



1964

295238

295238

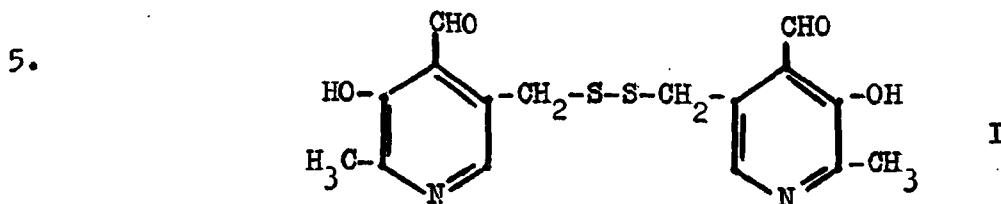
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO SULFUROSO DE LA VITAMINA B₆", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en Darmstadt (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar el disulfuro de bis- $\sqrt{4}$ -formil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metilo $\sqrt{7}$ de la fórmula I



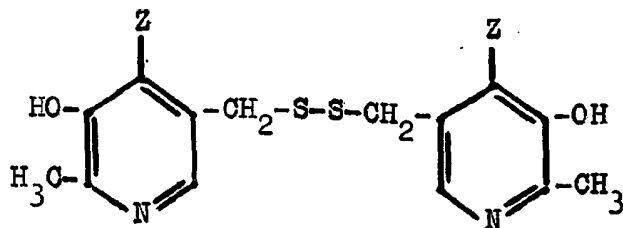
10. Objeto de este invento son procedimientos para preparar el disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I, que con-



295238

sisten en poner en libertad por métodos ya de sí conocidos, en un compuesto de la fórmula II

5.



10.

II

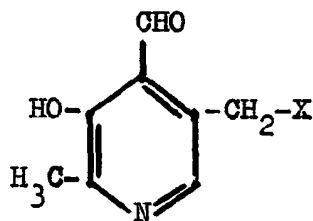
donde

15.

Z significa un grupo aldehídico degradado funcionalmente,

los grupos aldehídicos, o bien en tratar un compuesto de la fórmula III

20.



III

25.

donde

X significa halógeno, de preferencia cloro o bromo,

30.

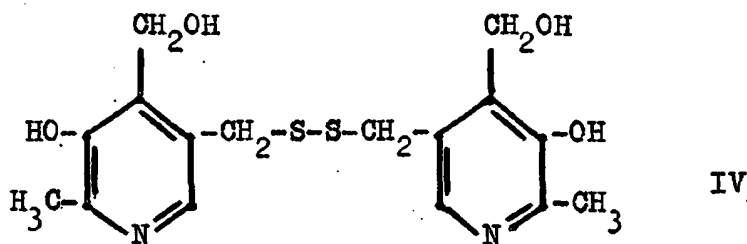
con un disulfuro inorgánico, de preferencia con disulfuro sódico, o bien en óxidar con dióxido mangánico un compuesto de



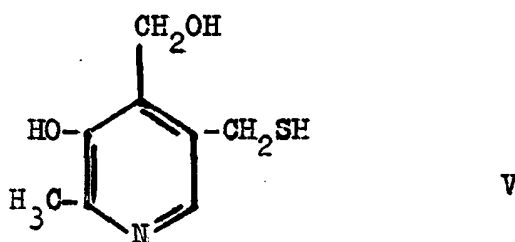
295238

la fórmula IV o V

5.



10.



15.

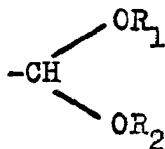
20. En el disulfuro de piridoxalilo de la fórmula II, Z significa un grupo aldehídico degradado funcionalmente, que puede ponerse en libertad por métodos ya de sí conocidos. Un grupo aldehídico de esta índole puede presentarse por ejemplo en forma de grupo acetálico, oxazolidínico, oxímico, semi-carbazónico, hidrazónico o bisulfítico, este último, eventual-
25. mente, ligado betaínicamente con el nitrógeno del anillo piridínico. Los grupos aldehídicos pueden también presentarse como grupos hidrazónicos substituidos, por ejemplo como grupos fenilhidrazónicos o dinitrofenilhidrazónicos, o en forma de los grupos hidrazónicos que son asequibles por tratamiento de al-
30. dehidros con reactivo de Girard. El grupo aldehídico puede también estar protegido en forma de una base Schiff. En el caso de que Z signifique un grupo acetálico, entran de prefe-



28,238

rencia en consideración como material de partida los acetales en los que Z significa

5.



10.

R_1 y R_2 son entonces radicales alquílicos inferiores, que pueden ser iguales o diferentes, así como estar, eventualmente, ligados entre sí. En el caso de que Z signifique un grupo oxazolidínico, éste puede estar substituido en el nitrógeno, así como en los átomos de carbono, por grupos alquílicos, aralquílicos y/o arílicos.

15.

La liberación del grupo aldehídico se efectúa por métodos ya de si conocidos. En el caso de que se trate de regenerar un grupo aldehídico a partir de un grupo acetálico, se logra esta reacción por tratamiento con ácidos diluidos. Por lo general se emplea ácido sulfúrico diluido, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico o, en particular, ácido clorhídrico diluido. En principio pueden emplearse todas las condiciones de reacción y todos los métodos que se describen en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", cuarta edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1954, volume 7, part 1, páginas 423 a 428.

20.

25.

La liberación del grupo aldehídico a partir de un grupo oxazolidínico se desarrolla análogamente a los métodos utilizados para la disociación de acetales. Particularmente conveniente ha resultado el empleo de ácido clorhídrico diluido como agente de hidrolización.

30.

También la liberación del grupo aldehídico a partir



293238

de un grupo fundamental hidrazónico u oxímico, eventualmente substituído, se desarrolla por métodos conocidos generalmente, como los que se describen por ejemplo en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", cuarta edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1954, volumen 7, parte 1, páginas 474 a 478.

10. Las hidrazonas y oximas pueden disociarse por medio de ácido oxálico diluido, ácido ftálico, ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico. La disociación puede efectuarse también poniendo en libertad el compuesto de carbonilo, en este caso por lo tanto el disulfuro de piridoxalilo, mediante la adición de un aldehído más reactivo, por ejemplo el 2,4-dinitro-benzaldehído. La disociación de la oxima se efectúa ventajosamente en presencia de un agente de oxidación.

15. La disociación puede lograrse también por tratamiento con ácido clorhídrico diluido en presencia de cantidades equivalentes de formaldehído.

20. En el caso de que los grupos aldehídicos de un compuesto de la fórmula II aparezcan en forma de aductos de hidrosulfito aldehídico ("aductos de bisulfito"), la liberación de los grupos aldehídicos puede efectuarse por los métodos usuales, tales como se describen por ejemplo en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", cuarta edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1954, volumen 7, parte 1, páginas 484 y 485. De conveniencia se actúa con ácidos diluidos, en presencia de una cantidad equivalente de un componente de carbonilo que posea gran afinidad para el hidrosulfito, como por ejemplo el formaldehído.

30. Como se ha dicho al principio, los grupos aldehídicos pueden aparecer también en forma de bases Schiff. La



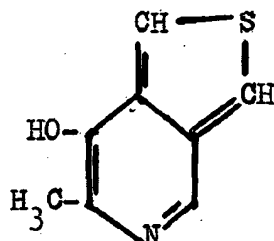
295238

- disociación de estas bases Schiff por liberación del deseado disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I puede efectuarse, por ejemplo, mediante breve calentamiento con ácidos minerales diluidos, según métodos ya de sí conocidos (véase Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", cuarta edición, editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1954, volumen 7, parte 1, página 458).
5. También es posible efectuar la hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula II por medio del empleo de un
10. cambiador de iones ácido. Como cambiadores de iones para este fin son aptos los cambiadores de iones fuertemente ácidos que contienen grupos de ácido sulfónico o de carboxilo, como por ejemplo los conocidos con el nombre comercial de Amberlite IR 120. Para realizar la disociación con un cambiador de iones
15. ácido, se deja a temperatura ambiente durante la noche, para mayor ventaja con sacudimiento, el compuesto de la fórmula II, por ejemplo un tetraalquilacetal de disulfuro de piridoxalilo, en solución acuosa con una cantidad correspondiente de un cambiador de iones. A la mañana siguiente puede separarse el
20. cambiador de iones y tratarse con lejía sódica. El eluato se extrae de manera ordinaria con un disolvente orgánico, por ejemplo con éster acético. Del extracto se logra aislar, de la manera corriente, el disulfuro de piridoxalilo.
- Es ventajoso efectuar en medio acuoso las reacciones que se han mencionado para la liberación del grupo aldehídico, También es conveniente elegir las condiciones de reacción más suaves que sea posible, pues en condiciones energicas se forma en medida creciente, como producto secundario, la 7-hidroxi-
25. -6-metiltieno- $\sqrt{3,4-c}$ -piridina de la fórmula

30.



295238



5.

10.

15.

Este compuesto se obtiene también cuando se somete a una hidrólisis ácida más enérgica un disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I preparado según el invento o por otra vía. También cabe suponer que en la hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula II la 7-hidroxi-6-metil-2-tieno- $\left[3,4-c\right]$ -piridina que se forma como producto secundario o en condiciones más enérgicas (como tiempo de reacción prolongado, ácido fuerte o temperatura de reacción elevada) se origina del disulfuro de piridoxalilo (I) surgido primeramente.

20.

Se ha revelado sumamente ventajoso partir de un compuesto de la fórmula II en que Z signifique un grupo dialquil-acetalico. La hidrólisis se efectúa entonces ventajosamente con ácido clorhídrico acuoso 1-n. Como temperatura de reacción se ha manifestado particularmente ventajosa la escala de 40 a 50°. En estas condiciones de reacción, la hidrólisis se termina por lo general al cabo de 15 minutos.

25.

Según el invento es también posible preparar el disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I por tratamiento de una 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5X-metil-piridina (III) con un disulfuro inorgánico (en que X tiene el significado ya expuesto). Como disulfuro inorgánico se emplea de preferencia un disulfuro alcalino, en particular Na_2S_2 . El tratamiento

30.

de un compuesto de la fórmula III con un disulfuro inorgánico,



295238

- por ejemplo con disulfuro sódico, se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en presencia de un alcohol alifático inferior, como el metanol o el etanol, o en presencia de dimetilformamida o tetrahydro-
5. furano. Las condiciones de reacción se han de elegir también suaves en este caso. Se actúa ventajosamente a temperatura del orden de 0 a 50°C, con lo que la reacción queda terminada por lo general al cabo de media hora aproximadamente. El disulfuro se utiliza convenientemente suspendido en un
10. disolvente, y a esta suspensión se instila despacio la solución de un compuesto de la fórmula III. En esta reacción debe evitarse el exceso del disulfuro empleado, pues de otro modo se originan productos secundarios indeseables.
- El disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I puede
15. prepararse además por oxidación de un compuesto de la fórmula IV o V con dióxido mangánico. La oxidación se efectúa ventajosamente en solución ácidoacuosa, de preferencia en solución acuosa de ácido sulfúrico. Se actúa convenientemente con calentamiento, por ejemplo a temperaturas de 40 a 60°C.
20. El tiempo de reacción es de unas 2 horas. Como material de partida puede emplearse también piritioxina (2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina), cuya oxidación se desarrolla pasando por el disulfuro de piridoxalilo, En este caso no es preciso el aislamiento del disulfuro de
25. piridoxalilo.

- El disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I obtenible según este invento manifiesta importantes propiedades farmacológicas. Además de acción analgésica, el compuesto tiene propiedades anticonvulsivantes en los trastornos del
30. metabolismo del cerebro (acción semejante a la de la vitamina



11 FEB 1964

295238

- B₆). Además de eso, tiene acción tranquilizante y asimismo sensibilizante sobre la 5-hidroxi-triptamina. Por otra parte, la substancia posee acción estimulante del sistema nervioso central y emética. A causa de estos resultados del análisis farmacológico, la substancia aparece apropiada para el tratamiento de los trastornos de las funciones cerebrales, que según demuestra la experiencia responden a una terapéutica con vitamina B₆, así como para eliminar una distonía vegetativa y para eliminar los estados de ansiedad y las depresiones.
5. En comparación con el disulfuro de piridoxina conocido, el disulfuro de piridoxalilo tiene acción más intensa.

- Los necesarios compuestos de partida de la fórmula II son asequibles, por ejemplo, mediante reacción de una 2-metil-3-hidroxi-4Z-5X-metil-piridina (en la que Z y X tienen el significado ya expuesto) con disulfuro alcalino. El disulfuro de piridoxina puede prepararse según el procedimiento descrito en la patente alemana 1.135.460.
- 15.

- El disulfuro de piridoxalilo de la fórmula I puede elaborarse en las formas de empleo farmacéuticas corrientes. Para ello pueden emplearse las materias de vehículo usuales para los medicamentos que son aptas para aplicación parenteral, enteral o tópica, Como tales entran en consideración, por ejemplo, el agua, los aceites vegetales, la lactosa, el amidón, el estearato de magnesio, el talco, etc.
20. El empleo del nuevo compuesto puede efectuarse en forma de pastillas, grageas o solución inyectable. Por lo general, las preparaciones farmacéuticas contienen el disulfuro de piridoxalilo en dosis de 1 a 100 mg.
- 25.



295238

EJEMPLO 1.

- Agitando y enfriando con agua helada, se instila en una suspensión de 6 g de disulfuro sódico en 50 cc de alcohol absoluto, a 10-15°C y en el curso de 20 minutos, una solución de 26 g de 3-clorometil-4-dietoximetil-5-hidroxi-6-metil-piridina en 150 cc de alcohol absoluto. Después de media hora de agitación a temperatura ambiente, se calienta la solución a 40-50°C durante 15 minutos y a continuación se la vierte en 800 cc de agua. Se recoge en éter el aceite segregado, se le seca y se le concentra. El residuo etéreo, que es un aceite amarillo constituido principalmente por tetraetil-acetal de disulfuro de piridoxalilo, se disuelve en 80 cc de ácido clorhídrico 1-n y se calienta a 40°C durante 20 minutos. Luego se enfría con hielo la solución ácida, se la ajusta a pH 7 con hidrocarbonato sódico, se extrae con éster acético, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Al concentrar en vacío, precipita el disulfuro de piridoxalilo en cristales amarillos de pureza analítica. Punto de fusión, 124-125°C (fusión roja). Rendimiento: 12,2 g. Dioxima, punto de fusión 300°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

En caso de que el tratamiento con ácido se efectúe en condiciones más enérgicas, por ejemplo a temperatura de 80 a 100°C, se obtiene 7-hidroxi-6-metiltieno- $\overline{[3,4-c]}$ -piridina, de punto de fusión 272° (descomposición), con un rendimiento del 50 a 60% aproximadamente del teórico.

25.

EJEMPLO 2.

- En 50 cc de solución de ácido cítrico al 50%, se calientan a 40-45°C, durante media hora, 5 g del tetraetilacetal de disulfuro de piridoxalilo obtenido según el ejemplo 1. Luego
- 30.



se ajusta la solución a pH 7 por ~~mezcla con~~ ²⁰⁵²³⁸ solución de bicarbonato sódico, se la extrae con éster acético, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. Rendimiento: 2 g de disulfuro de piridoxalilo; punto de fusión, 123-124°.

5.

EJEMPLO 3.

En una mezcla de 40 cc de dioxano y 20 cc de agua y en presencia de 10 g de un cambiador de iones fuertemente ácido, por ejemplo del conocido con el nombre comercial de "Amberlite IR 120", se agitan durante la noche, a temperatura ambiente, 2 g de tetraetilacetal de disulfuro de piridoxalilo. Se separa por succión el cambiador de iones y se desprende con 15 cc de NaOH 1-n el disulfuro de piridoxalilo adherido. Se ajusta la solución a pH 7, se extrae con éster acético, se seca y se concentra. Rendimiento: 0,9 g de disulfuro de piridoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.

10.

15.

EJEMPLO 4.

Se calienta a 50°C durante 30 minutos, en 10 cc de ácido clorhídrico 2-n, 1 g de disulfuro de bis-4- $\left[3',4'$ -dimetil-5'-fenil-oxazolidinil-2'-(5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metilo⁷ (punto de fusión, 178°C), se ajusta el pH de la solución a 7 con NaHCO_3 , se extrae con éster acético, se seca y se concentra. Rendimiento: 0,4 g de disulfuro de piridoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.

20.

25.

EJEMPLO 5.

Se suspende en 10 cc de solución de formaldehído al 35% 1 g de dioxima de disulfuro de piridoxalilo, y después



295238

- de añadir 5 cc de ácido clorhídrico 1-n y 5 gotas de ácido clorhídrico 2-n, se calienta a 70°C durante una hora. Después del enfriamiento, se ajusta el pH a 7 por tratamiento con solución de hidrocarbonato sódico, se extrae con éster acético y se concentra. Rendimiento: 0,3 g de disulfuro de piridoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.
- 5.

EJEMPLO 6.

- Se calientan a 70°C durante media hora 6 g de ácido dibetainsulfónico de disulfuro de piridoxalilo (punto de fusión, 158-160°C; descomposición) con una cantidad equivalente de formaldehído (0,695 g = 1,7 cc de solución acuosa de formaldehído al 40%). A continuación se trata la solución con solución de NaHCO₃, se extrae con éster acético y se concentra. Rendimiento: 1,5 g de disulfuro de piridoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7.

- Se sacuden a temperatura ambiente, durante 4 horas, 1,5 g de difenilhidrazona de disulfuro de piridoxalilo en 30 cc de ácido clorhídrico 2-n, con 1,5 g de 2,4-dinitrobenzaldehído; se separa por succión la 2,4-dinitrobenzaldehidofenilhidrazona precipitada y se ajusta a 7 al pH del filtrado. Luego se extrae con éster acético, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Rendimiento: 0,3 g de disulfuro de piridoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 8.

- Se disuelven 10 g de disulfuro de piridoxalilo en H₂SO₄ diluido (10 g de H₂SO₄ concentrado en 100 cc de
- 30.



205238

- agua) y se calienta la solución a 60°, agitando y durante 2 horas, con 5 g de manganeso. Se separa por filtración el manganeso que no ha entrado en disolución, se ajusta el pH del filtrado a 7, se extrae con éster acético, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Rendimiento: 2 g de disulfuro de pirodoxalilo, de punto de fusión 123-124°C.
- 5.

EJEMPLO 9.

- Se disuelven 10 g de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-clorometil-piridina en 30 cc de dimetilformamida y se instilan despacio y a temperatura ambiente en una suspensión de 3,3 g de Na₂S₂ en 20 cc de dimetilformamida. A continuación se calienta la mezcla reaccional a 40° durante 5 minutos, y, después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se diluye con 250 cc de agua. Se recoge en éster acético el aceite segregado, se le seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Rendimiento: 1,7 g. Punto de fusión 123-124°C.
- 10.
- 15.

= . =



295238

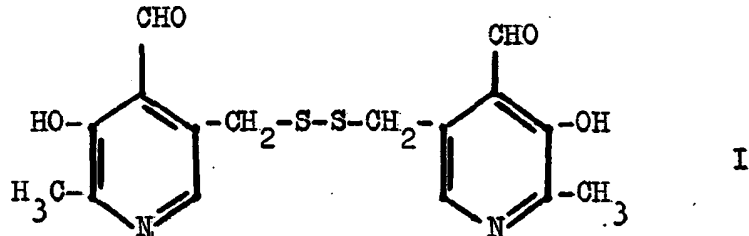
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana N° M 55 402 IVd/12p del 12 de enero de 1.963.

5.

1. Procedimiento para preparar un derivado sulfuroso de la vitamina B₆, de la fórmula I

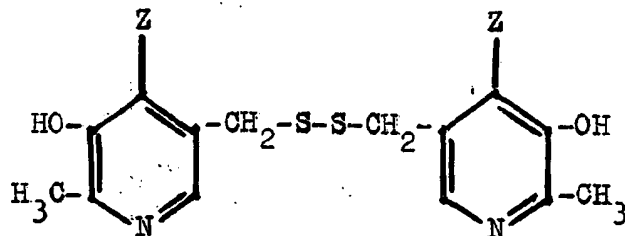
10.



15.

caracterizado por ponerse en libertad según métodos ya de sí conocidos, en un compuesto de la fórmula II

20.



25.

donde

Z significa un grupo aldehídico degradado funcionalmente,



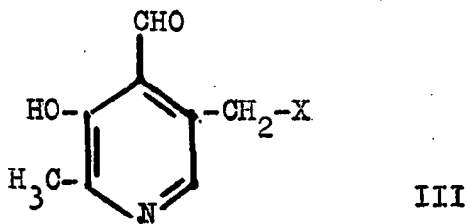
295238

los grupos aldehídicos,

o bien

por tratarse un compuesto de la fórmula III

5.



10.

donde

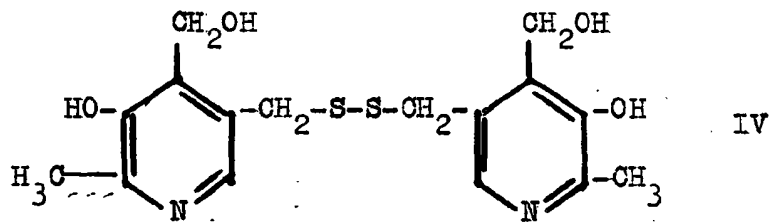
X significa halógeno, de preferencia cloro o bromo, con un disulfuro inorgánico, de preferencia el disulfuro sódico,

15.

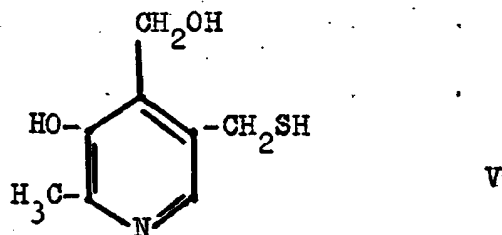
o bien

por oxidarse con dióxido mangánico un compuesto de la fórmula IV o V

20.



25.



30.



295238

2. Procedimiento para preparar un derivado sulfuroso de la vitamina B₆.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de enero de 1.964.

p. a.

JAIIE ISEEN MIRALLES
P.P.