

257046



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIDOXAMINA", a favor de la firma alemana E. MERCK, AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de piridoxamina.

Ya son conocidos varios métodos para la preparación de la piridoxamina. Folkers ha transformado por ejemplo
5. piridoxaloxima, mediante reducción catalítica con óxido de platino en metanol, en piridoxamina. El rendimiento con este procedimiento, no obstante, es muy malo. (Compárese J. Am. Chem. Soc. Tomo 66, página 2088 (1944)). En el año 1948 ha transformado Karrer (compárese Helv. Chim. Acta Tomo 31, páginas 1004 a 1016 (1948)) piridoxamina mediante tratamiento
10.

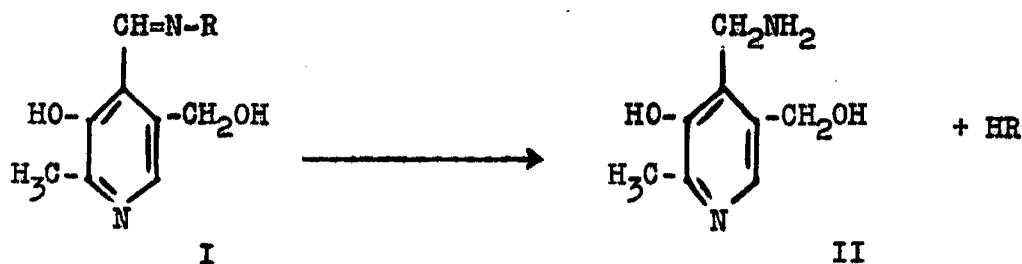
-2-
257046

- con óxido de platino e hidrógeno en ácido acético glacial, en rendimiento de 87%, en piridoxamina. Testa (compárese *Chimia*, Tomo XI, página 310 (1957)); patente de la República Federal Alemania nº 1 012 604) obtuvo piridoxamina mediante
5. reducción de piridoxaloxima en ácido acético glacial con polvo de cinc. En este procedimiento desde luego resulta el mismo rendimiento de 87% como con Karrer (l.c.), por otra parte, la purificación y elaboración ulterior del producto reaccional es muy engorrosa.
10. Folkers (l.c.) ha transformado éter piridoxin-4-metilico mediante calentamiento durante 15 horas con amoníaco líquido en piridoxamina. El rendimiento indicado de 71%, no obstante, no ha podido ser reproducido (compárese Testa, *Chimia*, Tomo XI, página 310 (1957)).
15. A pesar de que el procedimiento según Karrer suministra piridoxamina en rendimiento de un 87% a base de piridoxaloxima, con miras al material de partida costoso existe interés de encontrar métodos de preparación más buenos para la piridoxamina.
20. Ahora bien, se ha encontrado que se puede preparar piridoxamina de modo más sencillo, más económico y en mejor rendimiento que según los procedimientos conocidos hasta el presente, disociando una base de Schiff del piridoxal catalíticamente con hidrógeno.
25. Por lo tanto constituye objeto de la invención un procedimiento para la preparación de piridoxamina consistente en convertir una base de Schiff del piridoxal con hidrógeno catalíticamente activado en presencia de un catalizador apropiado, preferentemente carbón de paladio, por disociación en
30. piridoxamina.



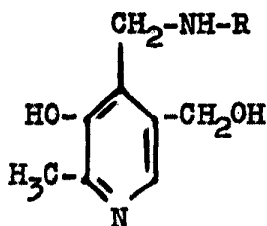
257046

El procedimiento según la invención transcurre según el siguiente esquema reaccional:



R = radical orgánico.

Como producto intermedio puede originarse el producto de hidrogenación parcial de fórmula



R tiene el significado antes indicado

5. que no obstante no debe ser aislado. Como particularmente apropiados para el procedimiento según la invención se han mostrado tales compuestos de fórmula general anterior I en los que R contiene un radical aromático, como por ejemplo piridoxilideno-bencilamina (I, R = -CH₂-C₆H₅). Como disolvente se utiliza en la reacción según el invento un disolvente inerte usual utilizado en las reacciones catalíticas. Como particularmente ventajoso se ha mostrado el metanol.
- 10.

- Como catalizadores pueden utilizarse todos los catalizadores usualmente utilizados para la disociación hidrogenadora de las bases de Schiff; rendimientos particularmente buenos.
- 15.

-4-

257046



4.

nos son logrados con catalizador de carbón de paladio.

El rendimiento en el procedimiento según la invención es casi cuantitativo.

Una ventaja esencial del procedimiento reivindicado

5. también consiste en el hecho de que la elaboración ulterior de la mezcla reaccional obtenida es esencialmente más sencilla que con los procedimientos conocidos hasta el presente. El incremento del rendimiento por un aproximadamente 10% significa en consideración del precio elevado de la piridoxamina un progreso técnico esencial. Las bases de Schiff utilizadas como material de partida del piridoxal pueden ser preparadas según métodos usuales a base de piridoxal y una amina correspondiente. Se logra rendimientos casi cuantitativos, si se transpone piridoxal o ácido piridoxal-hidroxi-sulfónico
10. (2-metil-3-hidroxi-4-(hidroxi-sulfo-metil)-5-hidroximetilpiridina) con una amina, por ejemplo con bencilamina en solución acuosa al pH 8 - 9.

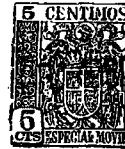
La piridoxamina es utilizada en la medicina humana como medicamento con efecto análogo a la vitamina B₆.

20. E J E M P L O 1.

- 5,2 g de piridoxilideno-bencilamina son sacudidos en 150 cc de metanol con 5 g Pd/C (según PAAL) a temperatura ambiente hasta la absorción de la cantidad de hidrógeno calculada; el catalizador es separado por aspiración, en el filtrado es introducido HCl hasta reacción ácida y seguidamente es evaporado a 20 - 30 cc y enfriado con hielo. Rendimiento 4,6 g de diclorhidrato de piridoxamina, punto de fusión 223-225° (descomposición).

E J E M P L O 2.

30. 10,1 g de piridoxilideno-bencilamina son sacudidos en



257046

100 cc de metanol con 10 g Pd/C (según PAAL) a 50° y a una presión de 3 atmósferas de H₂. La elaboración tiene lugar como en el ejemplo 1. Rendimiento en diclorhidrato de piridoxamina: 9 g ; punto de fusión 223 - 225°.

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

= . =

N O T A

- Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente alemana nº M 41 057 IVb/12p, depositada el día 4 abril de 1.959:
- 15.

1. Procedimiento para la preparación de piridoxamina, caracterizado porque se disocia una base de Schiff del piridoxal con hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, preferentemente carbón de paladio, en la piridoxamina.

20.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como material de partida la piridoxilideno-bencilamina,

3. Procedimiento para la preparación de piridoxamina.

25.

257046

2



6.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

5.

Madrid, a 2 de abril de 1.960.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

tr:jpt
R.m.m.