

228236



228236

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

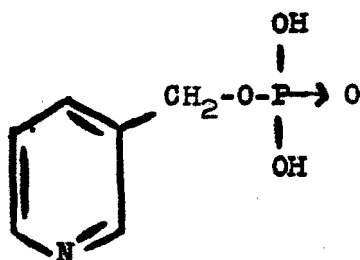
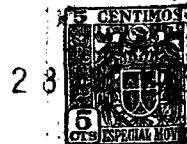
per "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN ÉSTER FOSFÓRICO DE PIRIDILCARBINOL", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un éster fosfórico nuevo y de sus sales, en particular de sus sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos y de aménio.

5. El nuevo éster fosfórico obtenido por el procedimiento según la presente invención es el éster monofosfórico del alcohol piridil-(3)-metílico que puede ser representado por la fórmula siguiente:



228236

5. Se ha encontrado que este éster fosfórico es notablemente más activo, en cuanto a vaso-dilatador, y provoca menos irritación que el alcohol libre (a pesos iguales). El nuevo éster fosfórico es una substancia cristalina que funde a aproximadamente 195°C. Sus sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos y de amonio poseen igualmente una actividad vaso-dilatadora.

10. El procedimiento según la presente invención consiste en fosforilar el alcohol piridil-(3)-metílico por tratamiento con una mezcla de pentóxido de fósforo y de ácido fosfórico y, eventualmente, en transformar el fosfato de piridil-(3)-metilo resultante en una de sus sales. Conviene efectuar la fosforilación a una temperatura elevada.

15. Para aislar y purificar el monofosfato de piridil-(3)-metilo se puede proceder según un método que consiste en hidrolizar los polifosfatos contenidos en la mezcla reaccional resultante de la fosforilación, calentándola en solución ácida, en hacer pasar el hidrolizado a través de una resina intercambiadora de cationes, en separar aquella fracción del eluido que
20. contiene el monofosfato de piridil-(3)-metilo y, eventualmente, en tratar esta fracción por un agente precipitante. Cuando se quiere obtener una sal, se puede tratar dicha fracción o el monofosfato de piridil-(3)-metilo precipitado a partir de ella, con un hidróxido de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o
25. de amonio y aislar la sal correspondiente del fosfato de piri-

228236²⁸



dil-(3)-metilo por precipitación o concentración.

5. Conviene efectuar la fosforilación a alrededor de 60°C. Es ventajoso utilizar ácido clorhídrico para hidrolizar los poli fosfatos que se han formado en la reacción de fosforilación. Como resinas intercambiadoras de cationes conviene utilizar resinas sulfónicas en su forma ácida, por ejemplo el producto de marca "Amberlite IR 120". Se puede identificar por la medida de la absorción ultravioleta aquella de las fracciones del e-luido que contiene el producto deseado. Como agente precipi-
10. tante conviene utilizar la acetona.

15. Antes de hacer pasar el hidrolizado a través de la co-lumna que contiene la resina intercambiadora de cationes, con-viene eliminar la mayor parte de la materia inorgánica conteni-da en el hidrolizado, tratándolo con fenol y repartiendo la ca-pa fenólica entre éter y agua. La capa acuosa que contiene el producto deseado es introducida en la columna.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención pero sin limitarla.

E J E M P L O 1.

20. Se añade 21.8 g de alcohol piridil-(3)-metílico a una mezcla de fosforilación preparada mezclando 91 g de pentóxido de fósforo con 101 g de ácido fosfórico al 88%, y se agita el todo durante 4 horas a 60°C. La mezcla reaccional es enfriada en seguida a unos 20°C y vertida lentamente en una mezcla vigo-
25. rosamente agitada de 500 cm³ de etanol y de 1500 cm³ de éter. El producto de la reacción se separa en forma de un aceite que es mantenido a 0°C durante 24 horas. Después de decantación de la capa de líquido superior, se lava el aceite dos veces con éter, se disuelve el aceite lavado en 400 cm³ de ácido clorhí-
30. drico normal y se calienta la solución en un baño de agua hir-



228236

- viente durante 30 minutos para hidrolizar los ésteres polifosfóricos que se han formado en la reacción de fosforilación. Se concentra la solución ácida a 100 cm³ al vacío y se ajusta prudentemente su pH a 6 con ayuda de amoníaco acuoso concentrado. Se hace pasar luego la solución a través de una columna (4.5 cm x 60 cm) de una resina intercambiadora de cationes del tipo del producto de marca "Amberlite IR 120" y se eluye la columna con agua a razón de 250 cm³ por hora. Se mide la absorción ultravioleta de las fracciones del eluido y se concentra al vacío a 50 cm³ la fracción que presenta un máximo de absorción a 260 mμ. El monofosfato de piridil-(3)-metilo cristaliza cuando se añade 50 cm³ de acetona. Se deja reposar la solución a 0°C durante 24 horas y después se recoge el producto cristalizado, se le lava con 100 cm³ de una mezcla de acetona y de agua en proporciones 1:1 en volumen y 100 cm³ de acetona, y se la seca al vacío. Punto de fusión 195-196°C; rendimiento 19.5 g.

E J E M P L O 2.

- Se añade 21.8 g de alcohol piridil-(3)-metílico a una mezcla de fosforilación preparada mezclando 91 g de pentóxido de fósforo con 101 g de ácido fosfórico al 88%, y se agita el todo durante 4 horas a 60°C. Se enfría la mezcla reaccional a aproximadamente 20°C y luego se la vierte lentamente en una mezcla vigorosamente agitada de 500 cm³ de etanol y 1500 cm³ de éter. El producto de la reacción se separa en forma de un aceite que es mantenido a 0°C durante 24 horas. Después de decantación de la capa de líquido superior, se lava el aceite dos veces con éter, se disuelve el aceite lavado en 400 cm³ de ácido clorhídrico normal y se calienta la solución en un baño de agua hirviente durante 30 minutos para hidrolizar los



228 236

ésteres polifosfóricos que se han formado en la reacción de fosforilación. Se concentra la solución ácida al vacío a 100 cm³ y se ajusta prudentemente su pH a 6 con ayuda de amoníaco acuoso concentrado.

5. Se agota la solución neutralizada tres veces con 50 cm³ de fenol licuado (obtenido añadiendo 10% en peso de agua a fenol puro) y se reparte los extractos fenólicos reunidos entre 750 cm³ de éter y 100 cm³ de agua. Se separa la capa acuosa y se lava la capa etérea dos veces con 25 cm³ de agua. Se lava las soluciones acuosas reunidas con 250 cm³ de éter y se las hace pasar a través de una columna (3 cm x 35 cm) de una resina intercambiadora de cationes del tipo del producto de marca "Amberlite IR 120" y se eluye la columna con agua a razón de 200 cm³ por hora. Se mide la absorción ultravioleta de las fracciones del eluido y se concentra bajo presión reducida a 50 cm³ la fracción que presenta un máximo de absorción a 260 mμ. El monofosfato de piridil-(3)-metilo cristaliza al adicionar 50 cm³ de acetona. Se deja reposar la solución a 0°C durante 24 horas y luego se recoge el producto cristalizado, se lo lava con una mezcla de acetona y de agua (100 cm³; 1:1 en volumen) en 100 cm³ de acetona y se lo seca al vacío. Punto de fusión 195-196°C; rendimiento 19,5 g.
10. 15. 20.

Preparación de sales

25. a) A una suspensión de 1,8 g de monofosfato de piridil-(3)-metilo en 5 cm³ de agua, se añade 10 cm³ de hidróxido sódico 2N. A partir de la solución resultante cuyo pH es de aproximadamente 8.0, se obtiene por adición de 50 cm³ de acetona, 2.1 g de sal disódica cristalina del monofosfato de piridil-(3)-metilo.
30. b) A una suspensión de 1.89 g de monofosfato de piri-



228236²⁸

dil-(3)-metilo en 5 cm³ de agua, se añade 5 cm³ de hidróxido 2N. A partir de la solución resultante cuyo pH es de aproximadamente 5.5, se obtiene, por adición de 50 cm³ de acetona, 2.0 g de sal monosódica del fosfato de piridil-(3)-metilo.

5. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por
10. quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- . -

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad inglesa N^o 12426/55 del 29 de Abril de 1955.

15. 1. Procedimiento para la preparación de un éster fosfórico y de sales del mismo, caracterizado porque se fosforila el alcohol piridil-(3)-metílico tratándolo con una mezcla de pentóxido de fósforo y de ácido fosfórico y, eventualmente, se transforma el fosfato de piridil-(3)-metilo resultante en
20. una de sus sales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento con la mezcla de pentóxido de fósforo y de ácido fosfórico es efectuado a aproximadamente 60°C.

25. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se calienta en solución ácida el producto de reacción resultante de la fosforilación para hidrolizar los



228236²⁸ A 28

polifosfatos formados durante la fosforilación, se hace pasar el hidrolizado a través de una resina intercambiadora de cationes, se separa la fracción de líquido que contiene el monofosfato de piridil-(3)-metilo y se aísla éste por precipitación.

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar el monofosfato de piridil-(3)-metilo con un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, o con hidróxido de amonio, y se aísla la sal correspondiente del monofosfato de piridil-(3)-metilo por precipitación o concentración.

10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hidroliza con ácido clorhídrico.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente precipitante es acetona.

15. 7. Procedimiento para la preparación de un éster fosfórico de piridilcarbinol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Abril de 1956

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.d.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr: mor
tp.