

Int. Cl.:

Cl. Cl. CO 7D // A 61K

44 1657

Case 4 - 8026/1-3

Memoria Descriptiva

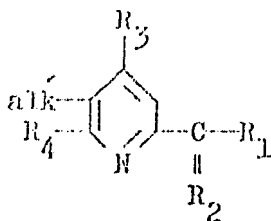
sobre:

Procedimiento para la obtención de nuevos
compuestos de piridina

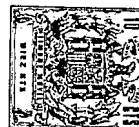
Solicitante: CIBA-GEIGY AG. entidad suiza, residente en Basilea (Suiza)

ANULADO
PROHIBIDA LA CONSULTA
Y LA EXPEDICION DE
COPIAS Y CERTIFICACIONES

La invención se refiere a nuevos compuestos de piridina de fórmula I



(I),



en la que alk significa un grupo alquilo con más de dos átomos de carbono, R_1 significa un grupo hidroxilo, en caso dado sustituido o un grupo amino, en caso dado sustituido, R_2 significa oxígeno o azufre, R_3 y R_4 , independientes entre si, significan un grupo alcoxi, un grupo amino, en caso dado sustituido, un grupo halógeno o un grupo hidroxilo, donde bien R_3 ó R_4 puede ser hidrógeno, así como sus sales y N-óxidos, y a procedimientos para su obtención.

5.

En lo anterior y a continuación se entenderán bajo los grupos alquilo alk los restos alquilo ramificados, ante todo de cadena recta, con 3 - 10 átomos de carbono, preferentemente los restos de alquilo inferior, con 4 - 6 átomos de carbono y muy especialmente, los restos de alquilo inferior con 4 y 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales restos de alquilo inferior son los restos propilo, isopropilo y los restos butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, rectos y ramificados, enlazados en posición arbitraria.

10.

15.

Un grupo hidroxilo R_1 , en caso dado sustituido, es por ejemplo, un grupo hidroxilo tal como eterado, tal como sustituido por grupos de alquilo inferior o grupos cicloalquilo, o grupos aza- u oxaalquilo, esto es, alcoxi inferior, cicloalcoxi, aza- u oxaalcoxi, pero también hidroxilo libre.

20.

La parte alquilo inferior de un grupo alcoxi inferior R_1 es un grupo alquilo inferior ramificado o, preferentemente de cadena recta, preferentemente con 1 - 7 átomos de car-

25.



bono y, especialmente, con 1 - 3 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, de cadena recta o ramificado, enlazado en posición arbitraria.

5. Un grupo cicloalcoxi R_1 es, por ejemplo, uno en el que la parte cicloalquilo tiene 3 - 8, especialmente 3 - 6 átomos de carbono de anillo. Tales restos son, por ejemplo, ciclohexiloxi, ciclopentiloxi, ciclobutiloxi y ciclopropiloxi.

10. Los grupos aza- y oxaalquilo en los grupos aza- u oxaalcoxi R_1 son, especialmente, grupos aminoalquilo o bien alcoxialquilo, en caso dado sustituidos, donde la parte alquilo inferior contiene preferentemente 1 - 7 átomos de carbono y, especialmente, de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos azaalcoxi R_1 son, por ejemplo, amino-alcoxi inferior, mono- o dialquilo

15. inferior-amino-alcoxi inferior ó alquilen inferior-amino, preferentemente con hasta 7 átomos de carbono, tales como aminometoxi, metilaminometoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-dimetilaminoetoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, propoximetoxi, 3-metoxipropoxi, pirrolidino-metoxi ó 2-piperidinoetoxi.

20. Oxaalcoxi R_1 es, especialmente, alcoxi inferior-alcoxi, donde los restos inferiores son especialmente aquellos con 1 - 7 átomos de carbono, tales como etoximetoxi, propoximetoxi y, especialmente, metoximetoxi, 2-metoxi-etoxi y 3-metoxi-propoxi.
- 25.



5. Grupos amino R_1 , en caso dado sustituidos, son por ejemplo, los grupos mono- y dialquilo inferior-amino, los grupos alquileno inferior-amino, en los cuales la parte alquileno inferior también puede estar interrumpida por heteroátomos, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno y/o sustituida, por ejemplo, por hidroxilo, y grupos de hidroxiamino.

10. El mono- y dialquilo inferior-amino R_1 tiene en la parte alquilo inferior especialmente 1 - 7, ante todo 1 - 3 átomos de carbono. El alquileno inferior-amino tiene en la parte alquileno inferior, especialmente, hasta 7 átomos de carbono y preferentemente como mínimo 2 átomos de carbono, ante todo, 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena alquileno, tal como butileno-1,4, pentileno-1,5, 1,5-dimetilpentileno-1,5, hexileno-1,5. Así R_1 es, por ejemplo, amino libre, metilamino, etilamino, n-propilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, N-metil-N-etilamino, pirrolidino o piperidino.

15. Alquileno inferior-amino R_1 interrumpido por heteroátomos es, por ejemplo, oxa-, tia- y aza-alquileno inferior-amino, tal como morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, 2,6-dimetil-piperazino, N'-metil-piperazino ó N'-(2-hidroxietil)-piperazino.

20. Halógeno representa fluor o bromo y, especialmente, cloro.

25. Los nuevos compuestos de piridina poseen valiosas propiedades farmacológicas.



Muestran una inhibición de la dopamina- β -hidroxilasa, tal y como se puede demostrar en las ratas en dosis de unos 20 a unos 500 mg/kg p.o., así como un efecto antihipertensivo, tal y como se puede demostrar en la rata renal-hipertónica y en la rata hipertónica con sal metacortacoide en dosis de unos 20 a unos 100 mg/kg/día p.o. y en los perros renal-hipertónicos en dosis de unos 20 a unos 100 mg/kg/día p.o. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa con efecto antihipertensivo y una compatibilidad sorprendentemente buena. Además, los nuevos compuestos se pueden emplear para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente compuestos de eficacia farmacéutica, como productos intermedios.

Son especialmente valiosos los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidróxi libre, alcoxi inferior, cicloalcoxi, amino-alcoxi inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino libre, hidroxiamino, alquileo inferior-amino, oxa-, aza- o tia-alquileo inferior-amino, mono- o dialquilo inferior-amino, R_2 significa oxígeno o azufre, R_3 y R_4 en cada caso significan alcoxi, amino libre, mono- o dialquilo inferior-amino, alquileo inferior-amino, oxa-, aza- ó tia-alquileo inferior-amino, halógeno o hidroxil libre, donde bien R_3 o R_4 puede ser hidrógeno y alk representa un grupo alquilo con 3 - 10 átomos de carbono, así como sus N-óxidos.

De los mencionados compuestos de fórmula I son espe-



- cialmente adecuados aquellos en los que R_1 significa hidróxi libre, alcoxi inferior, amino libre, hidroxiamino, monoalquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-metil-piperazino ó N'-(2-hidroxietyl)-piperazino,
5. R_2 significa oxígeno o donde el grupo $-C(=R_2)R_1$ es tiocarbamilo, R_3 y R_4 en cada caso, significan alcoxi, amino libre, monoalquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, halógeno o
10. hidróxi libre, pudiendo uno de los restos R_3 y R_4 ser también hidrógeno, y alk representa un grupo alquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, así como sus sales.

- De estos compuestos son de destacar especialmente aquellos de fórmula I en la que R_1 significa hidróxi libre,
15. metoxi, etoxi, amino libre, metilamino, di-metilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino, R_2 significa oxígeno, R_3 y R_4 , en cada caso, significan metoxi, etoxi, amino libre, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino,
20. cloro o hidróxi libre, pudiendo uno de los restos R_3 y R_4 ser también hidrógeno, y alk representa un grupo alquilo con 4 ó 5 átomos de carbono, siendo alk especialmente de cadena recta.

Son de mencionar expresamente:

25. la 2-carboxi-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina,



- la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina,
- la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina,
- la 2-carboxi-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina,
- la 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-metoxi-piridina,
- 5. la 2-carboxi-5-n-butil-6-metoxi-piridina,
- la 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butil-6-amino-piridina,
- la 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-amino-piridina,
- la 2-metoxicarbonil-4-metoxi-5-n-butil-piridina,
- la 2-carbamoil-4-metoxi-5-n-butil-piridina,
- 10. la 2-carboxi-4-n-propoxi-5-n-butil-piridina,
- la 2-carboxi-4-metoxi-5-isoamil-piridina,
- la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-amil-piridina,
- la 2-carboxi-4-etoxi-5-n-butil-piridina,
- la 2-metoxicarbonil-4-piperidino-5-n-butil-6-cloro-piridina,
- 15. la 2-metoxicarbonil-4-piperidino-5-n-butil-piridina,
- la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-piperidino-piridina,
- la 2-carboxi-4,6-dimetoxi-5-n-butil-piridina y
- la 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butil-6-hidroxi-piridina.

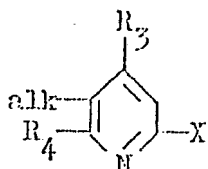
Es de mencionar especialmente la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina que en las ratas, en dosis de 30 - 500 mg/kg p.o. muestra una inhibición de dopamin- β -hidroxilasa así como en las ratas renal-hipertónicas en dosis de 30 - 100 mg/kg p.o. un efecto antihipertensivo con buena compatibilidad.

Los nuevos compuestos de piridina se obtienen según métodos en si conocidos.

25.

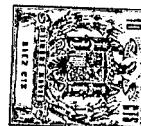


Así se puede proceder, por ejemplo, transformando en un compuesto de fórmula



(II) ,

5. en la que alk, R₃ y R₄ tienen el significado de arriba y X es un resto transformable en el grupo $-C(=R_2)R_1$, o en un N-óxido del mismo, X en el grupo $-C(=R_2)R_1$.
- Un resto X transformable en el grupo $-C(=R_2)R_1$ es, por ejemplo, un resto transformable por oxidación o solvólisis.
- Un resto X transformable por oxidación en el grupo $-C(=R_2)R_1$ es, por ejemplo, el grupo formilo o un derivado funcional del mismo, tal como su hidrato, amoniacato o acetal, por ejemplo, dialquilacetal o alquilenacetal, tal como dimetilacetal, dietilacetal o etilenacetal, o un diéster, tal como un dihalógenometilo, por ejemplo, diclorometilo.
10. La oxidación se puede realizar en la forma usual. Agentes de oxidación adecuados son los agentes de oxidación débiles, medio fuertes, pero también los fuertes, tales como el oxígeno del aire, en caso dado en presencia de cantidades catalíticas de metales pesados, por ejemplo, manganeso, platino o paladio, o de sales de metales pesados, tales como sales de manganeso, por ejemplo, sulfato de manganeso-II, o de peróxidos, tales como peróxidos acílicos, por ejemplo, peróxido diacetili-
- 15.
- 20.



- co, o compuestos de oxígeno oxidantes inorgánicos, tales como permanganatos, por ejemplo, permanganato potásico, nitratos, por ejemplo, nitrato potásico, ácido nítrico, cromatos, por ejemplo, cromato potásico o dicromato potásico, en caso dado
5. junto con un ácido, tal como ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno, en caso dado junto con alcali, tal como lejía sódica o lejía potásica. Con especial esmero se puede oxidar, por ejemplo, con óxido de plata Ag_2O , por ejemplo, como suspensión en alcali, tal como lejía sódica o lejía potásica, o también en
10. solución amoniacal. La oxidación se puede realizar también electrolíticamente en la forma usual.

- Los grupos sensibles funcionales se protegen en caso dado durante la duración de la oxidación, por ejemplo, en la forma usual. Así se pueden acilar los grupos hidroxilo y/o amino
15. en la forma usual. De los compuestos acilados, oxidados, se pueden liberar entonces, una vez efectuada la oxidación, los compuestos con los grupos hidroxilo y/o amino en la forma usual. La clase de la acilación es aquí de importancia subordinada. Grupos acilo protectores adecuados son, por ejemplo, alcanilo, tal como acetilo, o arilo, tal como benzoilo. Grupos protectores adecuados son además, por ejemplo, los indicados más abajo.
- 20.

- Un resto X transformable por solvólisis es especialmente un resto transformable por hidrólisis, amonólisis, alcoholólisis o hidroxilaminólisis.
- 25.



Los restos X transformables por hidrólisis son especialmente los restos de trihalogenometilo, donde Hal significa cloro, bromo o yodo, especialmente $-CCl_3$, y los grupos carboxilo funcionales modificados que son diferentes a $-C(=R_2)R_1$.

5. Tales grupos carboxilo modificados, funcionales, son especialmente el halogenocarbonilo, por ejemplo, el clorocarbonilo, los grupos carboxilo anhidrados, por ejemplo, aciloxicarbonilo, pudiendo ser el resto aciloxi un resto aciloxi correspondiente a un compuesto de fórmula I o cualquier otro resto aciloxi arbitrario, por ejemplo, alcanoiloxi, tal como acetoxi, o aroiloxi, tal como benzoiloxi. Grupos carboxilo funcionalmente modificados, adecuados, son también los grupos ciano, que en la forma usual se pueden transformar en grupos carboxilo libre o en carbamoilo o tiocarbamoilo, según la reacción, con un exceso de agua, ventajosamente en ácido o base, o con poca agua o sulfuro de hidrógeno, ventajosamente en ácido o base. Grupos carboxilo funcionalmente modificados adecuados son también los grupos imidino, que en la forma usual, por ejemplo, en presencia de bases fuertes, tales como lejía sódica o lejía potásica o ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico o sulfúrico, se pueden transformar en grupos carboxilo libres.
- 10.
- 15.
- 20.

- Restos X transformables por amonólisis son especialmente los restos halógenocarbonilo, tal como el resto clorocarbonilo o el resto aciloxicarbonilo, tales como los arriba mencionados. Bajo amonólisis se ha de entender también una aminó-
- 25.



- lisis. Se emplea, por lo tanto, en la forma usual amoniaco o una amina que lleve en el átomo de nitrógeno como mínimo un átomo de hidrógeno, preferentemente a temperatura normal o más elevada. En lugar de amoniaco se puede emplear también un medio ceder de amoniaco, tal como hexametilentetramina, úrea o una amida metálica, tal como una amida de metal alcalino, por ejemplo litio-, sodio- o potasio-amida.
- 5.

- Restos X transformables por alcoholólisis son especialmente los restos de halógenocarbonilo, tales como el resto clorocarbonilo, o los restos aciloxicarbonilo, tales como los arriba mencionados. La reacción se puede efectuar en la forma usual, especialmente con un alcohol de fórmula R_1OH , donde R_1 , según la fórmula I, es un sustituyente de un grupo hidroxilo, o con un alcoholato correspondiente, por ejemplo, alcoholato sódico.
- 10.
- 15.

- Restos X transformables por hidroxiaminólisis son, especialmente, el resto halógenocarbonilo, tal como el resto clorocarbonilo, o los restos aciloxicarbonilo, tales como los arriba mencionados. La reacción se puede efectuar en la forma usual en presencia de hidroxilamina, ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno, o en un alcohol, tal como metanol o etanol.
- 20.

- Los compuestos de fórmula I, en los cuales el grupo $-C(=R_2)R_1$ representa tiocarbamilo, se pueden obtener, además, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, donde R_3, R_4 y
- 25.



alk tienen los significados arriba indicados, y el grupo $-C(=R_2)R_1$ significa metilo, con azufre o una amina o amoniaco.

La reacción se puede efectuar en la forma usual. Ventajosamente se calientan los participantes en la reacción durante un periodo

5. de tiempo largo, por ejemplo, durante varias horas, por ejemplo 10 - 20 horas a más de 100° , por ejemplo, $150 - 170^\circ$. En caso dado se trabaja bajo presión, según la volatibilidad de los participantes en la reacción. Aminas adecuadas son las aminas secundarias o primarias. Empleando amoniaco se trabaja preferentemente con polisulfuro amónico, por ejemplo, en un disolvente tal como dioxano.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar los sustituyentes.

15. Los grupos carboxilo esterificados, los grupos carbamoilo y los grupos tiocarbamoilo se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis, preferentemente en presencia de bases fuertes, tales como hidróxidos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico o clorhídrico, en grupos carboxilo libre. Si se desea se puede agregar en la hidrólisis de los grupos carbamoilo y tiocarbamoilo un agente de oxidación, tal como ácido nitroso.

25. Los grupos carboxilo y carbamoilo esterificados se pueden hacer reaccionar también en la forma usual con hidroxil-



amina a ácidos hidroxámicos, ventajosamente en presencia de un alcohol, tal como metanol o etanol, o de un ácido, preferentemente ácido clorhídrico.

5. Los grupos carboxilo libres o esterificados se pueden transformar también en la forma usual en grupos carbamoilo, por ejemplo, por reacción con amoníaco o aminas que muestren como mínimo un átomo de hidrógeno en el ácido de nitrógeno y, en caso dado, deshidratación de la sal amónica formada intermedariamente.
10. Los grupos carboxilo libres se pueden esterificar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un alcohol correspondiente, ventajosamente en presencia de un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o en presencia de un aceptor de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida, o por reacción con un compuesto diazoico correspondiente, por ejemplo, un diazoalcano. La esterificación se puede realizar también mediante reacción de una sal del ácido, por ejemplo, de la sal sódica, con un alcohol esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, de un haluro correspondiente,
15. tal como de un cloruro.
20. Los grupos carboxilo sustituidos por hidroxilamina se pueden transformar en los grupos carboxilo libres, en forma en sí conocida, por ejemplo, por hidrólisis, tal como arriba descrito.
25. Además, los grupos tiocarbamoilo se pueden transfor-



mar en los correspondientes grupos carbamilo hidrolizando el grupo tioamida, tal como por tratamiento con agua, en caso dado en presencia de agentes de oxidación, tales como peróxido de hidrógeno o ácido nitroso, o de agentes aceptores de azufre, tales como óxido de plomo o de mercurio.

5.

En los compuestos obtenidos, donde R_3 y/o R_4 son grupos hidroxí, estos se pueden eterar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un éster reactivo del alcohol correspondiente, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo, de un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o, especialmente, con un diazoalcano, tal como diazometano. En caso dado, y especialmente en la reacción con un diazoalcano, se forman, además de los compuestos hidroxí-eterados deseados, en caso dado, aquellos compuestos en los cuales el ataque del agente eterizador se ha realizado en un grupo N-óxido en caso dado existente, de los cuales los compuestos de la presente invención se han de separar en la forma usual.

10.

15.

En los compuestos obtenidos, que contienen grupos alcoxi, estos se pueden transformar en la forma usual en grupos hidroxí, por ejemplo, con ácido bromhídrico o yodhídrico.

20.

Además, un compuesto piridínico de fórmula I se puede N-oxidar. La oxidación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con agentes de N-oxidación, tales como peróxido de hidrógeno, ozono, perácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos persulfúricos, tales como el ácido de Caro o, especialmente, com-

25.



- puestos peroxi orgánicos, ante todo perácidos orgánicos, tales como el ácido peracético, ácido pertrifluoracético, ácido perbenzoico o ácido ftalmonoperbenzoico, que también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, tales como átomos de cloro, por ejemplo, el monoperácido clomftálico o el ácido m-cloroperbenzoico, o los compuestos hidroperóxido terciarios, tales como terc.butil- ó cumolperóxido, en caso dado en presencia de catalizadores, tales como compuestos de vanadio, titanio o molibdeno.
- 5.
10. Los compuestos de piridin-N-óxido obtenidos se pueden transformar reductivamente en los correspondientes compuestos de piridina. La reducción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en forma catalítica, como mas abajo descrito, o por reacción de haluros de fósforo.
15. Si es necesario, los grupos hidroxil libres se pueden proteger pasajeramente, por ejemplo, por eterización con grupos hidrogenolíticamente dissociables, tales como grupos bencilo, o esterificación con ácidos hidrolíticamente dissociables, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos y, si se desea, después de efectuar la reacción, liberar por ejemplo, hidrogenolíticamente (tal como por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal, tal como un catalizador de paladio) o hidrolíticamente (tal como por tratamiento con un agente hidrolizador básico adecuado). En la disociación hidrogenolítica se han de seleccionar tiempos de reacción lo
- 20.
- 25.



5. más cortos posible y condiciones lo más benignas posible para no atacar los grupos N-óxido en caso dado existentes. Es especialmente adecuado el paladio sobre carbón e hidrógeno a temperatura ambiente y tiempos de reacción breves en el caso de haber presentes grupos N-óxido.

10. En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo mono- o dialquilo inferior-amino o un grupo alquileo inferior-amino, se pueden transformar estos por disociación oxidativa en un grupo amino libre. La disociación oxidativa se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con un agente de oxidación inorgánico fuerte, tal como permanganato potásico, especialmente en un disolvente protónico, tal como un alcohol, por ejemplo, un alcohol inferior, o, ante todo, agua.

15. En los compuestos obtenidos, que contienen un átomo de halógeno, éste se puede disociar reductivamente, por ejemplo, en la forma usual con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal pesado, por ejemplo, platino, paladio o níquel, tal como paladio sobre carbón activo o níquel Raney. Aquí se seleccionan tiempos de reacción lo más breves posible para no atacar los grupos N-óxido en caso dado existentes. Es especialmente adecuado el paladio sobre carbón activo e hidrógeno a temperatura ambiente y breve tiempo de reacción en el caso de haber presentes grupos N-óxido.

25. En los compuestos obtenidos, que contienen un átomo de halógeno, éste se puede transformar por tratamiento, por



ejemplo, con amoniaco , en un grupo amino primario o, por tratamiento con una amina en un grupo amino sustituido, y esto en la forma usual.

5. En los compuestos obtenidos, que contienen átomos de halógeno, se pueden transformar estos en la forma usual en grupo hidroxí o alcoxi, por ejemplo, por tratamiento con bases adecuadas, tales como hidróxidos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, o alcoholatos, tales como alcanolatos sódicos, por ejemplo, etilato de sodio o metilato sódico.

10. En los compuestos obtenidos, que en un grupo amino llevan como mínimo un átomo de hidrógeno, éste se puede sustituir. La sustitución se efectúa; por ejemplo, por reacción con un éster capaz de reacción de un alcohol correspondiente, tal como uno de los arriba mencionados. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico, tal como un hidróxido alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico.

15. Las ulteriores transformaciones se pueden efectuar individualmente o en combinación y en secuencia arbitraria.
20. En las distintas operaciones se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos funcionales.

25. Las reacciones indicadas se realizan en la forma usual, preferentemente en presencia de disolventes, a temperatura normal, más baja o más elevada y, en caso dado en un recipiente cerrado, bajo presión.

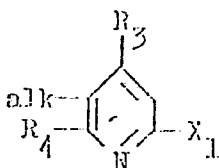


La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se realizan las etapas que faltan, por ejemplo, la N-oxidación, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal y/o se emplean los racematos o los antípodas ópticos.

5.

10.

Así, se puede partir de un compuesto de fórmula III



(III) ,

donde R₃, R₄ y alk tienen los significados arriba indicados y X₁ significa un resto transformable oxidativamente en un grupo formilo y transformar X₁ oxidativamente en un grupo formilo.

15.

Se obtiene aquí intermediariamente un compuesto de fórmula II que entonces se sigue haciendo reaccionar según la presente invención.

Un resto X₁ transformable oxidativamente en un grupo formilo es, por ejemplo, metilo o metilo llevando un grupo funcional, tal como hidróxido o halógeno, por ejemplo, hidroximetilo, halogenometilo, tal como clorometilo o bromometilo, ó metilo, hidroximetilo o carbonilo donde se halla enlazado di-

20.



sociablemente por oxidación una o varias veces un resto orgánico C-C-.

5. La oxidación de metilo X_1 , que en caso dado lleva grupos funcionales, se puede efectuar en la forma usual, especialmente con medios de oxidación fuertes, tales como permanganatos, por ejemplo, permanganato potásico, o también por cromatos, tales como cromato potásico, en caso dado en presencia de ácido, tal como ácido sulfúrico, nitratos, por ejemplo, nitrato potásico, ácidos, por ejemplo, ácido persulfúrico, o dióxido de selenio, en caso dado en un disolvente orgánico, tal como piridina, benceno, tolueno o dioxano.
10. El metilo, que está enlazado una o varias veces con un resto orgánico C-C-, especialmente C-C- una o dos veces, en forma oxidativamente dissociable (X_1) es, por ejemplo, alquen-1-ilo, pudiendo un resto de alquen-1-ilo además de en la posición 1, estar arbitrariamente sustituido, por ejemplo, por cicloalquilo o arilo, tal como ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, halogenofenilo, por ejemplo, clorofenilo, alquilfenilo, por ejemplo, metilfenilo, alcoxifenilo, por ejemplo, metoxifenilo,
15. piridilo o alquilpiridilo, por ejemplo, metilpiridilo. Tales restos metilo X_1 así sustituidos, adecuados, son, por ejemplo, vinilo o estirilo.
20. La oxidación de un resto metílico X_1 así sustituido se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con agentes de oxidación fuertes, tales como permanganatos, por ejemplo,
- 25.



- permanganato potásico, en caso dado en medio neutro o alcalino, o para aumentar el potencial de oxidación, en medio ácido, o con cromatos, tales como cromato potásico, en caso dado en presencia de ácido, tal como ácido sulfúrico, o con ozono y disociación hidrolítica, preferentemente oxidativa de los ozonidos.
5. La disociación hidrolítica se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, en medio alcalino o ácido y, preferentemente, bajo enfriamiento y atmósfera de gas inerte. La disociación oxidativa se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con
10. los agentes de oxidación usuales, tales como peróxidos, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, permanganatos, por ejemplo, permanganato potásico, cromatos, por ejemplo, cromato potásico, en caso dado en presencia de ácido sulfúrico y, especialmente, con óxido de plata en medio alcalino, tal como óxido de plata
15. en lejía sódica. En forma adecuada se calienta el ozonido cuidadosamente en presencia de un agente de oxidación o el ozonido se gotea en una solución o suspensión caliente del agente de oxidación, tal como en una suspensión calentada a unos 90 - 95° de óxido de plata en lejía sódica, preferentemente bajo
20. agitación.

- El hidroximetilo (X_1) que está enlazado oxidativamente disociable una o varias veces con un resto orgánico C-C-, especialmente C-C- simple, es, por ejemplo, hidroximetilo con el cual está enlazado otro resto hidroximetilo, en caso dado ul-
25. teriormente sustituido. Otros sustituyentes son, por ejemplo,



- alquilo, tal como metilo, o arilo, tal como fenilo. La disociación oxidativa se puede efectuar en la forma usual, tal como con tetraacetato de plomo, ácido periódico, o bismutatos, tal como bismutato de sodio. Con tetraacetato de plomo se trabaja
5. cuidadosamente, preferentemente en disolventes orgánicos, tales como benceno, tolueno, ácido acético o un alcohol, tal como metanol o etanol, en caso dado bajo adición de algo de agua. Con el ácido periódico se trabaja preferentemente en agua, en caso dado bajo adición de disolventes orgánicos miscibles con agua,
10. tales como dioxano, metanol o ácido acético. Con bismutatos, especialmente con bismutato de sodio se trabaja preferentemente en medio acuoso u acuoso-orgánico, tal como agua/dioxano ó agua/metanol, en caso dado bajo adición de algo de ácido fosfórico. Los compuestos obtenidos con un grupo formilo en lugar
15. del resto X_1 se siguen oxidando según la presente invención.
- El hidroximetilo en el cual está enlazado oxidativamente dissociable una o varias veces un resto orgánico C-C-, especialmente C-C- simple (X_1) es, por ejemplo, el hidroximetilo en el cual está enlazado carboxilo, acilo, tal como alcan
20. noilo inferior, por ejemplo, acetilo, o formilo. La disociación oxidativa se puede realizar en la forma usual, especialmente con agentes de oxidación fuertes, tales como con permanganatos, por ejemplo, permanganato potásico, o cromatos, por ejemplo, cromato potásico, en caso dado en presencia de ácidos,
25. por ejemplo, ácido sulfúrico.



- El carbonilo, en el cual está enlazado oxidativamente disociable en forma sencilla un resto orgánico C-C- es, por ejemplo, carbonilo sustituido por alquilo, especialmente metilo. La disociación oxidativa se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con perácidos, tales como ácido persulfúrico, o cromatos, tal como cromato potásico, en caso dado en presencia de ácido, tal como ácido sulfúrico, o, especialmente en el caso de metilcarbonilo (acetilo) con hipohalogenitos y a continuación ó in situ, hidrólisis, por ejemplo, con hipoclorito potásico, hipobromito potásico o hipiodito potásico. La hidrólisis se efectúa preferentemente en forma básica, por ejemplo, en presencia de hidróxido alcalino, tal como hidróxido potásico, en caso dado en alcohol, obteniéndose el correspondiente éster de fórmula I. En el caso de carbonilo metílico (acetilo) se puede proceder también halogenando primeramente el compuesto metilcarbonilo, por ejemplo, bromando, el compuesto halogenado se hace reaccionar con piridina y el compuesto piridínico obtenido se disocia alcalinamente, por ejemplo, con lejía alcalina, por ejemplo, lejía potásica.
20. En la reacción anterior se protegen los grupos funcionales, en caso dado, como arriba indicado.
- Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen productos finales básicos en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro del alcance de la invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden ob-
- 5.
- 10.
- 15.
- 25.



- tener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono- sesqui- ó polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida en los compuestos libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: hidrácidos halogenados, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido etanosulfónico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

- Los productos finales ácidos se pueden obtener asimismo, según las condiciones del procedimiento y los productos de



partida en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro del alcance de la presente invención, de sus sales. Los ácidos libres obtenidos se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios básicos correspondientes, en

5. las sales con bases, ante todo en sales con bases de aplicación terapéutica, por ejemplo, en sales con aminas orgánicas o sales metálicas. Como sales metálicas entran en consideración, ante todo, las sales de metal alcalino o las sales de metal alcalino-térreo, tales como las sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas. De las sales se pueden liberar los ácidos en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, mediante transfor-

15. mación de las bases libres en sales, separación de éstas y liberando las bases de nuevo de las sales. Debido a la estrecha relación existente entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

Según el número de átomos de carbono asimétricos y los productos de partida, así como el método de trabajo, se pueden obtener los nuevos compuestos como mezclas de racematos, como racematos o como antípodas ópticos.

25. Las mezclas de racematos se pueden separar en base



de sus diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los racematos puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- Los racematos puros se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico, o bien una base, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas d y l del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido quínico. Bases ópticamente activas adecuadas son, por ejemplo, la α -feniletilamina, α -(1-naftil)-etilamina, quinina, cinconidina y brucina ópticamente activas. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
5. Los racematos puros se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico, o bien una base, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas d y l del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido quínico. Bases ópticamente activas adecuadas son, por ejemplo, la α -feniletilamina, α -(1-naftil)-etilamina, quinina, cinconidina y brucina ópticamente activas. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
10. Acidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas d y l del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido quínico. Bases ópticamente activas adecuadas son, por ejemplo, la α -feniletilamina, α -(1-naftil)-etilamina, quinina, cinconidina y brucina ópticamente activas. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.
15. Bases ópticamente activas adecuadas son, por ejemplo, la α -feniletilamina, α -(1-naftil)-etilamina, quinina, cinconidina y brucina ópticamente activas. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

- Según la presente invención se pueden obtener también los productos finales en forma de los racematos puros o bien de los antípodas ópticos, empleando productos de partida conteniendo uno o varios átomos de carbono asimétricos en forma de los racematos puros o bien de los antípodas ópticos.
20. Según la presente invención se pueden obtener también los productos finales en forma de los racematos puros o bien de los antípodas ópticos, empleando productos de partida conteniendo uno o varios átomos de carbono asimétricos en forma de los racematos puros o bien de los antípodas ópticos.

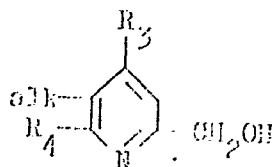
- Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos
25. Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos



de partida que conducen a los productos finales especialmente destacados al principio.

Los productos finales son conocidos o se pueden obtener, en caso de ser nuevos, según métodos en si conocidos.

5. Nuevos son, especialmente, los productos de partida de fórmula



(III)

10. en la que R₃, R₄ y alk tienen el significado general y especialmente destacado anteriormente, que tienen las mismas propiedades farmacológicas como los compuestos de fórmula I.

Son de destacar especialmente la 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina, la 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina y la 2-hidroximetil-4-cloro-5-n-butil-6-piperidino-piridina.

15. Los compuestos de fórmula III se pueden obtener según métodos en si conocidos.

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener por transposición de los correspondientes 2-metil-piridin-N-óxidos sustituidos. La transposición se efectúa, por ejemplo, en presencia de anhídridos a temperaturas más elevadas, preferentemente a temperaturas entre 80 y 180° y ulterior hidrólisis. De los anhídridos son de mencionar especialmente el acetanhidrido, el anhídrido del ácido trifluoracético y en anhídrido del áci-

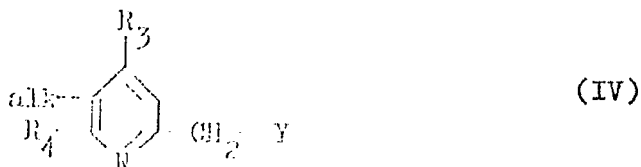
20.



do propiónico. La hidrólisis de los ésteres formados se efectúa preferentemente en presencia de ácidos según métodos conocidos. Asimismo se pueden emplear las mezclas de anhídridos con ácidos, tales como ácido trifluoracético y anhídrido de ácido trifluoracético. De esta manera se pueden obtener directamente los alcoholes.

5.

Además, los compuestos de fórmula III se pueden obtener hidrolizando un compuesto de fórmula IV



10. en la que alk, R₃ y R₄ tienen el significado de arriba e Y significa un grupo hidroxí esterificado, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, o un grupo hidroxí esterificado con un resto de un ácido orgánico, tal como ácido alquilcarboxílico, por ejemplo, ácido acético, o ácido arilcarboxílico, por ejemplo, ácido benzoico.
15. La hidrólisis se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, como arriba descrito.

Otra posibilidad para la obtención de los compuestos de fórmula III es la reducción de los compuestos de fórmula I, en la que R₂ significa oxígeno y R₁ significa el grupo hidroxí. Esta reducción se efectúa ventajosamente con hidruros complejos, tales como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio.

20.

Los nuevos compuestos, de eficacia farmacológica, se pueden emplear por ejemplo, en forma de preparados farmacéuti-



- cos que los contengan en forma libre o, en caso dado, en forma de sus sales, especialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, adecuado, por ejemplo, para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, propilenglicoles, vaselina u otros excipientes medicinales conocidos.
5. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán agentes auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales. La dosificación de los nuevos compuestos puede variar según el compuesto y las necesidades individuales del paciente.
10. 15. 20.

- Los nuevos compuestos, de eficacia farmacológica, se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionadas, o en forma de piensos o
- 25.



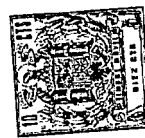
de aditivos a los piensos. Aquí se emplean, por ejemplo, los agentes de carga y diluyentes usuales.

5. La invención se refiere, además, también a los preparados farmacéuticos para el tratamiento de la hipertonia conteniendo una combinación de un aminoácido de eficacia antihipertensiva y de un compuesto de fórmula I, especialmente de uno de los especialmente destacados.

10. Aminoácidos de eficacia antihipertensiva son, por ejemplo, la α -metil-p-tirosina y, ante todo, los compuestos del tipo de la α -metildopa.

15. Los aminoácidos de eficacia antihipertensiva, ante todo los compuestos del tipo de la α -metildopa, especialmente la misma α -metildopa, se han acreditado en la terapia de la hipertonia. Así, la α -metildopa se administra con éxito en prácticamente todas las formas de hipertonia en una dosificación de unos 0,5 g a unos 2 g, en ciertos casos hasta en unos 4 g por día, véase E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1970, pag. 134.

20. Sorprendentemente se ha demostrado ahora que, mediante el tratamiento de la hipertonia con una combinación de un aminoácido de efectos antihipertensivos y un compuesto de fórmula I se prolonga el efecto antihipertensivo y se puede hacer más igualado, y se puede reducir la dosificación de los componentes, es decir, del aminoácido de efecto antihipertensivo y
25. del compuesto I, tal y como se puede demostrar en ratas mascu-



5. linas, renal-hipertónicas, según el método de Goldblatt en administración de las dosis de los componentes usuales per os o subcutáneamente. El efecto antihipertensivo se mantiene aquí durante un tiempo considerablemente mayor al que correspondería a la suma de los componentes activos de efecto antihipertensivo.

10. Esta prolongación del efecto antihipertensivo hace posible que con una sola administración diaria del preparado combinado según la presente invención se tenga suficiente. El efecto considerablemente mas igualado de la reducción de la presión sanguínea reduce las desventajas de una oscilación de la presión sanguínea en el transcurso del día, tal y como se presenta en el conocido tratamiento de la hipertonia mediante los componentes individuales de las sustancias activas, y hace más igualada la terapia para el paciente y más facilmente compatible. La reducción de las dosis de los componentes evita los peligros de una sobre-dosificación y resulta ventajosa, especialmente debido a las dosis conocidamente elevadas de los aminoácidos de eficacia antihipertensiva, especialmente de los compuestos del tipo de la α -metildopa, pudiendose lograr un alivio general del organismo del paciente.

15. Como compuestos del tipo de la α -metildopa entran en consideración, ante todo, los ácidos α -amino- α -metil- β -hidroxifenil-propiónicos, sus sales y ésteres.

20. Las sales son, especialmente, las sales con bases,



- tales como los carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, el carbonato sódico o el carbonato potásico, los hidrogenocarbonatos de metal alcalino, los hidróxidos de metal alcalino, tales como el hidróxido sódico o potásico, o los correspondientes compuestos de metal alcalino-térreo, tales como aquellos del calcio o del magnesio, o amoniaco, así como las aminas, tales como las aminas alifáticas, por ejemplo, las alquilo inferior-aminas, tales como trietilamina o trimetilamina, así como los compuestos de aluminio, tales como el hidróxido de aluminio, por ejemplo, las sales de dos moles de ácido y un mol de hidróxido de aluminio que, especialmente debido a su resorción mas lenta, falta de olor y reducidas molestias gastrointestinales, resulta más adecuado.
- 5.
- 10.

- Los ésteres son, ante todo, los ésteres de alquilo inferior, tales como ésteres de metilo y etilo. Los restos inferiores son, en lo anterior y a continuación, ante todo aquellos con hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono,
- 15.

- Es de destacar especialmente el ácido α -amino- α -metil- β -(4-hidroxifenil)-propiónico y, muy especialmente, el ácido α -amino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-propiónico, que se conoce bajo la denominación α -metildopa, así como sus sales, especialmente las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, así como, en segundo lugar, sus ésteres, tales como el éster de alquilo inferior.
- 20.

- Las sustancias activas mencionadas se pueden presen-
- 25.



5. tar, según el número de sus átomos de carbono asimétricos, en forma de mezclas de isómeros, isómeros puros (racematos) o de los antípodas ópticos. Preferentemente se emplean, en cada caso, en la forma del isómero más eficaz o bien del menos tóxico, o bien del antípoda mas eficaz o menos tóxico. Por ejemplo, como α -metildopa se puede emplear, preferentemente, su antípoda levogiro.

10. Las sustancias activas con grupos básicos, especialmente los ésteres del tipo de la α -metildopa, se pueden presentar en forma de sus sales no tóxicas. Como tales sales entran especialmente en consideración las sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como los hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, los ácidos carboxílicos y sulfónicos alifáticos, alicíclicos, 15. aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, málico, láctico, tartárico, cítrico, ascorbínico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antra- 20. nílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halógenoben- cenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfaní- lico; el ácido ciclohexil-sulfamínico, la metionina, el trip- 25. tofano, la lisina o arginina.

La invención se refiere asimismo a los preparados



farmacéuticos que contienen una combinación de un aminoácido de efecto antihipertensivo, especialmente de uno de los mencionados anteriormente como preferentes, y un compuesto I, especialmente uno de los mencionados como preferentes, así como también a la obtención de tales preparados y al empleo de las sustancias activas en forma de mencionados preparados o por aplicación combinada, pero independiente, para el tratamiento de la hipertonia.

5.

10.

15.

20.

Son de destacar especialmente los preparados farmacéuticos que contienen como aminoácido de efecto antihipertensivo el ácido α -amino- α -metil- β -(4-hidroxifenil)-propiónico o el ácido α -amino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-propiónico o una sal o un éster de alquilo inferior del mismo, y como compuesto I uno en el que R_1 significa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino libre, metilamino, di-metilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino, R_2 significa oxígeno, R_3 y R_4 , en cada caso, significan metoxi, etoxi, n-propoxi, amino libre, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, cloro, o hidroxilo libre, donde uno de los restos R_3 y R_4 también puede significar hidrógeno y alk representa un grupo alquilo de cadena recta con 4 ó 5 átomos de carbono o una sal del mismo.

25.

La invención se refiere sin embargo, ante todo a los preparados farmacéuticos que contienen el ácido α -amino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-propiónico o una sal no tóxica



del mismo y 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina o una sal no tóxica de la misma.

5. En forma correspondiente, también el empleo de estos preparados preferentes o el empleo de los distintos componentes en una terapia combinada, es un objeto especial de la invención.

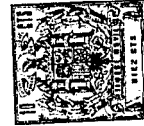
En los nuevos preparados puede variar entre amplios límites la proporción entre el aminoácido de efecto antihiper-tensivo y el compuesto de fórmula I.

10. La dosificación de los nuevos preparados depende de la eficacia de los correspondientes componentes de sustancia activa y de las necesidades individuales del paciente. Con los preparados de la presente invención se pueden reducir las dosis diarias de los componentes de sustancia activa a aproximadamen-te la mitad hasta un tercio de las dosis diarias individuales usuales.

15. Así , por ejemplo, los preparados arriba mencionados, especialmente destacados, pueden contener unos 100 - 200 mg, especialmente 150 - 200 mg de ácido α -amino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-propiónico y unos 50 - 200 mg, especialmente 20. 100 - 200 mg de la sal cálcica de la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-bu-til-piridina.

La dosis diaria asciende aproximadamente a 1 - 6 de tales dosis individuales, que preferentemente se adminis-tran en una sola vez.

25. Los preparados farmacéuticos según la presente inven-



- ción son principalmente adecuados para aplicación oral o parenteral y se presentan preferentemente en mezcla con un excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, por ejemplo, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Pa-
5. ra la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con las sustancias activas, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina u otros
10. excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, ta-
15. les como agentes de conservación, estabilización, humectación, o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.
20. La invención se describe a continuación a base de los ejemplos siguientes sin que por ello se haya de limitar la invención en forma alguna.



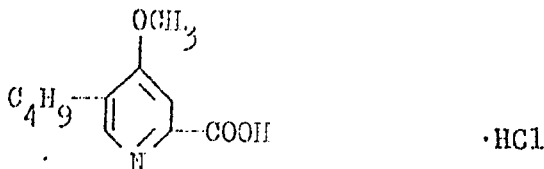
Ejemplo 1

50 g (0,188 moles) de 2-estiril-4-metoxi-5-n-butil-piridina se disuelven en 750 cc de acetona y enfriando con cloroformo-dióxido de carbono se enfría a -20°C . A unos -15°C se agregan en el plazo de 1 hora 59,5 g (0,376 moles) de permanganato potásico. Después de la adición total se obtiene una pasta resinosa, marrón-negra, muy viscosa, que con unos 250 cc de acetona se diluye, pudiéndose agitar de nuevo bien. La mezcla de reacción se agita entonces aún durante 1 hora a -10°C y durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión teñida de oscuro obtenida se evapora a 30°C hasta sequedad. El residuo obtenido se hierve dos veces, cada una con 1 litro de agua. Los filtrados se concentran por evaporación a unos 100 cc de solución, se ajusta ácido con 300 cc de ácido sulfúrico 2-n y el ácido benzoico formado se extrae dos veces, cada una con 500 cc de éter.

La fase acuosa ácida se ajusta con lejía sódica exactamente a un pH de 5. El aceite marrón precipitado se extrae con cloruro metilénico. La solución cloruro metilénica se seca y se evapora. El residuo se recoge en metanol y se hierve dos veces con carbón animal. El filtrado se pone fuertemente ácido con ácido clorhídrico etérico. La mezcla de reacción se evapora y con tolueno se expulsa todo el ácido clorhídrico y agua adheridos. El residuo se recristaliza en isopropanol. El compuesto obtenido, el hidrocloreuro de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-bu-



til-piridina tiene la fórmula



5. y un punto de fusión de 177°/260°. De este compuesto se obtiene, por reacción con la cantidad calculada de hidróxido cálcico la sal cálcica.

10. La 2-estiril-4-metoxi-5-butil-piridina, empleada como producto de partida, se obtiene en la forma usual disolviendo, por ejemplo, 50 g de 2-metil-4-metoxi-5-butil-piridina en 160 cc de benzaldehído y agregando 176 cc de acetanhidrido. La mezcla de reacción se calienta durante 20 horas bajo reflujo. Después de enfriar se extrae con lejía sódica 2-n y éter. El residuo etérico se fracciona a presión más reducida. Se obtiene así la 2-estirilo-4-metoxi-5-butil-piridina del p.eb. 155-165° (0,1 mm Hg).

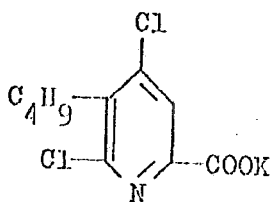
15. Ejemplo 2

20. Una solución de 30 g de 2-hidroximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina en 200 cc de etanol se agregan gota a gota, bajo agitación, a una solución de 40 g de permanganato potásico en 800 cc de acetona. Terminada la reacción se sigue agitando aún durante 15 horas. El precipitado obtenido se separa por succión y se lava bien con acetona. El producto de succión se



hierve 6 veces, cada una con 500 cc de agua y se filtra. El filtrado se concentra por evaporación. Los cristales obtenidos se separan por succión y se recristaliza en metanol/acetona. El compuesto obtenido, la sal potásica de 2-carboxi-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina, de fórmula

5.



funde a 285 - 290°C.

La 2-hidroximetil-4,6-dicloro-5-butil-piridina, empleada como producto de partida, se obtiene de la manera siguiente:

10.

Se disuelven 66 g de 2-metil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina en 600 cc de cloruro metilénico y bajo agitación, en el plazo de 2 1/2 horas se gotea una solución de 66 g ácido m-cloroperbenzoico al 85 % en 600 cc de cloruro metilénico. A continuación se sigue agitando durante 48 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se agita con solución acuosa de ferrosulfato y con solución de sosa 2-n. La solución cloruro metilénica se seca y se evapora. Se obtiene así, como residuo, el N-óxido de 2-metil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina. Este se recoge en 300 cc de tolueno y bajo agitación se agregan

15.

en el plazo de 15 minutos 82 cc de acetanhidrido. A continuación se hierve durante 15 horas bajo reflujo. La solución de

20.



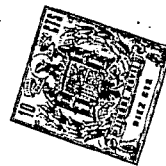
reacción se evapora. El residuo se recoge en éter y se agita con solución de sosa 2-n. La solución etérica se seca y se evapora. Después de fraccionar el residuo se obtiene la 2-acetoximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina.

5. 40 g de 2-acetoximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina se hierven en 200 cc de ácido clorhídrico 6-n durante 15 horas bajo reflujo. A continuación se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en cloroformo y se agita con solución acuosa de carbonato potásico. La solución clorofórmica se seca y se evapora. Mediante destilación fraccionada se obtiene la 2-hidroximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina del p.eb. 150 - 160° (0,1 mm Hg).
- 10.

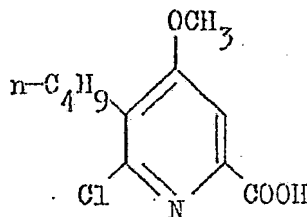
Ejemplo 3

15. Una solución de 32 g (0,14 moles) de 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina en 500 cc de acetona se gotea en el plazo de una hora, bajo agitación y a 10°C de temperatura de reacción, a una solución de 44 g (0,28 moles) de permanganato potásico en 750 cc de acetona. Terminada la adición se agita la mezcla de reacción aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°.
- 20.

La suspensión negra obtenida se evapora. El residuo se hierve 5 veces, cada una con 400 cc de agua. Las fases acuosas se reúnen y con ácido clorhídrico 2-n se ajusta a un pH de 4. El cristalizado blanco precipitado se separa por filtración



y se seca a 50° en alto vacío. Se obtiene así la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina de fórmula



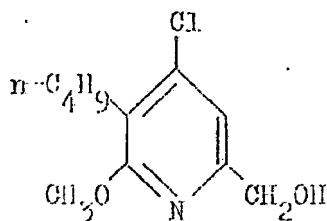
del p.f. 104 - 106°.

5. El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 103 g (0,44 moles) de 2-hidroximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina en 100 cc de metanol se gotea en el plazo de 15 minutos, bajo agitación, a una solución de 59,4 g (1,1 moles) de metilato de sodio en 500 cc de metanol.

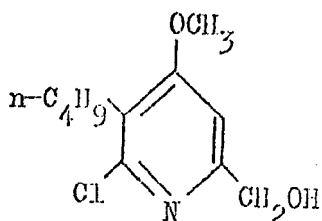
10. Terminada la adición se calienta la mezcla de reacción durante 56 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad y el residuo se suspende en éter. Después se separa por filtración el filtrado etérico se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. Mediante destilación fraccionada del residuo se obtiene la 2-hidroximetil-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina de fórmula

15. Mediante destilación fraccionada del residuo se obtiene la 2-hidroximetil-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina de fórmula





del p.eb. 95 - 98° (0,06 mm Hg) y la 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina de fórmula

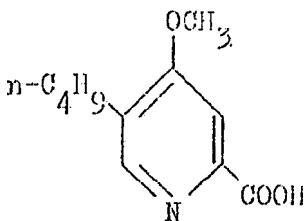


del p.eb. 130 - 134° (0,03 mm Hg).

5. Ejemplo 4

24,3 g (0,1 moles) de ácido 4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-2-picolínico disueltos en 250 cc de metanol se hidrogenan en presencia de 2,5 g de carbón-paladio al 5 %. Después de la recepción de la cantidad calculada de hidrógeno se separa el catalizador por succión y el filtrado se evapora hasta sequedad. Con tolueno se libera de la humedad residual aún adherida. El cristalizado blanco se digiere en éter y se separa por filtración. Se obtiene así el hidrocloreto de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina de fórmula

10.



15.

•HCl

del p.f. 176°.

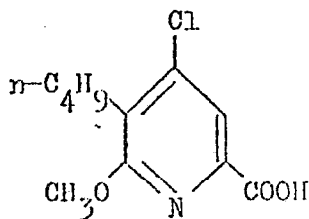


Ejemplo 5

5. Una solución de 32 g (0,14 moles) de 2-hidroximetil-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina en 500 cc de acetona se gotea en el transcurso de una hora bajo agitación a 10° de temperatura interior a una solución de 44 g (0,28 moles) de permanganato potásico en 750 cc de acetona. Terminada la adición se agita la mezcla de reacción aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión negra obtenida se filtra y el residuo se lava bien con acetona.

10. El producto filtrado se hierve cinco veces, cada una con 500 mg de agua y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados se reúnen, con ácido clorhídrico se ajusta a un pH de 4 y la suspensión se concentra por evaporación a unos 500 cc. El cristalizado precipitado se extrae con éter. Las fases etéricas se secan con sulfato sódico y se evapora. El residuo

15. se cristaliza en éter-hexano y se obtiene así la 2-carboxi-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina de fórmula



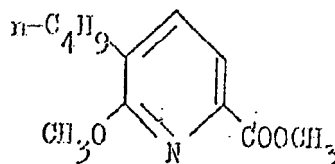
del p.f. 96 - 98°.



Ejemplo 6

5. 2,43 g (0,01 mol) de ácido 4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-2-picolínico, disueltos en 50 cc de metanol, se hidrogenan en presencia de 300 mg de carbón-paladio al 5 %. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada se separa el catalizador por succión y el filtrado se evapora hasta sequedad. Mediante destilación del residuo en el tubo esférico en alto vacío a 120° se obtiene la 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-metoxi-piridina de fórmula

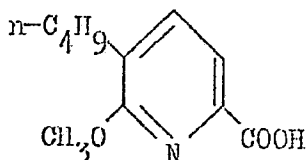
10.



Ejemplo 7

15. 2,43 g (0,01 mol) de ácido 4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-2-picolínico, disueltos en 50 cc de metanol acuoso al 70 % se hidrogenan en presencia de 300 mg de paladio-carbón al 5 %. Después de la recepción de la cantidad calculada de hidrógeno se separa el catalizador por succión y el filtrado se evapora hasta sequedad. Con tolueno se libera el residuo del ácido clorhídrico aún adherido. Se recristaliza en éter-éter de petróleo y se obtiene así la 2-carboxi-5-n-butil-6-metoxi-piridina de fórmula

20.



del p.f. 73 - 74°.

Ejemplo 8

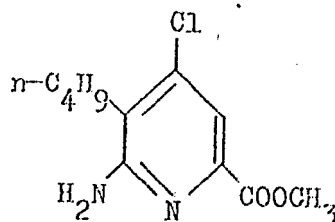
- Una solución de 19,7 g (0,07 moles) de 2-hidroxime-
5. til-4-cloro-5-n-butil-6-piperidino-piridina en 200 cc de aceto-
na se gotea en el transcurso de una hora, bajo agitación, a
10° de temperatura interior, a una solución de 32 g (0,2 moles)
de permanganato potásico en 400 cc de acetona. Terminada la
adición se agita la mezcla de reacción aún durante 1 hora a 10°
10. y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión obtenida se
separa por succión y el residuo se lava bien con acetona. El
producto de succión se hierve 5 veces, cada una con 400 cc
de agua, y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados
se reúnen, con ácido clorhídrico se ajustan ácido y se evapora
15. hasta sequedad. El residuo amorfo se disuelve en metanol y se
separa por filtración del cloruro potásico. El filtrado meta-
nólico se evapora. El residuo se disuelve en 5 veces su can-
tidad de ácido clorhídrico metanólico 10-n y se calienta duran-
te 8 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad. El
20. residuo se pone alcalino con solución saturada de bicarbonato
y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca



con sulfato sódico, se filtra y se evapora.

El residuo se recrystaliza en éter-éter de petróleo y se obtiene así la 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butil-6-amino-piridina de fórmula

5.



del p.f. 125°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

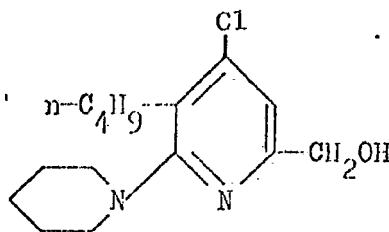
46,8 g (0,2 moles) de 2-hidroximetil-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina, disueltos en 425 g (5 moles) de piperidina se calientan en el tubo de bomba durante 20 horas a 190°.

10.

Después se evapora la mezcla de reacción y la piperidina adherida se separa por destilación con tolueno. El residuo se pone alcalino con solución de sosa 2-n y se extrae con éter.

15.

Las fases etéricas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Por destilación fraccionada del residuo en alto vacío se obtiene la 2-hidroximetil-4-cloro-5-n-butil-6-piperidino-piridina de fórmula

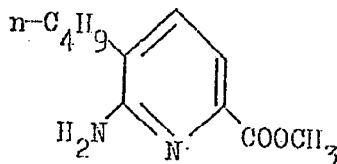




del p.eb. 147 - 152° (0,25 mm Hg).

Ejemplo 9

5. 1 g de 4-cloro-5-n-butil-6-amino-2-picolinato de metilo disuelto en 10 cc de metanol se hidrogenan en presencia de 100 mg de carbón-paladio al 5 %. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada se separa el catalizador por succión y se evapora hasta sequedad. El residuo se pone alcalino con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo y se obtiene así la 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-amino-piridina de fórmula
- 10.



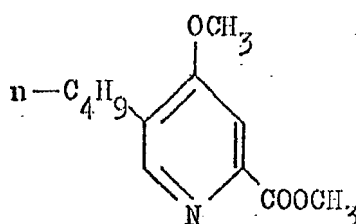
del p.f. 81 - 82°.

15. Ejemplo 10

A una solución de 19,7 g (0,08 moles) de hidrocloruro de ácido 4-metoxi-5-n-butil-2-picolínico en 200 cc de metanol se le agregan 100 cc de ácido clorhídrico metanólico 10-n y se calienta durante 6 horas bajo reflujo. Después se evapo-

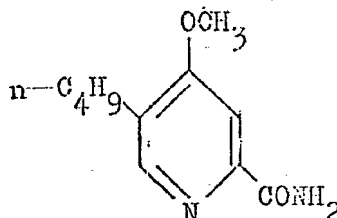


- ra hasta sequedad. El residuo se pone alcalino con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. Por destilación del residuo en el tubo esférico a una temperatura de 160 - 180° a 0,3 mm Hg se obtiene la 2-metoxi-carbonil-4-metoxi-5-n-butil-piridina de fórmula
- 5.



Ejemplo 11

- 11,15 g (0,05 moles) de 4-metoxi-5-n-butil-2-picolinato de metilo se calientan con 220 cc de solución amoniacal al 33 % de metanol en el tubo de bomba durante 18 horas a 70°. La mezcla de reacción se evapora y el residuo amorfo se recristaliza en éter. El cristalizado se disuelve en metanol. Con ácido clorhídrico metanólico se pone ácido. La solución
- 10.
- 15.
- ácida se evapora y se seca con tolueno. El cristalizado se digiere en acetona. Después de enfriar se separa por filtración. Se obtiene así el hidrocioruro de 2-carbamoil-4-metoxi-5-n-butil-piridina de fórmula



del p.f. 159 - 162°.

·HCl

Ejemplo 12

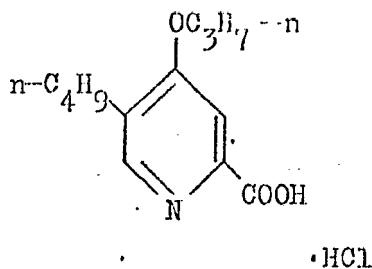
5. 53,5 g (0,338 moles) de permanganato potásico se disuelven en 600 cc de acetona y se enfría a 10°. A esta temperatura se gotean en el plazo de 1 hora 33,4 g (0,113 moles) de 2-estiril-4-n-propoxi-5-n-butil-piridina en 200 cc de acetona. La mezcla de reacción se agita a continuación aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión casi negra obtenida se filtra y el residuo se lava a continuación bien con acetona. El producto filtrado se hierve 5 veces cada una con 300 cc de agua y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados se reúnen, con ácido sulfúrico 2-n se ajusta un pH de 1 y se concentra por evaporación a unos 500 cc.
10. El ácido benzoico formado se extrae dos veces, cada una con 300 cc de éter.

15. La fase ácida acuosa se ajusta con lejía sódica 2-n a un pH de 5. El aceite precipitado se extrae con cloruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en metanol y con ácido clorhídrico etérico se pone fuertemente ácido. La solución ácida se evapora. El residuo se re-
- 20.



coge en isopropanol, se hierve con carbón animal y se filtra. El filtrado se evapora y se seca mediante tratamiento con tolueno.

5. El residuo, así obtenido, se digiere con benceno. Se obtiene así el hidrocloreto de 2-carboxi-4-n-propoxi-5-n-butilpiridina de fórmula

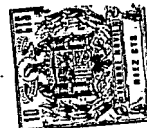


del p.f. 156 - 158°.

10. El producto de partida se puede obtener como sigue:
22,6 g de 4-n-propoxi-5-n-butil-2-picolina y 60 cc de benzaldehído se calientan con 66 cc de acetanhídrido durante 16 horas bajo reflujo. Después de enfriar se evapora, se mezcla con lejía sódica 2-n y se extrae con éter. Por destilación del residuo etérico en el tubo esférico a una temperatura de 160 - 180° en alto vacío se obtiene la 2-estiril-4-n-propoxi-5-n-butil-piridina.
- 15.

Ejemplo 13

20. 43,5 g (0,28 moles) de permanganato potásico se disuelven en 500 cc de acetona y se enfría a 10°. A esta temperatura se gotean en el plazo de 1 hora 26,0 g (0,093 moles) de 2-estiril-4-metoxi-5-isoamil-piridina, disueltos en 250 cc de

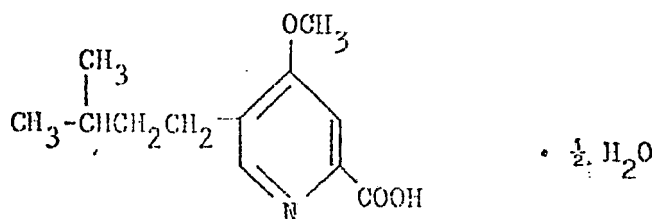


acetona. Terminada la adición se ha obtenido una suspensión marrón-negra. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión casi negra obtenida se filtra y el residuo se lava

5. ulteriormente bien con acetona. El producto de filtración se hierve 5 veces, cada una con 400 cc de agua y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados se reúnen, con ácido sulfúrico 2-n se pone ácido y por evaporación se concentra a unos 500 cc. El ácido benzoico formado se extrae dos veces, cada una con 300 cc de éter.
- 10.

La fase acuosa ácida se ajusta con lejía sódica 2-n a un pH de 5. El aceite precipitado se extrae 5 veces, cada una con 300 cc de cloruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en éter. Se obtiene así el hemihidrato de 2-carboxi-4-metoxi-5-isoamil-piridina de fórmula

15.



del p.f. 146 - 147° (descomposición).

20. El producto de partida se puede obtener disolviendo



- 26 g de 4-metoxi-5-isoamil-2-picolina en 78 cc de benzaldehido y 86 cc de acetanhidrido y calentando la mezcla de reaccion durante 16 horas bajo reflujo. Despues de enfriar se evapora, se mezcla con lejia sódica 2-n y se extrae con éter. Mediante destilación del residuo etérico en el tubo esférico en alto vacío a una temperatura de 180 - 200° se obtiene la 2-estiril-4-metoxi-5-isoamil-piridina.
- 5.

Ejemplo 14

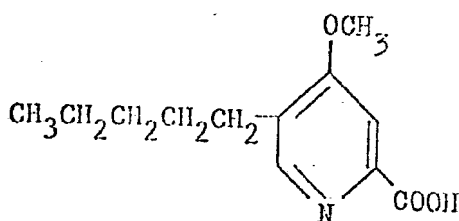
- 34,8 g (0,22 moles) de permanganato potásico se disuelven en 300 cc de acetona y se enfría a 10°. A esta temperatura se gotean en el plazo de 1 hora 20,5 g (0,073 moles) de 2-estiril-4-metoxi-5-n-amil-piridina disueltos en 200 cc de acetona. Despues de terminada la adición se obtiene una suspensión marrón-negra. La mezcla de reaccion se agita entonces aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión casi negra obtenida se filtra y el residuo se lava bien con acetona. El producto de filtración se hierve 5 veces, cada una con 300 cc de agua y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados se reunen, con ácido sulfúrico 2-n se pone ácido y por evaporación se concentra a unos 500 cc. El ácido benzoico formado se extrae dos veces, cada una con 300 cc de éter.
- 10.
- 15.
- 20.

La fase ácida acuosa se ajusta con lejia sódica 2-n a un pH de 5. El aceite precipitado se extrae 5 veces, cada una



con 300 cc de cloruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en éter y se obtiene así la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-amil-piridina de fórmula

5.



del p.f. 127 + 128°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

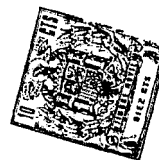
23,3 g de 4-metoxi-5-n-amil-2-picolina y 70 cc de benzaldehído se calientan con 77 cc de acetanhidrido durante 16 horas bajo reflujo. Después de enfriar se evapora, se mezcla con lejía sódica 2-n y se extrae con éter. Por destilación del residuo etérico en el tubo esférico en alto vacío a una temperatura de 180 - 200° se obtiene la 2-estiril-4-metoxi-5-n-amil-piridina.

15.

Ejemplo 15

109 g (0,69 moles) de permanganato potásico se disuelven en 1000 cc de acetona y se enfría a 10°. A esta temperatura se gotean en el plazo de 1 hora 64,5 g (0,23 moles) de 2-estiril-4-etoxi-5-n-butil-piridina disueltas en 300 cc de acetona. Terminada la adición se obtiene una suspensión marrón-

20.



negra. La mezcla de reacción se agita aún durante 1 hora a 10° y durante otras 16 horas a unos 25°. La suspensión casi negra obtenida se filtra y se lava ulteriormente con acetona. El producto de filtración se hierve 5 veces, cada una con 400 cc de agua y en cada caso se filtra en caliente. Los filtrados se reunen, se ponen ácido con ácido sulfúrico 2-n y por evaporación se concentra a unos 500 cc. El ácido benzoico formado se extrae 2 veces, cada una con 400 cc de éter.

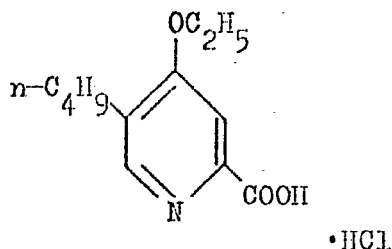
5.

La fase acuosa ácida se ajusta con lejía sódica 2-n a un pH de 5. El aceite precipitado se extrae 5 veces, cada una con 400 cc de cloruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas se reunen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en metanol y con ácido clorhídrico etérico se pone fuertemente ácido. La solución ácida se evapora. El residuo se recoge en isopropanol, se hierve dos veces con carbón animal y se filtra. El filtrado se evapora y con tolueno se expulsa todo el ácido clorhídrico y el agua adherida.

15.

El residuo se recristaliza en isopropanol-éter y se obtiene el hidrocloreuro de 2-carboxi-4-etoxi-5-n-butil-piridina de fórmula

20.





del p.f. 155 - 157° (descomposición).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

5. 55 g de 4-etoxi-5-n-butil-2-picolina y 165 cc de benzaldehído se calientan con 181 cc de acetanhidrido durante 16 horas bajo reflujo. Después de enfriar se evapora, se mezcla con lejía sódica 2-n y se extrae con éter. Por destilación del residuo etérico en el tubo esférico a una temperatura de 160-180° en alto vacío se obtiene la 2-estiril-4-n-propoxi-5-n-butil-piridina.

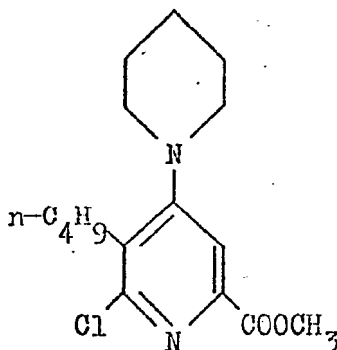
10. Ejemplo 16

- Una suspensión de 28,6 g (0,1 mol) de sal potásica de ácido 4,6-dicloro-5-n-butil-2-picolínico en 200 cc de metanol acuoso al 80 % se ajusta con ácido clorhídrico metanólico a un pH de 5. La solución se evapora hasta sequedad. Con tolueno el agua se destila azeotrópicamente. El residuo se disuelve en 200 cc de piridina y bajo agitación se calienta durante 24 horas al reflujo. Después se evapora hasta sequedad y con tolueno se retira la piperidina aún adherida. El residuo se disuelve en 350 cc de ácido clorhídrico metanólico 5-n y se calienta durante 8 horas bajo reflujo. Después de evaporar hasta sequedad se pone alcalino con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora.

Por destilación fraccionada del residuo etérico en

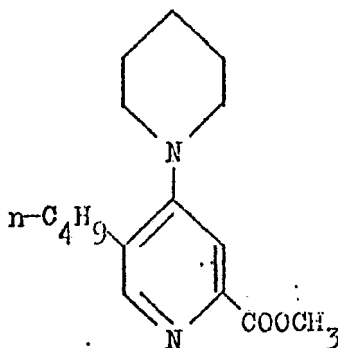


alto vacío a 180 - 200° se obtiene la 2-metoxi-carbonil-4-piperidino-5-n-butil-6-cloro-piridina de fórmula



Ejemplo 17

5. 14 g, (0,045 moles) de 4-piperidino-5-n-butil-6-cloro-2-picolinato de metilo, disueltos en 140 cc de metanol, se hidrogenan en presencia de 1,4 g de carbón de paladio. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada se separa del catalizador por succión y se evapora hasta sequedad.
10. Con tolueno se libera de la humedad aún adherida. El residuo se recristaliza en acetona-éter. Se obtiene así el hidrocloruro de 2-metoxicarbonil-4-piperidino-5-n-butil-piridina de fórmula



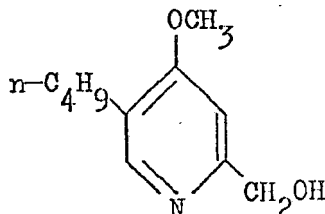
·HCl



del p.f. 123 - 125°.

Ejemplo 18

5. 25,0 g de 2-acetoximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina disueltos en 250 cc de ácido clorhídrico 6-n se calientan durante 10 horas bajo reflujo. Después de evaporar hasta sequedad en vacío se mezcla el residuo con 250 g de hielo, se pone alcalino con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. Por destilación del residuo en el tubo esférico a 0,5 mm Hg y 120° se obtiene la 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina de fórmula



15. Una solución de 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina en metanol se ajusta con ácido clorhídrico etérico a un pH de 1 y se evapora hasta sequedad. Con tolueno se separa aceotropicamente el agua aún adherida. El residuo así obtenido se digiere con acetona y el producto cristalino se separa por filtración. Se obtiene así el hidrocioruro de 2-hidroximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina del p.f. 136 - 137°.

20. El producto de partida se puede obtener como sigue:



- Una solución de 30 g (0,17 moles) de 4-metoxi-5-n-butyl-2-picolina en 350 cc de cloruro metilénico se gotea en el plazo de 1 1/2 horas, bajo agitación, a unos 25° a una solución de 40 g (0,2 moles) de ácido m-cloroperbenzoico (aprox. al 85 %) en
5. 400 cc de cloruro metilénico.
- Terminada la adición se agita la solución durante 48 horas a unos 25°. Para destruir el ácido m-cloroperbenzoico en exceso se gotea una solución de 75 g de sulfato de hierro-II en 250 cc de agua. La emulsión obtenida se agita fuertemente
10. durante 30 minutos. La fase cloruro metilénica se separa y se lava una vez con agua, después dos veces, cada una con 500 cc de solución 2-n de carbonato sódico y aún una vez con agua. A continuación se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora a 35° de temperatura del baño en vacío a la trompa de agua.
15. Se obtiene así el N-óxido de 4-metoxi-5-n-butyl-2-picolina.
- A una solución de 19,5 g (0,1 moles) de N-óxido de 4-metoxi-5-n-butyl-2-picolina en 100 cc de tolueno se gotean durante 15 minutos bajo agitación 20,4 g (0,2 moles) de anhídrido de ácido acético. A continuación se calienta durante 8
20. horas bajo reflujo. Después de evaporar en vacío hasta sequedad, en vacío, se pone alcalino con solución 2-n de carbonato sódico acuoso, se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora. Por
25. destilación del residuo en el tubo esférico en alto vacío a

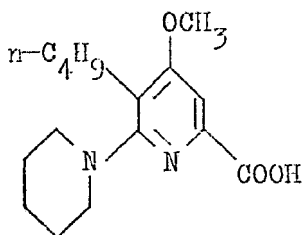


120° se obtiene la 2-acetoximetil-4-metoxi-5-n-butil-piridina.

Ejemplo 19

5. 7,3 g (0,03 moles) de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina, disueltos en 112 g (1,5 moles) de piperidina, se calientan en el tubo de bomba durante 12 horas a 140°. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se libera con tolueno de la piperidina aún adherida. Se recristaliza en acetona y se obtiene así el hidrocloreuro de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-piperidino-piridina de fórmula

10.



• HCl

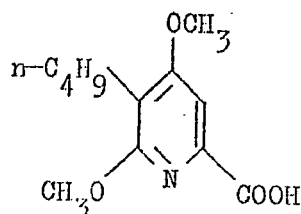
del p.f. 150 - 154°.

Ejemplo 20

15. 28,6 g (0,1 mol) de sal potásica de 2-carboxi-4,6-dicloro-5-n-butil-piridina se agregan a una solución saturada de 200 g de KOH en 400 cc de metanol. La mezcla se calienta durante 36 bajo reflujo. Después de enfriar se pone ácido con ácido clorhídrico 6-n y se extrae con cloruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas se reúnen, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza en benceno-6-



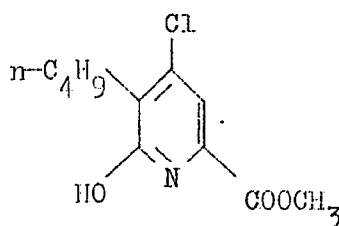
ter de petróleo. Se obtiene así la 2-carboxi-4,6-dimetoxi-5-n-butiril-piridina de fórmula



del p.f. 113 - 114°.

5. Ejemplo 21

A una solución de 12,2 g (0,05 moles) de 2-carboxi-4-cloro-5-n-butiril-6-metoxi-piridina en 100 cc de metanol se agregan 50 cc de ácido clorhídrico metanólico 10-n y se calienta durante 4 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad y con tolueno se separa por destilación el ácido clorhídrico aún adherido. El residuo se recristaliza en éter y se obtiene así la 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butiril-6-hidroxipiridina de fórmula



15. del p.f. 135 - 136°.



Ejemplo 22

T a b l e t a s

Composición:

	Hidrocloruro de 2-carboxi-4-metoxi-	
5.	5-n-butyl-piridina	100 mg
	Lactosa	58 mg
	Fécula de maiz	75 mg
	Acido silícico coloidal	8 mg
	Talco	8 mg
10.	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		250 mg

Preparación

La 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butyl-piridina .HCl se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de maiz y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de maiz se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este grupo hasta que se haya formado una masa debilmente plástica.

La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unas 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco obtenido se vuelve a pasar a través de un tamiz. Se mezcla entonces con la restante fécula de maiz, talco y estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg de peso (con ranura de rotura) conteniendo 100 mg de la sustancia activa.



Ejemplo 23

T a b l e t a s

Composición:

	Sal Ca de 2-carboxi-4-metoxi-5-	
5.	n-butil-piridina	300 mg
	Lactosa	66 mg
	Fécula de maiz	100 mg
	Acido silícico coloidal	16 mg
	Talco	16 mg
10.	Estearato de magnesio	2 mg
		<hr/> 500 mg

Preparación

La sal cálcica de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de maiz y con ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz.

15. Otra parte de la fécula de maiz se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

20. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado secado obtenido se pasa nuevamente a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de maiz, talco y estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 500 mg de peso (con ranura de rotura) conteniendo 300 mg de compuesto activo.



Ejemplo 24

Tabletas conteniendo 200 mg de α -metildopa y 300 mg de sal cálcica de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butyl-piridina:

Composición:

5.	α -metildopa	200 mg
	Sal cálcica de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butyl-piridina	300 mg
	Lactosa	41 mg
	Fécula de maiz	75 mg
10.	Acido silícico coloidal	16 mg
	Talco	16 mg
	Acido de estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		650 mg

Preparación

15. La α -metildopa y la sal cálcica de 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butyl-piridina se mezclan con la lactosa, una parte de la fécula de maiz y el ácido silicico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de maiz se engruda con 5 veces su cantidad en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado
20. una masa ligeramente plastica.

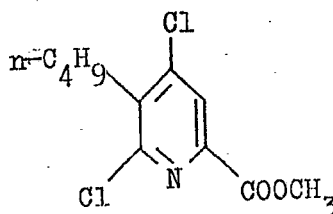
La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla y el granulado secado se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de maiz, talco y estearato de magnesio y la mezcla ob-



tenida se prensa a tabletas de 650 mg de peso (con ranura de rotura).

Ejemplo 25

5. A 28,6 g (0,1 mol) de sal potásica de 2-carboxi-4,6-dicloro-5-n-butyl-piridina se agregan 300 cc de ácido clorhídrico metanólico 5-n y se calienta durante 8 horas bajo reflujo. Después se evapora hasta sequedad y con tolueno se separa el ácido clorhídrico aún adherido. El residuo se pone alcalino con solución de sosa 2-n y se extrae con éter. Las fases etéricas se reúnen, se seca con sulfato sódico y se evapora. Mediante destilación del residuo en el tubo esférico a una temperatura de 140 - 160° a 0,3 mm Hg se obtiene la 2-metoxicarbonil-4,6-dicloro-5-n-butyl-piridina de fórmula

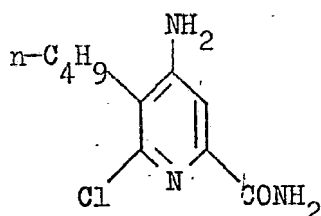


15. Ejemplo 26

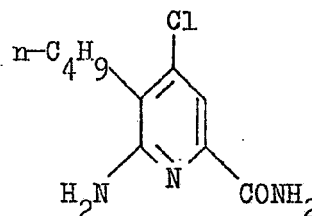
13,1 g (0,05 moles) de 2-metoxicarbonil-4,6-dicloro-5-n-butyl-piridina en 100 g de amoníaco líquido se calientan en el autoclave durante 20 horas a 180°. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se hierve 2 veces, cada una con 150 cc de



- éster acético y en cada caso se filtra en caliente. Los extractos éster acéticos reunidos se concentran por evaporación aproximadamente a un volumen de 50 cc y se mezcla con éter. Cristaliza así la mezcla de isómeros de 2-carbamoil-4-amino-5-n-butil-6-cloro-piridina y 2-carbamoil-4-cloro-5-n-butil-6-amino-piridina de fórmula



y



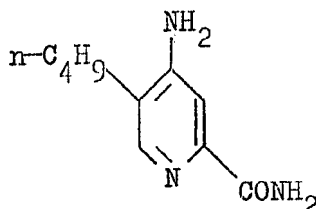
del p.f. 160 - 180°.

Ejemplo 27

10. 11,4 g (0,05 moles) de la mezcla de isómeros de 2-carbamoil-4-amino-5-n-butil-6-cloro-piridina y 2-carbamoil-4-cloro-5-n-butil-6-amino-piridina, disueltos en 120 cc de metanol puro, se hidrogenan en presencia de 1,5 g de paladio-carbón. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada se separa el catalizador por succión y se evapora hasta sequedad. El residuo se pone alcalino con solución de sosa 2-n
15. y se extrae con éter. El producto cristalino, que no se disuelve ni en la solución de sosa ni en un éter, se separa por succión y se lava ulteriormente con agua. Los cristales blancos
20. se secan durante 20 horas a 70° en alto vacío. Se obtiene así

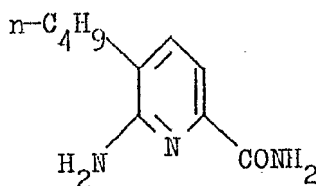


la 2-carbamoil-4-amino-5-n-butil-piridina de fórmula



del p.f. 186 - 190°.

5. Los extractos etéricos se reúnen, se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en éter y se obtiene así la 2-carbamoil-5-n-butil-6-amino-piridina de fórmula



del p.f. 103 - 105°.

10.

N O T A

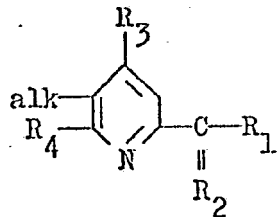
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
15. corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza



bajo los números y fechas siguientes: 2301/72 de 17 de febrero de 1972, 13543/72 de 15 de septiembre de 1972, 18729/72 de 22 de diciembre de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo

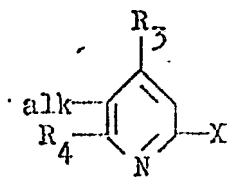
5. que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención de 20 años en España sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE PIRIDINA caracterizandose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de piridina de fórmula I



(I) ,

15. en la que alk significa un grupo alquilo con más de dos átomos de carbono, R₁ significa un grupo hidroxilo, en caso dado sustituido, o un grupo amino, en caso dado sustituido, R₂ significa oxígeno o azufre, R₃ y R₄ independientes entre si, significan un grupo alcoxi, un grupo amino, en caso dado sustituido, un halógeno o un grupo hidroxilo, donde bien R₃ ó R₄ puede ser hidrógeno, y sus N-óxidos, caracterizado porque en un compuesto de fórmula



(II) ,

20.

kg



donde alk, R₃ y R₄ tienen el significado arriba indicado y X es un resto transformable en el grupo -C(=R₂)R₁, o en un N-óxido del mismo, X se transforma en el grupo -C(=R₂)R₁ y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro de la definición de

5. los productos finales, se introducen, transforman o disocian sustituyentes, o los compuestos obtenidos se transforman en otros productos finales, y/o los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos, y/o los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales.
- 10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un resto transformable por oxidación o solvólisis en el grupo -C(=R₂)R₁.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un resto X transformable por oxidación es el grupo formilo o un derivado funcional del mismo.
- 15.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque un resto X transformable por solvólisis es un resto transformable por hidrólisis, amonólisis, alcohólisis o hidroxiaminólisis.

20.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracteri-



- zado porque un resto X transformable por hidrólisis es trihalógenometilo, halógenocarbonilo, carboxilo anhídrido, ciano ó amidino.
5. 6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un resto X transformable por amonólisis es halógenocarbonilo o aciloxicarbonilo.
7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un resto X transformable por alcoholólisis es halógenocarbonilo o aciloxicarbonilo.
10. 8. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque un resto X transformable por hidroxiaminólisis es halógenocarbonilo o aciloxicarbonilo.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde X es metilo, se hace reaccionar con azufre y una amina o amoníaco.
15. 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo, los grupos carbamoilo o los grupos tiocarbamoilo esterizado se hidrolizan a grupos carboxilo libres.



11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo o los grupos carbamoilo esterificados se transforman con hidroxilamina en grupos hidroxiamino.
5. 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres o esterificados se transforman en grupos carbamoilo.
10. 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos carboxilo libres se esterifican.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos tiocarbamoilo se hidrolizan a grupos carbamoilo.
15. 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos hidroxilo se esterifican.
16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos alcoxi se transforman en grupos hidroxilo.
- 20.

123



17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque los compuestos obtenidos se N-óxidan.
18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos N-óxido se reducen.
- 5.
19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos que contienen un grupo mono- ó dialquilo inferior-amino o un grupo alquilo inferior-amino, estos se oxidan a un grupo amino libre.
- 10.
20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenido el halógeno se disocia reductivamente.
21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos el halógeno se transforma en un grupo amino.
- 15.
22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos el halógeno se transforma en hidroxilo o alcoxi.
23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 -

Rg



- 9, caracterizado porque en los compuestos obtenidos los grupos amino, que contienen como mínimo un átomo de hidrógeno, se sustituyen.
24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18 y 21 - 23, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se emplea, en caso dado, en forma de uno de sus derivados.
25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque se oxida un compuesto II, donde X significa un resto transformable oxidativamente en el grupo formilo.
26. Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque X significa metilo o metilo que lleva un grupo funcional.
27. Procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado porque X significa metilo, hidroximetilo, halógenometilo ó metilo, hidroximetilo o carbonilo en el cual un resto orgánico -C-O- esta una o varias veces enlazado en forma oxidati-

kg



vamente dissociable.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque X es alquen-1-il.
29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque X es vinilo o estirilo.
5. 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18 y 21 - 29, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I, en la que R_1 significa hidróxi libre, alcoxi inferior, cicloalcoxi, aminoalcoxi inferior o alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino libre, hidroxiamino, alquileo inferior-amino, oxa-, aza- ó tialquileo inferior-amino, mono- ó dialquileo inferior-amino, R_2 significa oxígeno o azufre, R_3 y R_4 , en cada caso, significan alcoxi, amino libre, mono- o dialquileo inferior-amino, alquileo inferior-amino, oxa-, aza- o tialquileo inferior-amino, halógeno o hidroxil libre, donde bien R_3 ó R_4 puede ser hidrógeno, y alk representa un grupo alquilo con 3 - 10 átomos de carbono, así como sus N-óxidos.
10. 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18 y 21 - 29, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I, en la que R_1 significa hidroxil libre, alcoxi inferior, amino libre, hidroxiamino, mono-alquileo inferior-amino,
15. 20.

RG



5. dialquilo inferior-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-metil-piperazino ó N'-(2-hidroxietil)-piperazino, R₂ significa oxígeno, ó donde el grupo -C(=R₂)R₁ es tiocarbamoilo, R₃ y R₄, en cada caso, significan alcoxi, amino libre, monoalquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, halógeno, o hidroxil libre, donde uno de los restos R₃ y R₄ también puede significar hidrógeno, y alk representa un grupo alquilo con 4 ó 5 átomos de carbono.
- 10.
15. 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 29, caracterizado porque se obtienen los compuestos de fórmula I, en la que R₁ significa hidroxil libre, metoxi, etoxi, amino libre, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ó piperazino, R₂ significa oxígeno, R₃ y R₄, en cada caso, significan metoxi, etoxi, amino libre, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, cloro o hidroxil libre, donde uno de los restos R₃ y R₄ también puede ser hidrógeno, y alk representa un grupo alquilo con 4 ó 5 átomos de carbono.
- 20.
33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18 y 21 - 29, caracterizado porque se obtiene la 2-carboxi-4-

Reg



metoxi-5-n-butil-piridina o una sal de la misma.

5. 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18 y 21 - 29, caracterizado porque se obtiene la 2-carboxi-4, 6-dicloro-5-n-butil-piridina, 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-cloro-piridina, 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-piridina, 2-carboxi-4-n-propoxi-5-n-butil-piridina, 2-carboxi-4-etoxi-5-n-butil-piridina o una sal de las mismas.
10. 35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 29, caracterizado porque se obtiene la 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-metoxi-piridina, 2-carboxi-5-n-butil-6-metoxi-piridina, 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butil-6-amino-piridina, 2-metoxicarbonil-5-n-butil-6-amino-piridina, 2-metoxicarbonil-4-metoxi-5-n-butil-piridina, 2-carboxi-4-metoxi-5-isoamil-piridina, 2-carboxi-4-metoxi-5-n-amil-piridina, 2-metoxi-carbonil-4-piperidino-5-n-butil-6-cloro-piridina, 2-metoxicarbonil-4-piperidino-5-n-butil-piridina, 2-carbamoil-4-metoxi-5-n-butil-piridina, 2-carboxi-4-cloro-5-n-butil-6-metoxi-piridina ó una sal de las mismas.
20. 36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 29, caracterizado porque se obtiene la 2-carboxi-4-metoxi-5-n-butil-6-piperidino-piridina, 2-carboxi-4,6-dimetoxi-5-n-butil-piridina, 2-metoxicarbonil-4-cloro-5-n-butil-6-hidroxi-piridi-

Handwritten signature or initials.



37. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 75 hojas escritas a máquina por una sola cara.

23 JUN 1975

Madrid,

CIBA GEIGY, A.G.,

GÓMEZ AGUIRRE Y MUÑOZ
Firmados por: L. Gasta Forasté