

2 57047



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ÉSTER PIRIDOXAL-5'-
-ORTOFOSFÓRICO", a favor de la firma alemana E. MERCK, AKTIEN-
GESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania), Frankfurter
Str. 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Son conocidos ya varios procedimientos para la prepara-
ción de éster piridoxal-5'-ortofosfórico. Por ejemplo ha
sido convertido el éster piridoxamin-5'-ortofosfórico según
diferentes métodos por oxidación en el éster piridoxal-5'-or-
tofosfórico (compárese Journal of the American Chemical Society
Tomo 76, página 169 (1954); Memoria de patente austriaca Nº
190.641; memoria de patente estadounidense 2.666.061). Estos
procedimientos tienen la desventaja que se debe preparar pri-
mero la costosa piridoxamina a base de piridoxal, o con rendi-
10. miento muy malo a base de éter piridoxin-4-metilico. (Compáre-

-2- 257047

2



se Journal of the American Chemical Society Tomo 66, página 2088 (1944); *Chimia*, Tomo 11, página 310 (1957); *Helvetica Chimica Acta*, Tomo 31, página 1004 a 1016 (1948); DBP L.012.604).

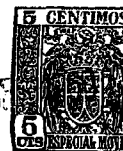
5. Es conocido, además, preparar la sal cálcica o bien la sal magnésica del éster piridoxal-5'-ortofosfórico mediante tratamiento sucesivo de la piridoxalhidrazona, obtenida a base de clorhidrato de piridoxal y clorhidrato de N,N-dimetilglicelhidrazina, con ácido metafosfórico, HCl, nitrito de plata e hidróxido cálcico, o bien etilato de magnesio (compárese memoria de patente alemana 921.451). Este procedimiento es engorroso y no suministra rendimientos satisfactorios.

10. Ahora bien, se ha encontrado que se llega en rendimiento muy bueno al éster piridoxal-5'-ortofosfórico cristalino, transponiendo piridoxal o el ácido hidroxisulfónico del piridoxal (2-metil-3-hidroxi-4-(hidroxi-sulfo-metil)-5-hidroximetil-15. -piridina) con un beta-aminoalcohol en la oxazolidina de piridoxal correspondiente, fosforilando esta última según métodos de por sí conocidos, e hidrolizando los ésteres piridoxal-oxazolidin-5'-fosfóricos obtenidos al efecto.

20. Conforme a eso, constituye objeto de la invención un procedimiento para la preparación de éster piridoxal-5'-ortofosfórico, consistente en fosforilar en posición 5' una oxazolidina de piridoxal mediante transposición con una mezcla usual de fosforilación, como por ejemplo ácido ortofosfórico/pentóxido de fósforo, y transformar el éster piridoxal-oxazolidin-5'-25. -ortofosfórico, o bien éster piridoxal-oxazolidin-5'-polifosfórico mediante tratamiento con medios de efecto hidrolizador, preferentemente por la acción de ácido diluido, en éster piridoxal-5'-ortofosfórico.

30. La fosforilación de la oxazolidina de piridoxal es lo-

257047



grada según los métodos de fosforilación usuales. Particularmente apropiada para la fosforilación es la mezcla recomendada por Farrel (compárese Journal of the American Chemical Society Tomo 70, página 2101 (1948)) a base de ácido ortofosfórico y pentóxido de fósforo. Al efecto se origina una mezcla de éster piridoxal-oxazolidin-5'-ortofosfórico y éster piridoxal-oxazolidin-5'-polifosfórico.

5.

El éster piridoxal-oxazolidin-5'-ortofosfórico, o bien el éster piridoxal-oxazolidin-5'-polifosfórico, puede ser fácilmente hidrolizado en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.

10.

Convenientemente se lleva a cabo la hidrólisis por tratamiento con ácido acuoso diluido. Al efecto no es necesario aislar los compuestos en forma pura, sino se puede incorporar en la hidrólisis el éster piridoxal-oxazolidin-5'-orto-, o bien piridoxal-oxazolidin-5'-poli-fosfórico brutos, obtenidos de la mezcla de fosforilación mediante precipitado, vg. con alcohol/éter.

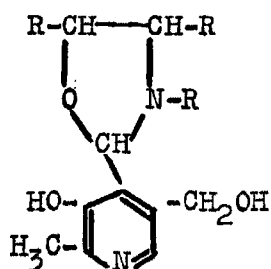
15.

El aislamiento del éster piridoxal-5'-ortofosfórico puro es logrado mediante neutralización de la mezcla de hidrólisis. Es ventajoso conducir la mezcla reaccional después de neutralización a través de un intercambiador de iones débilmente ácido. La elusión puede llevarse a cabo, ventajosamente con agua exenta de aire. Del eluato se precipita, al concentrar, el éster de piridoxal en forma cristalina. El rendimiento es de más del 80%, referido a la piridoxal-oxazolidina utilizada.

20.

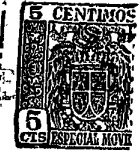
25.

La piridoxal-oxazolidina, a utilizar como material de partida, de fórmula



R = H, alkilo, arilo, arilo sustituido ó cicloalkilo,

-4- 257047



puede ser preparada mediante transposición de piridoxal, o bien del ácido hidroxisulfónico del piridoxal (2-metil-3-hidroxi-4-(hidroxi-sulfo-metil)-5-hidroximetil-piridina) con un beta-aminoalcohol. Se ha encontrado sorprendentemente que se puede efectuar esta transposición, contrariamente a los métodos preconocidos para la preparación de oxazolidinas, en solución acuosa. Se logra rendimientos superiores al 90%, si se opera acaso con un pH de 9 a 9,5, así como convenientemente a temperatura ambiente. Preferiblemente se utiliza un beta-aminoalcohol arilado, o bien fenilado, particularmente efedrina.

No es necesario partir para la preparación de las oxazolidinas de la fórmula indicada de piridoxal cristalino puro. Se puede utilizar más bien asimismo soluciones reaccionales que contienen piridoxal y que se presentan en una de las síntesis de piridoxal usuales, como por ejemplo en la oxidación de piridoxina con dióxido de manganeso. Además se puede transponer con los mejores rendimientos el ácido hidroxisulfónico del piridoxal con los beta-aminoalcoholes citados en las correspondientes piridoxal-oxazolidinas. El ácido hidroxisulfónico del piridoxal puede ser obtenido muy sencillamente en forma cristalina, por ejemplo por tratamiento de piridoxal, o bien de una solución con hidrógenosulfito sódico que contiene piridoxal.

El presente procedimiento suministra rendimientos mucho mejores que todos los métodos conocidos hasta el presente para la preparación de éster piridoxal-5'-ortofosfórico y evita el rodeo sobre la piridoxamina. Ester piridoxal-5'-ortofosfórico puede ser utilizado en la medicina humana como medicamento con efecto análogo a la vitamina B₆. Puede ser elaborado con todas las usuales formas de preparación farmacéuticas, por ejemplo en comprimidos, píldoras, grageas, supositorios, o soluciones inyectables. Al efecto se puede adicio-

257047



nar a la substancia activa los medios auxiliares usuales, por ejemplo adiciones para la elaboraci3n de comprimidos, o medios de recubrimiento de grageas.

EJEMPLOS.

5. 1. a) 16 g de piridoxal son calentados a ebullici3n con 16,5 g de L-efedrina en 500 cc de benceno (separador de agua), hasta que queden disociados unos 2 cc de agua. La soluci3n es filtrada y la 2-(3'-hidroxi-5'-hidroximetil-2'-metilpiridil-4')-3,4-dimetil-5-fenil-L-oxazolidina, segregada en el
10. filtrado, es recristalizada de 3ster ac3tico; punto de fusi3n 178 - 179°, rendimiento 21 g.
- b) Una mezcla de 65 g de H₃PO₄ al 85% y 50 g de P₂O₅ es calentada durante 2 horas a 60° con 20 g de 2-(3'-hidroxi-5'-hidroximetil-2'-metilpiridil-4')-3,4-dimetil-5-fenil-L-oxazolidina. A la mezcla reaccional enfriada con hielo son adicio-
15. nados a gotas 5 cc de agua y seguidamente 250 cc de alcohol y la soluci3n es incorporada en 1 litro de 3ter bajo sacudida. El aceite segregado es calentado con 100 cc de HCL 0,1-n durante 15 minutos a 50 - 60° y evaporado al vacio bajo N₂. El
20. residuo es repetidas veces extraido con acetona (3 dioxano), incorporado en una mezcla de acetona y 3ter, y agitado durante 1 hora. El producto segregado es ajustado con NaOH 2-n al pH 6,5. Esta soluci3n es llevada a la columna de un intercambiador de iones (IR C 50) y eluido con agua exenta de aire. Las frac-
25. ciones valoradas segun el espectro ultravioleta son unidas, evaporadas al vacio bajo nitrogeno a 70 cc y guardadas en la nevera durante 48 horas. El 3ster piridoxal-5'-ortofosf3rico es filtrado por aspiraci3n y lavado con acetona. Rendimiento 8,9 g. Mediante concentraci3n de la lejia madre son obtenidos
30. ulteriores mm 4,8 g.

6- 257047



2. 50 g de ácido piridoxal-bentainsulfónico son suspendidos en 500 cc de agua, mezclados con 50 g de clorhidrato de D,L-efedrina, el pH de la solución es ajustado mediante NaOH diluído a 9,5 y agitada durante 1/2 hora. La 2-(3'-hidroxi-5'-hidroxi-metil-2'-metilpiridil-4')-3,4-dimetil-5-fenil-D,L-oxazolidina precipitada es separada por filtración. Rendimiento 61 g; punto de fusión 167-168^o (alcohol). La piridoxal-oxazolidina obtenida es transpuesta como se describe en el ejemplo 1)b, en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.
5. 3. 20 g de clorhidrato de piridoxal y 25 g de clorhidrato de D,L-efedrina son disueltos en 150 cc de agua y llevados con NaOH diluído al pH 9,2. Después de una agitación de 1/2 hora es aspirada la 2-(3'-hidroxi-5'-hidroxi-metil-2'-metilpiridil-4')-3,4-dimetil-5-fenil-D,L-oxazolidina. Rendimiento 28 g; punto de fusión 166 - 167^o. La piridoxal-oxazolidina obtenida es transpuesta del modo descrito en el ejemplo 1) b en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.
10. 4. 15 g de alcohol beta-bencilaminoetílico y 16 g de piridoxal son hervidos en 300 cc de benceno al reflujo (separador de agua) hasta que hayan quedado segregados aproximadamente 2 cc de agua. El disolvente es evaporado y el residuo es re-cristalizado de éster acético-hexano; punto de fusión 135^o; rendimiento 17 g. La piridoxal-oxazolidina obtenida es transpuesta del modo descrito en el ejemplo 1) b en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.
15. 20. 5. De modo análogo al ejemplo 4 son transpuestos 15 g de alcohol beta-ciclohexilaminoetílico y 15 g de piridoxal. La piridoxal-oxazolidina obtenida es transpuesta del modo descrito en el ejemplo 1) b en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.
25. 30. 6. De modo análogo al ejemplo 4 son transpuestos 15 g de



257047

de beta-oxietilanilina y 16 g de piridoxal en tolueno. La piridoxal-oxazolidina obtenida al efecto, es transpuesta del modo descrito en el ejemplo 1) b, en el éster piridoxal-5'-ortofosfórico.

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

15. Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente alemana Nº M 41 058 IVb/12p) de fecha 4 de abril de 1.959.

20. 1. Procedimiento para la preparación de éster piridoxal-5'-ortofosfórico, caracterizado porque se fosforila, una piridoxal-oxazolidina según procedimientos de por sí conocidos en posición 5', transformando la mezcla de los ésteres piridoxal-oxazolidin-5'-fosfóricos así preparados mediante tratamiento con medios hidrolizadores, preferentemente por la acción de ácido diluído, en ésteres piridoxal-5'-ortofosfóricos.

25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la piridoxal-oxazolidina utilizada como material de partida es preparada mediante transposición de piridoxal o ácido piridoxal-hidroxi-sulfónico (2-metil-3-hidroxi-4-(hidroxi-

257047



-sulfo-metil)-5-hidroximetil-piridina) con un beta-aminoalcohol, preferiblemente con un beta-aminoalcohol arilado o fenilado, particularmente con efedrina.

3. Procedimiento para la preparación de éster piridoxal-5'-ortofosfórico,

5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de abril de 1.960.

10.

E. MERCK, AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

THE ROYAL PATENT OFFICE

R/pp.