

436109

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME

entidad belga, domiciliada en Rue de
l'Etuve 60, B-1000 Bruselas, Bélgica, re-
lativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE
VOS DERIVADOS DE PIRIDINA"

=====

Inventores: Jacques E. Delarge, Léopold N. Thunus,
Charles L. Lapière y André H. Georges

Prioridad: Solicitud de patente en Gran Bretaña
nº 15094/74, de fecha 4 Abril 1974.

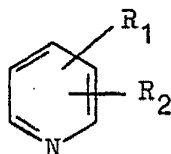
**POOR
QUALITY**

Int. Cl. C07D/A61B

MEMORIA DESCRIPTIVA

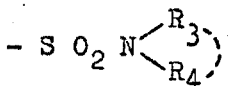
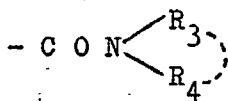
La presente invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de piridina que tienen interesantes propiedades farmacológicas. -----

5. Los nuevos derivados de piridina pueden representarse por medio de la siguiente fórmula: -----



(I)

en la cual R₁, que puede estar en la posición 3 ó en la posición 5, representa un grupo elegido de entre los de las fórmulas -----



10. en las cuales R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un grupo alquilo con C₁-C₃, que puede estar substituido por un grupo alcoxi con C₁-C₂ o por un grupo metilpiperacínilo ó R₃ y R₄ forman con

juntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados un anillo de pirrolidinilo, piperidilo, metilpiperidilo, morfolinilo, metilpiperacinilo u homopiperidilo, y R_2 , que puede estar en la posición 2, 4 ó 6, representa un grupo alquilpiperacinilo o hidroxietilpiperacinilo con C_1-C_3 . - - - - -

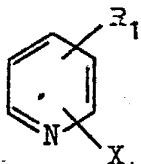
5.

Esta invención se refiere además a la preparación de las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula (I). - - - - -

Esta invención se refiere, más particularmente, a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de piridina de la fórmula (I). - - - - -

10.

Según la invención, dichos compuestos de la fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - - -



(II)

15. en la cual R_1 , que puede estar en la posición 3 ó 5, tiene los significados mencionados anteriormente, y X , que puede estar en la posición 2, 4 ó 6, representa un halógeno (preferentemente cloro), con una alquilpiperacina o hidroxietilpiperacina con C_1-C_3 . - - - - -

20.

Los compuestos de la fórmula (I) obtenidos pueden convertirse en una sal de adición de ácido, preferentemente

un hidrocioruro, por medio de un método convencional. - - -

Los compuestos preparados según esta invención tienen interesantes propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y cardiovasculares. - - - - -

5. Las propiedades antiinflamatorias se determinan como sigue: - - - - -

Los compuestos a ensayar se administran como disoluciones o suspensiones acabadas de preparar, por vía oral, a ratas, una hora antes de inyectar una garra con carrageenina, conocido agente inflamatorio. - - - - -

10. El agente inflamatorio en disolución o en suspensión acuosa se inyecta entonces en el tejido de la planta de la garra derecha de cada rata, permaneciendo la garra izquierda sin tratar y sirviendo de control. Cada animal recibe, por ejemplo, 0,05 ml de una disolución acuosa que contiene 1% de carrageenina y 0,9% de cloruro sódico. - - - - -

15. Después de 4 horas de la inyección, se determina la importancia del hinchamiento por pletismografía y se expresa como porcentaje del volumen de la garra de control. - - -

20. El efecto antiinflamatorio expresado como porcentaje de inhibición se obtiene comparando ratas tratadas con el agente antiinflamatorio y un grupo de ratas de control. - -

Los resultados del ensayo, por lo que se refiere

a la actividad antiinflamatoria, se dan en la tabla I. En cada caso, se ha administrado una dosis de 100 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I). - - - - -

TABLA I

	Nº Ref.	Compuesto del Ejemplo	Edema agudo inducido por carrageenina % de inhibición
5.	LT 137	1	51,2
	139	3	44,4
10.	141	4	40,0
	150	9	32,0
	155	14	44,8
	174	7	23,8
	290	5	48,8
15.	333	24	60,8
	334	25	55,2
	335	26	60,0
		Fenilbutazona	41
		Acido metiacínico	46
20.		Acido acetosalicílico	0
		Acido flufenámico	34
		Acido niflúmico	32

Algunos compuestos preparados según esta invención tienen también interesantes propiedades cardiovasculares, de modo que pueden utilizarse como vasodilatadores cerebrales, coronarios y periféricos y como agentes inductores de hipotensión, por lo que la actividad de hipotensión

puede tener lugar principal o secundariamente con respecto a la vasodilatación periférica. - - - - -

Después de la administración del compuesto a las dosis anteriormente indicadas, se han medido los siguientes

5. parámetros en los animales de ensayo (perros): el electrocardiograma, la presión ventricular izquierda, la presión telediastólica amplificada, la derivada de la presión ventricular con respecto al tiempo (dp/dt), la presión aórtica, la circulación media y pulsante de la carótida izquierda y
10. de la arteria femoral. - - - - -

Las propiedades cardiovasculares típicas principales han resultado ser las siguientes: - - - - -

Código de compuesto	Número de Ejemplo	Dosis mg/kg	Aumento de la circulación arterial (%)		Acción sobre la presión de la sangre
			Carótida	Femoral	
LT 333	24	4 a 8	100	100	Ligeras modificaciones
LT 149	15	4	300	200	
LT 164	11	2		80	
		4	120	80	
		10	300		Descenso (150 a 75 mm Hg)
LT	14	2	60		
		4			Descenso prolongado (135 a 65 mm Hg)
LT 335	26	2	300	50	Sin variación
		4			Descenso (150 a 90 mm Hg)
LT 334	25	2	75		Descenso brusco (130 a 90 mm Hg)

(Continuación)

Código de compuesto	Número de Ejemplo	Dosis mg/kg	Aumento de la circulación arterial (%)		Acción sobre la presión de la sangre
			Carótida	Femoral	
LT 147	10	4		50	Descenso brusco (130 a 40 mm Hg)
		2	150	100	Descenso (160 a 100 mm Hg)
		4			Descenso prolongado (160 a 70 mm Hg)
		8			Descenso prolongado (160 a 70 mm Hg)

- Esta invención se refiere también a la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, por lo menos un compuesto de la fórmula (I) junto con un vehículo o excipiente farmacéutico. Las composiciones están, en general, destinadas a la administración peroral, rectal o parenteral y también al uso externo. Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser, por ejemplo, en forma de unidades de dosis tales como tabletas, grageas o cápsulas, en las cuales por lo menos uno de los compuestos preparado según la invención se mezcla con un vehículo o excipiente farmacéutico sólido.

- Las composiciones preparadas según la presente invención pueden también utilizarse en forma de preparaciones líquidas para la administración oral, especialmente jables, elixires, dispersiones o disoluciones acuosas.

Las composiciones preparadas según la presente in
vención pueden también administrarse en forma de disolucio-
nes para la administración parenteral. Las disoluciones o
las suspensiones para inyecciones pueden prepararse utili-
zando, por ejemplo, agua destilada en la cual se disuelve o
suspende por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como
5. ingrediente activo, si se desea en presencia de un agente
solubilizante. - - - - -

Las composiciones preparadas según la presente in
10. vención pueden también formularse para la administración
rectal por incorporación del ingrediente activo a una base
de supositorios. - - - - -

Las composiciones antiinflamatorias preparadas se
gún esta invención pueden también aplicarse al uso externo,
por ejemplo por incorporación del ingrediente activo en una
15. base de unguento. - - - - -

Los compuestos de la fórmula (I) empleados como
ingredientes activos en las composiciones preparadas según
la invención pueden administrarse a dosis variables según
20. el compuesto particular que se utilice, el estado del pa-
ciente y la vía de administración. - - - - -

En general, sin embargo, los compuestos pueden ad
ministrarse oral o rectalmente a dosis de 50 a 1000 mg, a
tomar de una a cuatro veces por día o parenteralmente en
25. una sola dosis de 20 a 500 mg por día. - - - - -

Los siguientes ejemplos 1 a 42 ilustran la preparación de los compuestos según esta invención. - - - - -

EJEMPLOS 1 - 4

Estos ejemplos ilustran la preparación de los si-

5. guientes compuestos: - - - - -

2-(4'-metil-1'-piperacínil)-piridina-3-metilcarboxamida - -
(Ejemplo 1)

2-(4'-metil-1'-piperacínil)-piridina-3-dimetilcarboxamida -
(Ejemplo 2)

10. 2-(4'-metil-1'-piperacínil)-piridina-3-etilcarboxamida - -
(Ejemplo 3)

2-(4'-metil-1'-piperacínil)-piridina-3-isopropilcarboxamida
(Ejemplo 4)

15. Estos compuestos se preparan por medio del siguiente método general: - - - - -

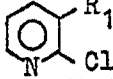
Se calienta una mezcla de 10 g de compuesto clorado de la fórmula (II), 30-40 ml de tolueno y 10 g de N-metilpiperacina y se hierve bajo condiciones de reflujo durante 4 horas. - - - - -

20. Después de enfriar, la disolución se evapora bajo presión reducida para obtener un aceite. Se añaden 20 ml de

agua y 20 ml de NaOH (10%) y la mezcla se extrae con cloro-
formo. Entonces se seca y se destila la disolución de ex-
tracción. - - - - -

5. En la siguiente tabla se indican detalles de los
compuestos obtenidos. - - - - -

TABLA II

10.	Producto de partida de la fórmula (II)	Compuesto obtenido, de Ejemplo	Punto de ebullición °C	Rendi- miento %	Punto de fusión °C
					
	R ₁				
	CONHCH ₃	1 ⁽¹⁾	184-187°/0,5	60	95-97
	CON(CH ₃) ₂	2 ⁽²⁾	185-190°/1	60	235
	CONHC ₂ H ₅	3 ⁽¹⁾⁽³⁾	185-190°/0,8	60	69
15.	CONHCH(CH ₃) ₂	4 ⁽¹⁾	187-192°/0,5	70	81

(1) cristaliza con el reposo

(2) precipitado como hidrocioruro a partir de una disolución
en acetona por medio de cloruro de hidrógeno gaseoso

(3) destilado bajo atmósfera de nitrógeno

20. EJEMPLOS 5-9

Estos ejemplos ilustran la preparación de los si-
guientes compuestos: - - - - -

2-(4'-metil-1'-piperacínil)-5-cianopiridina - - - - -
(Ejemplo 5)

2-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-5-metilcarboxamida - -
(Ejemplo 6)

2-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-5-dimetilcarboxamida -
(Ejemplo 7)

5. 2-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-5-etilcarboxamida - -
(Ejemplo 8)

2-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-5-isopropilcarboxamida
(Ejemplo 9)

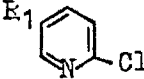
10. Estos compuestos se preparan por medio del siguiente método general: - - - - -

15. Una mezcla de 10 g de compuesto clorado de partida de la fórmula (II), 30 a 40 ml de tolueno y 10 g de N-metilpiperacina se calienta y se hierve bajo condiciones de reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la disolución así obtenida se evapora bajo presión reducida. Se añaden 20 ml de agua y 20 ml de NaOH (10%) y la mezcla resultante se extrae con CHCl_3 . La disolución de extracción se seca y entonces se evapora bajo presión reducida. El residuo se toma con éter de petróleo y se agita hasta que cristaliza. El
20. producto sólido se filtra y entonces se cristaliza a partir de éter de petróleo. - - - - -

En la siguiente tabla se indican detalles de los

compuestos obtenidos: - - - - -

TABLA III

Compuestos de partida de la fórmula (II) 	Producto obteni- do, de Ejemplo	Punto de fusión °C	Rendi- miento %	Análisis		
				C	H	N
R ₁						
CN	5	61-62,5	75	65,34 ⁽¹⁾ 65,05 ⁽²⁾	6,93 7,12	27,72 27,61
CONHCH ₃	6	112-113	60	61,54 61,48	7,69 7,71	23,93 23,75
CON(CH ₃) ₂	7	86,5-87,5	60	62,90 62,70	8,06 8,25	22,58 22,65
CONHC ₂ H ₅	8	85-97	70	62,90 62,75	8,06 8,15	22,58 22,75
CONHC ₃ H ₇ iso	9	145-146	70	64,12 64,03	8,40 8,39	21,37 21,50

(1) calculado

(2) hallado

EJEMPLOS 10 - 26

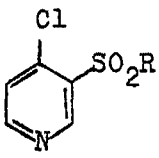
Primero se preparan los compuestos de partida de la fórmula (II) por medio del siguiente método: - - - - -

5. Se calienta una mezcla de 10 g de ácido 4-hidroxipiridina-3-sulfónico, 40 g de PCl₅ y 40 ml de OPCl₃ a 125-130°C durante 2 horas. Después de enfriar se evapora, bajo presión reducida, el OPCl₃ no reaccionado. El residuo

- se toma con 100 ml de éter y se vierte en 100 g de hielo. La mezcla así obtenida se agita vigorosamente hasta que se descompone el exceso de PCl_5 y de OPCl_3 , si los hay. La acidez se neutraliza por medio de NaHCO_3 y la disolución se extrae tres veces con 100 ml de éter. La disolución en éter se seca por medio de sulfato sódico anhidro y se evapora bajo presión reducida. El sulfocloruro remanente se disuelve entonces en 30-50 ml de dioxano y se vierte gota a gota con agitación constante en 200 ml de una disolución acuosa fría de la amina apropiada. Después de adición del sulfocloruro se esperan otros 10 minutos y entonces se concentra, si es necesario, la disolución bajo presión reducida. El producto cristalino se recupera por filtración, se lava y se recristaliza a partir del disolvente adecuado. En algunos casos, el producto se extrae con CHCl_3 y se destila bajo vacío. -

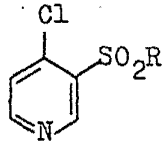
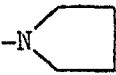
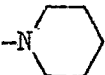
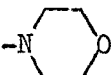
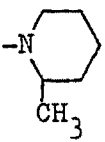
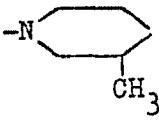


En la siguiente tabla se dan detalles de los compuestos de partida de la fórmula (II) así obtenidos. - - -

TABLA IV



- R	Compuestos de partida de la fórmula (II) Rendimiento %	Punto de fusión °C	Disolvente de recristalización	Utilizado para el Ejemplo Nº
$-\text{NH}_2$	70	175,5-177	a	10
$-\text{NHCH}_3$	70(1)	187,5-189	a	11
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70(1)	95	b (155-160 ^o /0,4 mm)	12
$-\text{NHC}_2\text{H}_5$	75	139-140	a	13

TABLA IV (Continuación)

- R	Compuestos de partida de la fórmula (II)	Rendimiento %	Punto de fusión °C	Disolvente de recristalización	Utilizado para el Ejemplo N°
					
-N(C ₂ H ₅) ₂		65	91,5-93	b (180°/0,5 mm)	14
-NHC ₃ H ₇ iso		75	107-109	a	15
-N		75 ⁽¹⁾	46,5-47,5	c	16
-N		75 ⁽¹⁾	86-88	c	17
-N		75	126-127,5	c	19
-N		75	143-144	c	20
-N		75	173-174,5	c	21
-N		75	-	c	22
-N		75	73-74,5	c	23
-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃		75	118-119	c	25
-NHCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅		75	101,5-102,5	c	26

(1) trabajado a 0°C

(a) agua-alcohol

(b) destilado bajo vacío y luego recristalizado en reposo

(c) éter de petróleo (p.e. 100-140°C)

Utilizando los compuestos de la fórmula (II) preparados como se ha descrito anteriormente se preparan ahora

5. los siguientes compuestos de la fórmula (I): - - - - -
- 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-sulfonamida - - - -
(Ejemplo 10)
- 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-metilsulfonamida - -
(Ejemplo 11)
10. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-dimetilsulfonamida -
(Ejemplo 12)
- 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-etilsulfonamida - -
(Ejemplo 13)
15. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-dietilsulfonamida -
(Ejemplo 14)
- 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-isopropilsulfonamida
(Ejemplo 15)
- 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-pirrolidinosulfona -
(Ejemplo 16)
20. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-piperidinosulfona -
(Ejemplo 17)

4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-(4"-metil-1"-piperacinil)-sulfona - - - - -
(Ejemplo 18)

5. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-morfolinosulfona - -
(Ejemplo 19)

4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-(2'-metilpiperidino)-sulfona - - - - -
(Ejemplo 20)

10. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-(3'-metilpiperidino)-sulfona - - - - -
(Ejemplo 21)

4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-(4'-metilpiperidino)-sulfona - - - - -
(Ejemplo 22)

15. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-homopiperidilsulfona - - - - -
(Ejemplo 23)

20. 4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-(4"-metil-1"-piperacinil)-etilsulfonamida - - - - -
(Ejemplo 24)

4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-metoxietilsulfonamida - - - - -
(Ejemplo 25)

4-(4'-metil-1'-piperacinil)-piridina-3-etoxietilsulfonami-
da - - - - -

(Ejemplo 26)

5. Estos compuestos se preparan por medio del siguiente método: - - - - -

10. Se disponen en un matraz 10 g de los compuestos clorados de partida de la fórmula (II) con 30-40 ml de tolueno y 15 ml de N-metilpiperacina. La mezcla se calienta bajo condiciones de ebullición y reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la disolución se evapora bajo presión reducida. Se añaden 20 ml de agua y 20 ml de NaOH (10%) y la mezcla resultante se extrae con CHCl_3 . La disolución en cloroformo se seca y entonces se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir del disolvente apropiado. - - - - -

15.

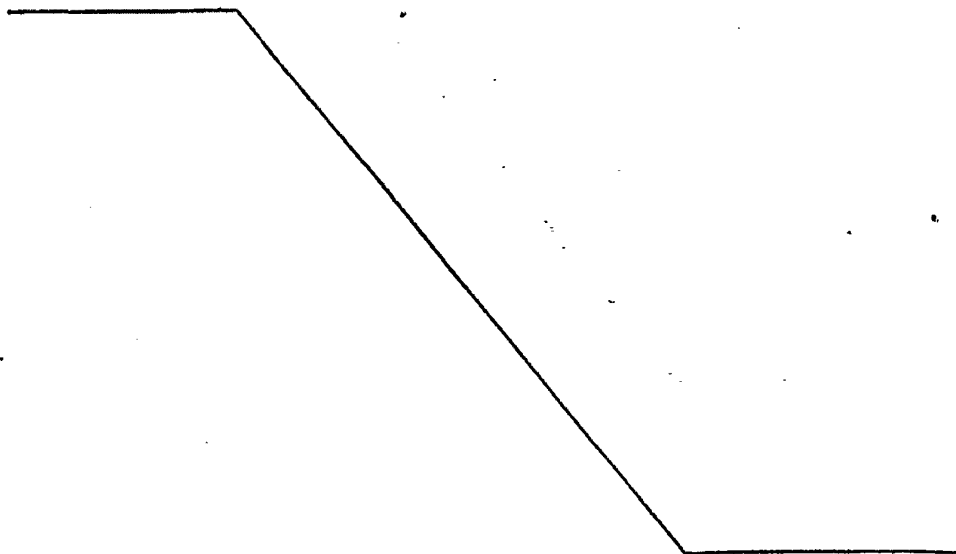


TABLA V

Compuesto del Ejemplo	Rendimiento %	Punto de fusión °C	Disolvente de re cristalización
10	70	185	a
11	70	180-181,5	b
12	70	116,5-118	a
13	75	132,5-134	a
14	65	76,5-78	a
15	80	116	a
16	75	111-112	c
17	80	112-113	c
18	70	287-288,5	d
19	80	127-128	c
20 (HCl)	65	>250(desc.)	d
21 (2HCl)	60	>220(desc.)	d
22 (H ₂ SO ₄)	65	>250(desc.)	d
23 (2HCl)	60	223,5-225	d
24	65	109,5-111	c
25	80	118-119,5	c
26	80	90-91,5	c

(a) benceno - éter de petróleo

(b) benceno - metanol

(c) éter de petróleo (100-140°C)

(d) precipitación de hidrocloruro a partir de una disolución en acetona.

EJEMPLOS 27 a 35

Estos ejemplos ilustran la preparación de los siguientes compuestos: - - - - -

5. 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-sulfonamida - -
(Ejemplo 27)
- 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-metilsulfonamida
(Ejemplo 28)
- 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-dimetilsulfonamida
(Ejemplo 29)
10. 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-etilsulfonamida -
(Ejemplo 30)
- 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-dietilsulfonamida
(Ejemplo 31)
15. 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-pirrolidinosulfona
(Ejemplo 32)
- 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-piperidinosulfona
(Ejemplo 33)
- 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-morfolinosulfona
(Ejemplo 34)
20. 4-(4'-isopropil-1'-piperacinil)-piridina-3-(N-metilpiperaci
nil)-sulfona - - - - -
(Ejemplo 35)

Estos compuestos se preparan por medio del mismo método que los compuestos de los ejemplos 10 a 16, utilizando N-isopropilpiperacina en vez de N-metilpiperacina. - - -

Los compuestos obtenidos, recristalizados a partir de éter de petróleo, tienen los siguientes puntos de fusión.

TABLA VI

<u>Compuesto del Ejemplo</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
27 (HCl)	283-284
28	97-98,5
29	114-115
30	84-85,5
31	60-61
32	73-74
33	68,5-69,5
34	130,5-131,5
35	90-91

EJEMPLOS 36-42

Estos ejemplos ilustran la preparación de los siguientes compuestos: - - - - -

4-(4'-hidroxietil-1'-piperacínil)-piridina-3-sulfonamida -
(Ejemplo 36)

4-(4'-hidroxietil-1'-piperacínil)-piridina-3-etilsulfonamida
(Ejemplo 37)

4-(4'-hidroxietil-1'-piperacinil)-piridina-3-dietilsulfona
mida - - - - -
(Ejemplo 38)

5. 4-(4'-hidroxietil-1'-piperacinil)-piridina-3-isopropilsulfona
namida - - - - -
(Ejemplo 39)

4-(4'-hidroxietil-1'-piperacinil)-piridina-3-piperidinosul
fona - - - - -
(Ejemplo 40)

10. 4-(4'-hidroxietil-1'-piperacinil)-piridina-3-morfolinosul
fona - - - - -
(Ejemplo 41)

15. 4-(4'-hidroxietil-1'-piperacinil)-piridina-3-pirrolidinosul
fona - - - - -
(Ejemplo 42)

Los compuestos anteriormente citados se preparan
por el mismo método que los compuestos de los ejemplos 10-
26 utilizando N-hidroxietilpiperacina en vez de N-metilpipe
racina. - - - - -

20. En la siguiente tabla se indican detalles de los
siguientes compuestos: - - - - -



TABLA VII

<u>Compuesto del</u> <u>Ejemplo</u>	<u>Rendimiento</u> <u>%</u>	<u>Punto de fusión</u> <u>°C</u>	<u>Disolvente de re</u> <u>cristalización</u>
36	60	222,5	a
37	80	119-120	b
38	60	-	(285-290°/0, 1mm) c
39	75	93	b
40	75	116-117,5	b
41	75	82,5-84	d
42	75	95-96,5	b

(a) agua-alcohol

(b) éter de petróleo - p.e. 100-140°C

(c) destilado bajo vacío

(d) benceno-hexano

Se dan a continuación ejemplos de las composiciones para utilizar según esta invención: - - - - -

EJEMPLO 43

Grageas:

5.

Núcleo:

Compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
Sílice coloidal	5,0 mg
Lactosa	42,5 mg
Polividona	3,5 mg

	Glicerol	0,5 mg
	Almidón de maíz	8,0 mg
	Talco	10,0 mg
	Estearato magnésico	0,5 mg
5.	<u>Recubrimiento:</u>	
	Goma laca	2,0 mg
	Goma arábiga	5,4 mg
	Nueva cocchina	0,1 mg
	Talco	13,0 mg
10.	Sílice coloidal	9,5 mg
	Sacarosa	50,0 mg

para una gragea

EJEMPLO 44

	<u>Tabletas:</u>	
15.	<u>Núcleo:</u>	
	Compuesto de la fórmula (I)	200,0 mg
	Sílice coloidal	17,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Gelatina	4,0 mg
20.	Glicerol	1,6 mg
	Almidón de maíz	52,0 mg
	Estearato magnésico	1,4 mg

para una tableta

EJEMPLO 45

25.	<u>Cápsulas:</u>	
	Compuesto de la fórmula (I)	100,0 mg

	Lactosa	120,0 mg
	Almidón de arroz	30,0 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
	Estearato magnésico	5,0 mg
5.	Gelatina	78,0 mg
	Tartracina	0,2 mg
	} envolvente	
	para una cápsula	

EJEMPLO 46

Supositorios:

10.	Compuesto de la fórmula (I)	300 mg
	Witepsol H 12 masa (1)	600 mg
	para un supositorio	

15. (1) una mezcla de triglicéridos y glicéridos parciales de ácidos grasos saturados (C₁₂-C₁₈) de origen vegetal, proporcionada por Dynamit Nobel AG, Köln-Mülheim, República Federal de Alemania. -----

EJEMPLO 47

Viales:

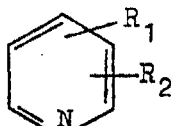
	Compuesto de la fórmula (I)	20,0 mg
20.	Cloruro sódico	85,0 mg
	Agua destilada para formar	10,0 ml
	para un vial	

N O T A

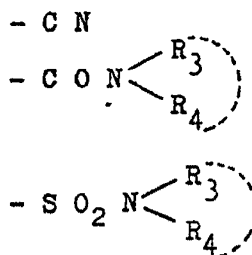
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina, de la siguiente fórmula: - - - - -

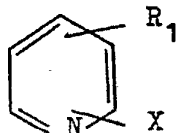


en la cual R_1 , que puede estar en la posición 3 ó en la posición 5, representa un grupo elegido de entre los de las fórmulas - - - - -



10. en las cuales R_3 y R_4 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un grupo alquilo con C_1-C_3 que puede estar substituido por un grupo alcoxi con C_1-C_2 ó por un grupo metilpiperacínilo ó R_3 y R_4 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados un anillo de pirrolidinilo, piperidilo, metilpiperidilo, morfolinilo,
- 15.

metilpiperacínilo u homopiperídilo, y R_2 , que puede estar en la posición 2, 4 ó 6, representa un grupo alquíl-piperacínilo o hidroxietilpiperacínilo con C_1-C_3 , caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula - - -



5. en la cual R_1 tiene los significados mencionados anteriormente y X , que puede estar en la posición 2, 4 ó 6, representa un halógeno, con metilpiperacina o hidroxietilpiperacina, convirtiéndose el compuesto obtenido de la fórmula (I), si se desea, en una sal de adición de ácido. - - - - -

10. 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 27 MAR. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

maf/mcm.