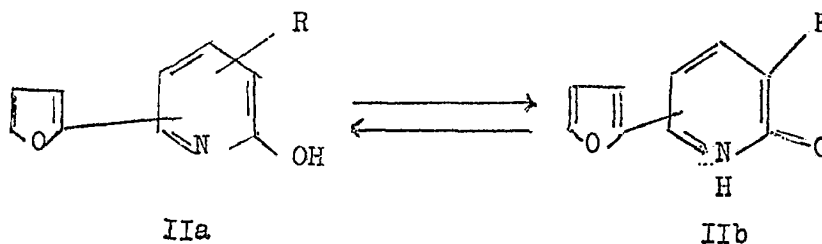
406858

20



tautómeras (fórmulas generales IIa y IIb).

5

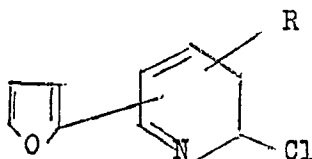


10

De acuerdo con métodos usuales de modo general se pueden preparar a partir de éstos los compuestos de la fórmula general II.

6) Se hace reaccionar la mezcla de tautómeros de los compuestos IIa y IIb con agentes de cloración, preferiblemente POCl_3 , a temperatura elevada, preferiblemente entre 100° y 180°C (bajo presión), y se obtienen compuestos de la fórmula

20



XIII

25

6.9.72

406858

20

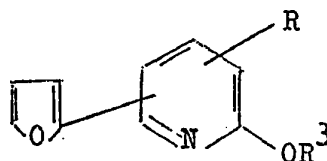


7) Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula XIII con alcoholatos de metal alcalino, preferiblemente alcoholatos de sodio de la fórmula R^3ONa , en la que R^3 significa un radical alcoholo con 1 a 10 átomos de carbono, el radical dietilaminoetilo o el radical dimetilaminoetilo. En este caso la reacción se efectúa convenientemente en un disolvente a temperatura elevada (80-200°C). En cantidad de disolvente, además del alcohol R^3OH en exceso, en el cual R^3 tiene los significados indicados, son apropiados también otros disolventes inertes, por ejemplo acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida y dioxano.

En el caso de disolventes de bajo punto de ebullición puede ser necesario llevar a cabo la reacción en un adecuado recipiente de presión.

En esta reacción resultan los compuestos

20



XIV

en donde R^3 tiene los significados arriba indica-

6.9.72

406858



dos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen efecto antimicrobiano y poseen sólo una pequeña toxicidad. Son apropiados en tratamiento por
5 vía interna y externa para combatir bacterias, hongos y protozoos y se caracterizan en parte por un amplio espectro de efecto.

Es especialmente digno de mención el efecto de los preparados contra bacterias gram-negativas.
10 Por lo tanto, las sustancias son apropiadas para combatir infecciones de la zona intestinal y de la zona urogenital.

Para la administración por vía externa son apropiados especialmente los compuestos de la
15 fórmula general I en donde el radical R significa un grupo alcohol, especialmente el grupo metilo. Administrados por vía interna, manifiestan un efecto especialmente bueno compuestos en los cuales R significa el radical piridilo. Entre éstos se ha
20 de resaltar especialmente la 4-(5-nitro-2-furil)-6-(2-pirido)-2-(1H)-piridona.

Para la administración terapéutica, los compuestos de acuerdo con el invento son transformados de manera usual en los preparados galénicos
25 habituales, por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas,

406858



5 pomadas, gotas, tinturas, polvos para espolvorear,
etc.

5 Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por
ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con
sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agen-
tes diluyentes inertes, tales como carbonato de cal-
cio, fosfato de calcio o lactosa; agentes disgre-
gantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico;
aglutinantes, tales como almidón o gelatina; agen-
tes lubricantes, tales como estearato de magnesio
10 o talco; y/o agentes para lograr el efecto de libe-
ración retardada, tales como carboxipolimetileno,
carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa
o poli(acetato de vinilo).

15 Las tabletas pueden consistir también en
varias capas.

 De modo correspondiente pueden preparar-
se grageas revistiendo núcleos preparados análoga-
mente a las tabletas con agentes utilizados usual-
mente en revestimientos para grageas, por ejemplo
20 colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido
de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de libe-
ración retardada o para evitar incompatibilidades,
el núcleo puede consistir también en varias capas.
25 De igual modo también la envolvente de grageas, con

406858



el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias sustancias, pudiendo ser utilizadas las sustancias auxiliares arriba citadas en el caso de las tabletas.

5 Zumos de las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener, además de ello, sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

10

15

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

20

Supositorios apropiados pueden ser preparados por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilén-glicol o derivados de éstos.

25

6.9.72

406858

20 S



Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo en su extensión.

1.- Tabletas.

4-(5-nitro-2-furil)-6-(2-pirido)-2-(1H)-

| | | |
|----|-------------------------|--------------|
| 5 | piridona | 100,0 g |
| | Fécula de maíz | 125,0 g |
| | Lactosa | 85,0 g |
| | Acido silícico coloidal | 5,0 g |
| | Almidón soluble | 8,0 g |
| 10 | Estearato de magnesio | <u>2,0 g</u> |
| | | 325,0 g |

Preparación:

La mezcla de sustancia activa, lactosa y 110 g de la fécula de maíz es granulada con la solución en agua del almidón soluble. A partir del granulado, después que se hubieron mezclado con él los restantes componentes, se comprimen tabletas con un diámetro de 10 mm y un peso individual de 325 mg.

20 2.- Grageas.

4-(5-nitro-2-furil)-6-(2-pirido)-2-(1H)-

| | | |
|----|-------------------------|---------|
| | piridona | 100,0 g |
| | Lactosa | 50,0 g |
| | Fécula de maíz | 60,0 g |
| 25 | Acido silícico coloidal | 3,0 g |

406858

20 S



| | | |
|---|-----------------------|--------------|
| | Almidón soluble | 5,0 g |
| | Estearato de magnesio | 2,0 g |
| | Sacarosa | 50,9 g |
| | Talco | 42,0 g |
| 5 | Goma arábica | 5,0 g |
| | Dióxido de titanio | 2,0 g |
| | Colorante | <u>0,1 g</u> |
| | | 320,0 g |

Preparación:

10 La mezcla de la sustancia activa con lactosa y 50 g de la fécula de maíz es granulada con la solución del almidón soluble. A partir del granulado, después de que se hubieron mezclado con él la fécula de maíz restante, el ácido silícico coloidal y el estearato de magnesio, se comprimen núcleos

15 de grageas de 9 mm de diámetro y 220 mg de peso individual. Estos núcleos pueden ser grageados de la manera usual utilizando las demás sustancias auxiliares.

20 3.- Suspensiones.

| | | |
|----|-------------------------------------|---------------|
| | 6-(5-nitro-2-furil)-2-(1H)-piridona | 5,0 g |
| | Sacarosa | 20,0 g |
| | Carboximetilcelulosa sódica | 2,0 g |
| | Glicerina | 5,0 g |
| 25 | Sustancia aromática | c.s. |
| | Agente de conservación | c.s. |
| | Agua desmineralizada | hasta 100,0 g |

6.9.72

406858

20



Preparación:

La mezcla triturada de sustancia activa, carboximetilcelulosa sódica y glicerina es incorporada con agitación en la solución en agua de la sacarosa y del agente de conservación. Después del hinchamiento se homogeneiza y se agrega la sustancia aromática.

4.- Tabletas para chupar.

| | | |
|----|-------------------------------------|---------|
| | 6-(5-nitro-2-furil)-2-(1H)-piridona | 5,0 g |
| 10 | Glucosa monohidratada | 380,0 g |
| | Sacarosa en forma de polvo | 200,0 g |
| | Acido esteárico | 15,0 g |

Preparación:

La mezcla de sustancia activa, glucosa monohidratada y sacarosa en forma de polvo es granulada con la solución de ácido esteárico en 60 g de etanol, y el granulado es comprimido para formar tabletas de 13 mm de diámetro y 600 mg de peso individual.

20 5.- Tintura

| | | |
|----|---|--------|
| | 4-(5-nitro-2-furil)-6-metil-2-(2-dietil-aminoetil)-piridina | 2,0 g |
| | Etanol | 70,0 g |
| | Glicerina | 10,0 g |
| 25 | Cremophor EL | 2,0 g |

406858

20



Mezcla de perfumes c.s.
Agua desmineralizada hasta 100,0 g

Preparación:

5 La mezcla de perfumes, el Cremophor EL y la sustancia activa son disueltos en etanol, y luego se añade con lentitud la mezcla de glicerina y agua.

6.- Pomada.

10 4-(5-nitro-2-furil)-6-metil-2-(2-dietil-aminooctil)-piridina 2,0 g
Vaselina 35,0 g
Aceite de parafina 12,0 g
Ceresina 5,0 g
Cremophor FM recientemente preparado 3,0 g
15 Cera de lana 4,0 g
Agente de conservación c.s.
Mezcla de perfumes c.s.
Agua desmineralizada hasta 100,0 g

Preparación:

20 La mezcla de la sustancia activa finamente dividida con el aceite de parafina es incorporada en la mezcla, calentada a 70°C, de vaselina, ceresina, Cremophor FM recientemente preparado y cera de lana, luego se añade la solución, también calentada a 70°C, del agente de conservación en agua.
25

406858



Finalmente la pomada es homogeneizada, perfumada y agitada en frío.

7.- Crema eliminable por lavado

4-(5-nitro-2-furil)-6-metil-2-(2-dietil-

| | | |
|----|----------------------------|---------------|
| 5 | aminoetil)-piridina | 2,0 g |
| | Alcohol estearílico | 10,0 g |
| | Vaselina amarilla | 15,0 g |
| | Cera amarilla | 5,0 g |
| | Monoestearato de glicerina | 3,0 g |
| 10 | Esperma de ballena | 5,0 g |
| | Cremophor O | 1,0 g |
| | Glicerina | 10,0 g |
| | Agente de conservación | c.s. |
| | Mezcla de perfumes | c.s. |
| 15 | Agua desmineralizada | hasta 100,0 g |

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa finamente dividida con vaselina amarilla, cera amarilla, alcohol estearílico, monoestearato de glicerina, esperma de ballena y Cremophor O es calentada a 70°C. A esto se añade la solución, también llevada a 70°C, del agente de conservación en la mezcla de glicerina y agua, y la crema es homogeneizada, perfumada y finalmente agitada en frío.

25

6.9.72

406858



8.- Polvo para espolvorear.

| | | |
|---|-------------------------------------|---------------|
| | 6-(5-nitro-2-furil)-2-(1H)-piridona | 2,0 g |
| | Mezcla de perfumes | c.s. |
| | Acido silícico coloidal | 3,0 g |
| 5 | Talco | 40,0 g |
| | Fécula de trigo | hasta 100,0 g |

Preparación:

Los componentes son mezclados de manera apropiada.

10 Los siguientes Ejemplos explican el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1.

4-(5-nitro-2-furil)-6-(2-pirido)-2-(1H)-piridona

15 a) 1-(furil-2-)-3-(piridil-2-)-propen-(1)-ona-(3)

20 En un recipiente de 10 litros se enfrían a 0°C 4 litros de una lejía de sosa 1 N. Luego se vierte, con agitación, una mezcla de 605 g (5 moles) de 2-acetilpiridina y 480 g (5 moles) de 2-furaldehído en el espacio de 60 minutos.

Una vez terminada la adición se agita durante 1 hora más a 0°C, se filtra con succión y se lava con 10 litros de agua.

25 Después del secado se obtiene la cetona

406858

20



con 96,5% de rendimiento. Punto de fusión: 50-51°C
en benceno/ciclohexano.

b) 2-(piridil-2-)-4-(fural-2-)-piridona-(6).

800 g (4 moles) de la anterior cetona son
5 puestos en ebullición a reflujo durante 60 minutos
juntamente con 965 g (4,8 moles) de cloruro de car-
boetoximetil-piridinio y 2,4 kg de acetato de amonio
en 2,5 litros de etanol. La solución de reacción to-
davía caliente se vierte en 8 litros de agua y se
10 filtra con succión el precipitado. Se obtiene el com-
puesto de anillo con un rendimiento de 89%.

P. de f.: 207-208°C (en etanol).

c) 4-(5-nitro-2-fural)-6-(2-pirido)-2-
(1H)-piridona.

15 476,5 g (2 moles) de la 2-(piridil-2-)-4-
(fural-2)-piridona-(6) son incorporados con agita-
ción a 40-50°C en 1,5 litros de ácido sulfúrico con-
centrado. Después de esto se enfría a 0°C y se vier-
te gota a gota en el espacio de 2 horas una mezcla
20 de 100 ml de ácido nítrico (d 1,53/2,4 moles) y 200
ml de ácido sulfúrico concentrado.

La solución de color oscuro es incorpora-
da después de ello en 10 litros de agua. Se filtra
con succión el precipitado, se le suspende de nuevo
25 en aproximadamente 8 litros de agua y, se añade le-

406858



jía amónica hasta una reacción claramente alcalina.
Se filtra nuevamente con succión y se lava poste-
riormente con mucha cantidad de agua.

Rendimiento: 92%.

5 P. de f.: > 300°C (con descomposición/ en
ácido acético glacial).

Ejemplo 2.

6-(5-nitro-2-furil)-4-(4-pirido)-2-(1H)-piridona.

10 a) 1-(piridil-4-)-3-(furil-2-)-propan-
(1)-ona-(3).

15 100 g de piridin-4-aldehído (0,03 moles),
103 g de 2-acetilfurano (0,93 moles), 100 ml de
ácido perclórico al 70% y 300 ml de tolueno son
agitados durante 1 hora a 70-80°C. Se filtran con
succión los cristales y se lavan posteriormente
con un poco de metanol frío. Se obtienen 83 g del
compuesto deseado en forma de su perclorato.

P. de f.: 195°C.

b) 2-(furil-2-)-4-(piridil-4-)-piridona-6.

20 83 g (0,2 moles) del perclorato, junta-
mente con 38 g (0,2 moles) de cloruro de N-carbamoil-
metil-piridinio, se disuelven en 250 ml de metanol
y después de añadirse 24 g (0,4 moles) de metilato
de sodio se deja reposar a la temperatura ambiente
25 durante la noche. Después de esto se acidifica con

406858



ácido acético glacial y la solución se concentra por evaporación en baño María. El residuo sólido es triturado con agua y filtrado con succión. Se lava posteriormente con agua y con metanol y se obtienen
5 67 g del compuesto deseado.

P. de f.: 225-226°C.

c) 6-(5-nitro-2-furil)-4-(4-pirido)-2-(1H)-piridona.

De modo correspondiente al Ejemplo 1c se
10 octienen cristales de p. de f. 310-314°C.

Ejemplo 3.

6-(5-nitro-2-furil)-2-(1H)-piridona.

a) Clorhidrato de beta-dimetilaminoetil-furil-(2)-cetona.

15 440 g (4 moles) de 2-acetilfurano, 240 g (8 moles) de paraformaldehído y 406 g (5 moles) de clorhidrato de dimetilamina son suspendidos en 960 ml de alcohol. Después de añadirse 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla es puesta en ebullición durante 4 horas con agitación. Se enfría,
20 se filtran con succión los cristales formados y se obtiene la sal de Mannich con un rendimiento de 73%.

P. de f.: 180-181°C.

25 b) 6-(furil-2-)-2-(1H)-piridona.

406858



43,5 g (0,55 moles) de piridina son calentados a 100 g y a esto se añaden gota a gota 61 g (0,5 moles) de éster etílico de ácido cloroacético de modo tal que la temperatura se mantiene en 105°C sin calentamiento desde el exterior. Después de haber cesado la reacción, la masa fundida es recogida en 300 ml de etanol, se agregan 0,5 moles de la sal de Mannich y 300 g de NH₄OAc y se pone en ebullición a reflujo durante 2½ horas. El alcohol es eliminado en vacío y el residuo es triturado con aproximadamente 200 ml de agua. Los cristales remanentes son filtrados con succión.

Se obtiene la piridona con un rendimiento de 56%.

P. de f.: 168-169°C (en isopropanol).

c) 6-(5-nitro-2-furil)-2-(1H)-piridona.

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el Ejemplo 1c. Punto de fusión: (con descomposición) 270°C (en dioxano).

Ejemplo 4.

2-(2-dimetilamino-etoxi)-6-(5-nitro-2-furil)-piridina.

a) 2-(2-dimetilamino-etoxi)-6-(furil-2-)-piridina.

8,05 g (0,05 moles) de la 6-(furil-2-)-2-

406858²⁰ S



(1H)-piridona descrita en el Ejemplo 3b son calentados a 120-130°C con 10,5 g de carbonato de potasio en 80 ml de dimetilformamida. A esto se añaden, en el transcurso de aproximadamente 2 horas, en porciones, 8,6 g (0,06 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo. Se agita durante 5 horas más a esta temperatura, a continuación se vierte en 300 ml de agua y se extrae con éter la fase acuosa. La fase orgánica es secada sobre carbonato de potasio, es concentrada, y el residuo es destilado.

P. de eb./ 0,05 torr/ 107-108°C.

b) 2-(2-dimetilamino-etoxi)-6-(5-nitro-2-furil)-piridina.

Se somete a nitración del modo indicado en el Ejemplo 1c, se vierte la mezcla de nitración en agua y se neutraliza con amoníaco la solución transparente. La solución acuosa se extrae por agitación con éter, la fase orgánica se seca y se concentra. El residuo es recogido en bencina y es llevado a cristalización en baño de enfriamiento.

P. de f. 42-44°C.

Ejemplo 5

2-(piridil-2)-4-(5-nitro-2-furil)-6-cloro-piridina

a) 2-(piridil-2)-4-(furil-2-)-6-cloro-piridina.

406858



23,8 g (0,1 moles) del compuesto descrito en el Ejemplo 1b son calentados a 150°C durante 5 horas en el tubo bomba con 50 ml de POCl₃. A continuación la mezcla de reacción es descompuesta con agua helada y neutralizada con álcali. Los cristales remanentes son filtrados con succión y cristalizados en isopropanol.

P. de f.: 168-170°C.

b) 2-(piridil-2)-4-(fúril-2)-6-cloro-piridina.

El compuesto precedente es nitrado y tratado de modo análogo al Ejemplo 1c.

P. de f.: 174-175°C.

Ejemplo 6

2-(piridil-2)-4-(5-nitro-2-fúril)-6-metoxi-piridina.

a) 2-(piridil-2)-4-(fúril-2)-t-metoxi-piridina.

10 g (0,04 moles) del compuesto descrito en el Ejemplo 5a son calentados a 150°C durante 5 horas con 5,5 g (0,1 moles) de metilato de sodio en recipiente de presión con 100 ml de metanol. A continuación la solución se concentra, se recoge en agua y se filtra con succión. P. de f.: 124°C (en ciclohexano).

b) 2-(piridil-2)-4-(5-nitro-2-fúril)-6-

406858



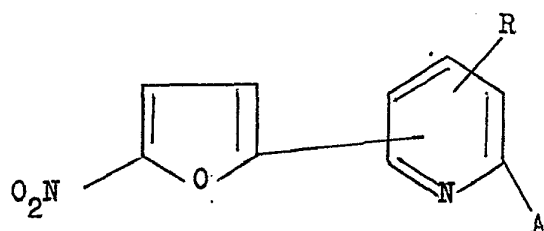
metoxi-piridina.

El compuesto precedente es nitrado y tratado de modo análogo al Ejemplo 1.

P. de f.: 209-210°C.

5 Los compuestos adicionales siguientes de la fórmula general I se obtienen por nitración de acuerdo con el Ejemplo 1c.

10



I

15

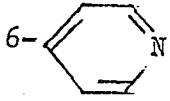
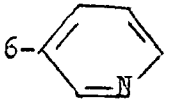
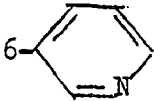
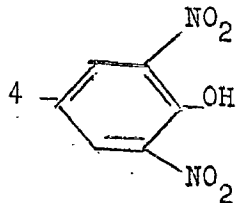
| Ejemplo | Posición del grupo 5-nitro-2-furilo | R y su posición | A | P. de f. °C |
|---------|-------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------|
| 7 | 6 | | Cl | 249-250 |
| 8 | 6 | H | OCH ₃ | 136-138 |
| 9 | 6 | H | OC ₁₀ H ₂₁ | 40-41 |
| 10 | 6 | H | OC ₄ H ₉ | 58-60 |
| - 11 | 4 | | OH | 340 |

6.9.72

406858



Ejem- Posición R y su posición A P. de f.
 plo del gru- tro-2-fu
 rilo

| Ejem- plo | Posición del grupo | R y su posición | A | P. de f. |
|-----------|--------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 12 | 4 |  | OCH ₃ | 158-160 |
| 13 | 4 |  | OCH ₃ | 168-171 |
| 14 | 4 |  | OH | 320-322 |
| 15 | 4 | 6-CH ₃ | OCH ₃ | 230-231 |
| 16 | 4 | 6-CH ₃ | OH | 312-316 |
| 17 | 4 | 6-CH ₃ | OC ₃ H ₇ | 95-100 |
| 18 | 4 | 6-CH ₃ | OCH ₂ CH ₂ -N | C ₂ H ₅ 78-79 |
| 19 | 4 | 6-CH ₃ | OC ₁₀ H ₂₁ | C ₂ H ₅ 52-54 |
| 20 | 4 | 6-C(CH ₃) ₃ | OH | 290-293 |
| 21 | 6 |  | OH | 284-285 |

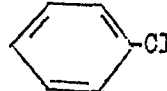
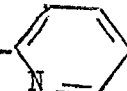
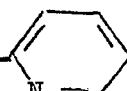
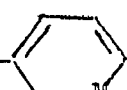
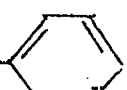

6.9.72

20 SEP 1972



406858

| Ejem- plo | Posición del gru- po | R y su posición | A | P. de f. pC |
|--------------|----------------------------|-----------------|---|----------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | |
|----|---|---|------------------|---------|
| 22 | 6 | 4 -  | OH | 320 |
| 23 | 6 | 4 -  | OH | 298-300 |
| 24 | 6 | 4 -  | Cl | 214-216 |
| 25 | 6 | 4 -  | OH | 300 |
| 26 | 6 | 4 -  | Cl | 228-229 |
| 27 | 6 | 4 -  | OCH ₃ | 187-188 |

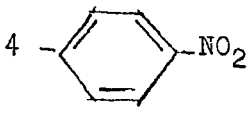
6.9.72

- 27 -

406858



Ejem- Posición R y su posición A P. de f.
plo del gru- po 5-ni- tro-2-fu- rilo

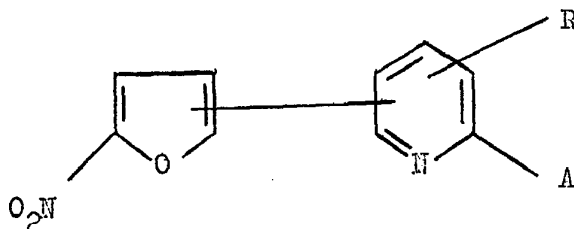
| Ejem- plo | Posición del gru- po 5-ni- tro-2-fu- rilo | R y su posición | A | P. de f. °C |
|-----------|---|---|----|----------------|
| 28 | 6 |  | OH | 330-335 |
| 29 | 6 | 4-C ₃ H ₇ | OH | 215-218 |

406858



REIVINDICACIONES

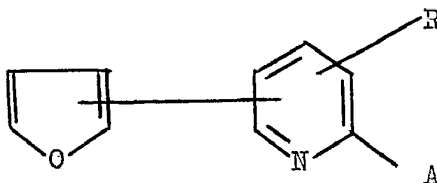
1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



en donde A puede significar un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un grupo alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo dimetilaminoetoxi o dietilaminoetoxi y R puede significar un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical piridilo o fenilo [que puede estar sustituido por grupos cloro, hidroxilo o nitro], caracterizado porque, de acuerdo con métodos usuales, preferiblemente por tratamiento con una mezcla de ácido nítrico/ácido sulfúrico a temperaturas entre -20°C y + 20°C, se somete a nitración un compuesto de la fórmula II

2.7.73.

406858



en donde A y R tienen los significados arriba indicados.

21.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

20 ABR. 1973

Madrid,

P. A.

G.D.S.-
2.7.73.