

Case 58865.



NOV. 1964

305791

305791

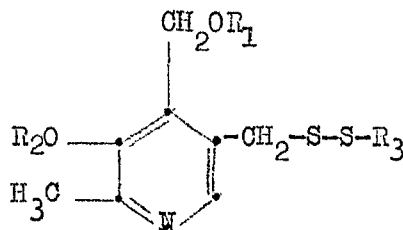
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS SULFUROSOS DE PIRIDINA", a favor de la firma alemana E. MERCK, A.G., residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que nuevos derivados sulfurosos de piridina, de la fórmula I





30 5791

R_1 y R_2 significan hidrógeno o acilo y

R_3 significa un radical alquilo, eventualmente substituído, un radical alquenilo o alquinilo o un radical arilo o aralquilo eventualmente substituído,

5.

y sus sales de adición de ácido tienen muy buena eficacia farmacológica y por lo tanto pueden emplearse como medicamentos.

10. Los nuevos compuestos se derivan de la vitamina B_6 o de sus derivados acílicos.

Los radicales acílicos R_1 y R_2 indicados en la fórmula I son preferentemente radicales acílicos de ácidos monocarboxílicos alifáticos, saturados o insaturados, con 18 átomos de carbono a lo sumo y que se derivan particularmente de los ácidos siguientes: ácido acético, propiónico, butírico, valerianico, caprónico, enántico, caprílico, pelargónico, cáprico, undecílico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, acrílico, crotonico, oleico, eláidico, undecilónico, linólico y linoleico.

15.

20.

R_3 puede significar un radical alquílico de cadena recta o ramificado, substituído o insubstituído, que por lo general no posee más de 20 átomos de carbono. Radicales alquílicos apropiados son sobre todo los alquilos inferiores, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,

25.



- 3 -

30 5791

isobutilo, amilo e isoamilo; pero también los de cadena larga, como hexilo, heptilo, octilo, nonilo, cetilo, undecilo, dodecilo o laurilo.

El grupo alquílico puede estar monosustituido

5. y en muchos casos también polisustituido, de diversa manera. Preferentemente están sustituidos tan sólo los grupos alquílicos que no contienen en la cadena alquílica más de 6 átomos de carbono. En concepto de sustituyentes entran en consideración sobre todo los halógenos como el flúor, el
10. cloro o el bromo y asimismo los grupos de hidroxilo y de alcoxi inferior, con 5 átomos de carbono a lo sumo, en particular metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi; además, el grupo amino, en que uno de los átomos de hidrógeno o ambos pueden también estar sustituidos por
15. grupos de alquilo inferior (iguales o diferentes) con 5 átomos de carbono a lo sumo, los cuales a su vez pueden también estar ligados entre sí, en ocasiones por medio otro hetero-átomo, en particular un átomo de nitrógeno o de oxígeno. Tienen particularmente importancia el radical 2-aminoetilo,
20. el 3-aminopropilo, el 3-amino-2'-metilpropilo y el 4-amino-butilo, así como los correspondientes derivados N-metilo, N-etilo, N-propilo, N-butilo, N,N-dimetilo, N,N-dietilo, N-metil-N-etilo, N,N-dipropilo, N,N-di-tercibutilo y piperidino. Otros sustituyentes son, por ejemplo, los grupos
25. aralcoxi, en particular el radical benciloxi, así como los



3-781

- grupos aciloxi de ácidos monocarboxílicos alifáticos o aromáticos con 9 átomos de carbono a lo sumo, en particular acetoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi, terciario y amiloxi o también benzoiloxi, toluiloxi, carbobenzoxi o cinamoiloxi'. El radical alquílico R_3 puede también estar substituído por un grupo carboxílico con 9 átomos de carbono a lo sumo, libre o esterificado, o sea, por ejemplo, por carboxilo, metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo y también benciloxi-carbonilo y toloxi-carbonilo. El grupo alquílico puede además estar substituído por radicales de amida de ácido, en cuyo caso los átomos de hidrógeno del grupo amino pueden estar reemplazados también por radicales hidrocarburos, los cuales pueden estar asimismo ligados entre si, eventualmente por medio de otro heteroátomos más. Sumamente aptas son, además de $CONH_2$, las metil-, etil-, n-propil-, isopropil-, n-butil-, isobutil-, terciobutil-, dimetil-, dietil-, di-n-propil-, diisopropil-, di-n-butil-, metiletil-, metil-n-butil-, y etil-n-butil-amidas, así como las piperididas y morfolidas.

- El substituyente R_3 de la fórmula I puede significar también un radical alquénílico. Este puede contener una o varias ligaduras dobles, pero en general no más de dos. Radicales alquénlicos preferidos son, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, heptenilo, undecileno, butadieni-



- 5 -

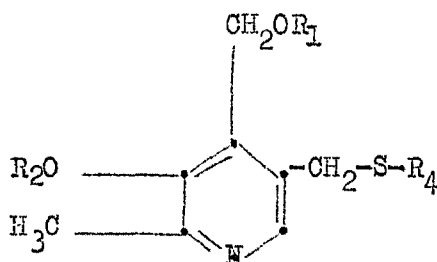
3 5791

lo, hexadienilo y heptadienilo. En concepto de radicales alquínílicos (R_3 ob la fórmula I) entran en consideración preferentemente otinilo y propargilo.

- Siempre que R_3 signifique un radical arilo, entra en consideración preferentemente fenilo o naftilo. Los radicales aralquílicos son particularmente el radical bencilo y el radical fenetilo. Siempre que el núcleo aromático, y particularmente el radical fenílico, esté substituído una o más veces, entran de preferencia en consideración como substituyentes halógenos como el flúor, el cloro o el bromo y además grupos de alquilo o alcoxi inferior con 5 átomos de carbono a lo sumo, en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y amilo, lo mismo que los correspondientes grupos alcoxi, e igualmente los grupos hidroxilo, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino. A título de ejemplo cabe mencionar los siguientes radicales arílicos substituídos: orto-, meta- o para-clorofenilo, orto-, meta-, o para-bromofenilo, tolilo, xililo, p-nitoxifenilo, orto-, meta- o para-etoxifenilo, propoxifenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo, aminotolilo, 2-amino-3-hidroxifenilo, 2-metoxi-3-amino-fenilo, N-metil-aminofenilo, N-etil-aminofenilo, N-metil-N-butilaminofenilo, N,N-di-tercibutilaminofenilo, 2-metil-4-clorofenilo y 2,4-dietilfenilo.
25. Los nuevos compuestos pueden prepararse:



a) Haciendo reaccionar un derivado piridínico de la fórmula II



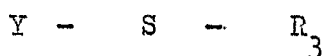
donde

R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, y

R_4 significa hidrógeno, amonio o un equivalente de un átomo metálico, preferentemente sodio,

5.

o una sal suya de adición de ácido, con un compuesto sulfuroso de la fórmula III



donde

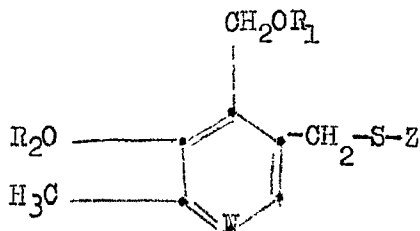
Y significa $-\text{SO}_3\text{R}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{SOR}_3$, bromo, cloro o $-\text{S}-\text{CN}$

y R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,



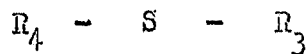
o bien

b) Haciendo reaccionar un derivado sulfuroso de piridina, de la fórmula IV



donde

5. Z significa -SO₃R₄, cloro o bromo y R₁, R₂ y R₄ tienen el significado expuesto antes, o una sal suya de adición de ácido, con un derivado mercap-ténico de la fórmula V



donde R₃ y R₄ tienen el significado expuesto antes.

10. Eventualmente, un compuesto de la fórmula I en que R₁ y/o R₂ significan hidrógeno pueden tratarse con un agente de acilación; o bien un compuesto de la fórmula I en que R₁ y/o R₂ significan acilo puede tratarse con un agente de saponificación. Además, un compuesto de la fórmula I pue-



de, de manera ordinaria, ser transformado en una sal, cuya de adición de ácido; o bien, a partir de una sal de adición de ácido que eventualmente se presente, puede ponerse en libertad la base, de manera ya de sí conocida.

5. Los procedimientos de este invento pueden en detalle referirse como sigue:

REACCION a).

10. La reacción de un compuesto de 3-mercaptometil-piridina de la fórmula II con los derivados del ácido tiosulfúrico ($Y = SO_3R_4$), de preferencia con sales de Bunte (-sales de ácidos alquiltiosulfúricos), se efectúa convenientemente en solución alcalina y en agua o en disolventes miscibles con agua, por ejemplo en alcoholes alifáticos inferiores, acetona, dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano.

15. Como es lógico, pueden emplearse también mezclas de tales disolventes, en particular mezclas de agua y alcoholes. Aditivos alcalinos apropiados son, por ejemplo, los hidróxidos sódicos, potásicos o amónicos. Normalmente las reacciones se realizan a temperaturas entre 0 y 80°C y con presión

20. normal.

25. La reacción entre un compuesto de 3-mercaptometil-piridina de la fórmula II y los compuestos sulfurosos de la fórmula III en que Y significa SO_2R_3 o SOR_3 se efectúa convenientemente en solución más o menos neutra. En solución fuertemente ácida o fuertemente alcalina, los ren-



V. 1964

- 9 -

3 5791

- dirigidos de los productos finales descados descenden, por lo general, considerablemente. Para efectuar la reacción sirven sobre todo los disolventes polares, en particular los alcoholes como el metanol, el etanol, el propano y el isopropanol. La reacción puede realizarse tanto en los alcoholes absolutos como en solución alcohólicas acuosa. Las temperaturas de reacción son por lo general de 0 a unos 100° C, pero de preferencia se hallan en la gama de la temperatura ambiente. En general, basta dejar reposar la mezcla reaccional durante algunas horas.

15. También la reacción de los derivados de 3-mercaptometil-piridina de la fórmula II con haluros de sulfenilo substituidos (Y = Cl o Br) o con tiocianatos de sulfenilo substituido (Y = S-CN) de la fórmula III se efectúa en un disolvente, en cuyo caso se añaden convenientemente disolventes inertes como éter, éter isopropílico, dioxano, dimetilformamida, cloruro de metilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, sulfuro de carbono o éster acético. Normalmente se deja reposar la mezcla reaccional durante algunas horas a temperatura ambiente. Pero también es posible efectuar la reacción a temperatura más altas.

25. Los tiocianatos de sulfenilo (fórmula III), Y = S-CN) necesarios para la reacción y que se preparan en general mediante reacción de sales metálicas del ácido rodanhídrico con los correspondientes derivados de mercaptano substituidos no precisan utilizarse como productos puros en la reacción, sino que pueden emplearse también sin aislamiento, directamente en la solución que se presenta al prepararlos.



1064

REACCIÓN b).

Para la reacción de un derivado sulfuroso de piridina de la fórmula IV en que Z significa halógeno con los derivados mercaptánicos de la fórmula V se emplean igualmente disolventes inertes como éter, dioxano, dietilformamida, hidrocarburos clorados, sulfuro de carbono o éster acético. También aquí es recomendable dejar reposar la mezcla reaccional durante largo tiempo, por ejemplo durante una noche, a temperatura ambiente; pero asimismo es posible calentar la mezcla reaccional.

Si, en cambio, se hace reaccionar un derivado sulfuroso de piridina, de la fórmula IV en que Z significa SO_3R_4 con un derivado mercaptánico de la fórmula V, es conveniente efectuar la reacción en agua y/o en disolventes miscibles con el agua, como por ejemplo en alcoholes alifáticos inferiores, acetonas, dietilformamida, dioxano o tetrahidrofurano. El pH de la mezcla reaccional debe ser entonces convenientemente superior a 7, de preferencia de 7 a 11. Por lo general, a fin de alcanzar estos niveles de pH, se añaden soluciones acuosas de hidróxido sódico, potásico o amónico.

Según el invento, en los compuestos de la fórmula I en que R_1 y/o R_2 significan hidrógeno estos átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por grupos acílicos. Para esta reacción cabe utilizar cualquiera de los procedimientos



- tos de acilación usuales, Sumamente ventajosa es la reacción con los correspondientes anhídridos de ácido o cloruros de ácido de los ácidos antes citados, en presencia de agentes alcalinos, particularmente piridina, en cuyo caso, para
5. la introducción de los radicales acílicos de ácidos de cadena larga, se recurre preferentemente a los cloruros de ácido.

- También es posible transformar los compuestos de la fórmula I en que R_1 y/o R_2 significan un radical acilo, mediante tratamiento con agentes saponificantes, en los correspondientes compuestos de 3-hidroxi-4-hidroximetilo. Tal saponificación puede realizarse por cualquiera de los métodos usuales, por ejemplo mediante actuación de ácidos o bases en disolución. Con particular suavidad se desarrolla la
- 15 saponificación mediante reposo prolongado a temperatura ambiente con ácidos (por ejemplo, el ácido clorhídrico) diluidos. Pero la saponificación puede realizarse también mediante actuación de soluciones acuosas o acuosoalcohólicas de carbonato sódico o hidrocarbonato sódico, por ejemplo.

- 20 El aislamiento de los productos de la reacción se efectúa siempre de manera ya de sí conocida, por ejemplo mediante precipitación con un disolvente apropiado, mediante evaporación del disolvente, mediante extracción o por métodos cromatográficos.

- 25 La transformación de los compuestos de la fórmula I en sus sales de adición de ácido se efectúa igualmente de



- manera ya de sí usual, por ejemplo mediante reacción con el ácido correspondiente en un disolvente inerte. En esencia, pueden emplearse para ello todos los ácidos que dan sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente. De preferencia entran en consideración los ácidos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, metansulfónico y los ácidos alquilsulfónicos como el ácido p-toluen sulfónico. Siempre que los compuestos obtenidos según
5. el procedimiento de este invento se presenten en forma de sales de adición de ácido, por ejemplo en forma de clorhidratos, se los puede convertir en las bases libres por cualquiera de los métodos usuales, por ejemplo neutralizando la solución de la sal de adición de ácido y aislando seguidamente la base liberada.
- 10.
15. Los compuestos de partida de la fórmula II son conocidos por la patente norteamericana 3.010.966, o bien pueden prepararse a partir de ella por tratamiento con un agente de acilación o con un hidróxido alcalino o amónico. Los compuestos de la fórmula IV en que Z significa SO_3R_4 se obtienen mediante reacción del compuesto 3-bromometilo-piridínico fundamental con el correspondiente tiosulfato.
- 20.
25. Los compuestos de la fórmula III en que $Y = SO_4R_3$ empleados como material de partida, se obtienen, de manera conocida, mediante reacción de los haluros correspondientes (preferentemente R_3-Br) con tiosulfato sódico. Los deriva-



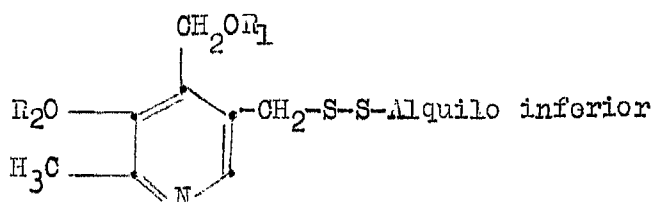
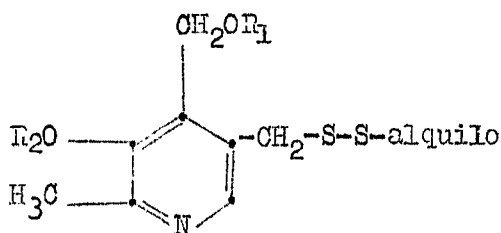
791

dos de ácido tiosulfónico de la fórmula III ($Y = \text{SOR}_3$) pueden prepararse de manera conocida mediante oxidación de los correspondientes disulfuros ($\text{R}_3\text{-S-S-R}_3$) con ácido perbenzoico. Los derivados de ácido tiosulfónico de la fórmula III

5. ($Y = \text{SO}_2\text{R}_3$) se forman, por último, cuando se calientan en agua los correspondientes ácidos tiosulfínicos sustituidos ($\text{R}_3\text{SO}_2\text{H}$), en cuyo caso, por desproporcionamiento, se precipitan los tiosulfonatos.

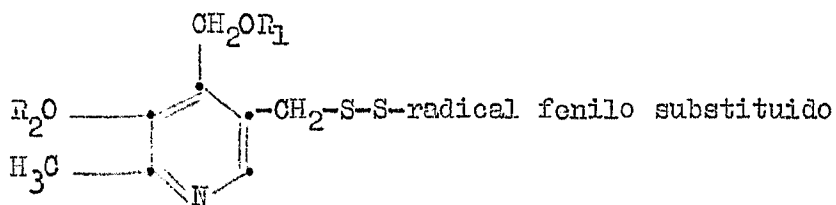
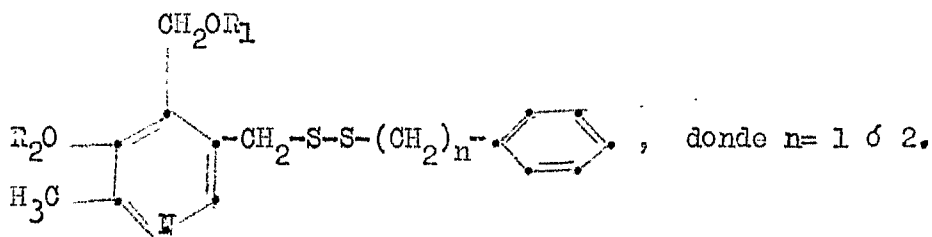
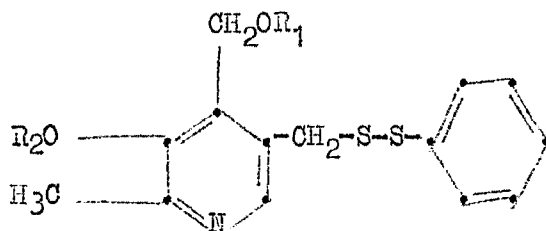
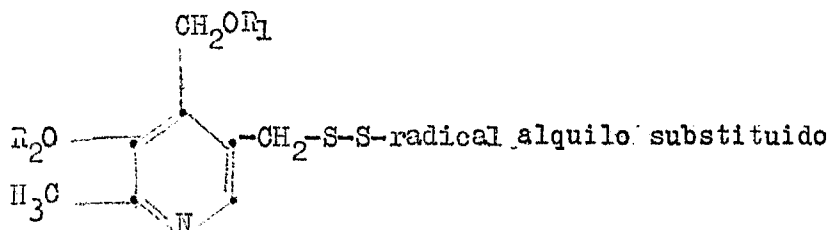
- 10 Los tiocianatos de sulfenilo de la fórmula III ($Y = \text{SCN}$) que además entran en consideración como material de partida, son asequibles, como ya se ha dicho, mediante reacción de rodanuros con los correspondientes derivados de mercaptano sustituidos.

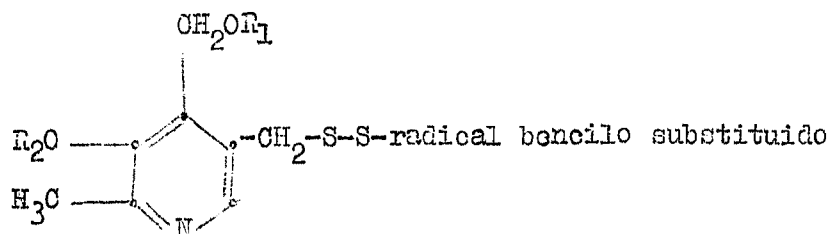
- 15 De los compuestos que pueden prepararse por el procedimiento de este invento cabe citar todavía en detalle, para mejor visión de conjunto, los grupos siguientes:





305791





(R₁ y R₂ tienen en todos los casos el significado que se ha expuesto anteriormente).

así como sus sales de adición de ácido y en particular los . . .clorhidratos. Siempre que R₁ y R₂ signifiquen acilo, entran
5. particularmente en consideración los compuestos de 3-aceto-
xi-4-acetoxinetilo, 3-butoxi-4-butoxinetilo, 3-hoptoxi-4-
hoptoxinetilo, 3-octoxi-4-octoxinetilo, 3-undecilenoxi-4-
undecilonoxinetilo y 3-esteariloxi-4-esteariloxinetilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sa-
10. les de adición de ácido pueden emplearse como medicamentos
y utilizarse en todos los casos en que está indicada una
terapéutica con vitamina B₆. Sirven en particular para el
tratamiento de los trastornos de las funciones cerebrales.
En comparación con el disulfuro simétrico de piridoxililo, ya
15. conocido, los nuevos compuestos poseen mejor solubilidad
en los lípidos. Por consiguiente, penetran con mayor facili-
dad en las membranas celulares y son mejor captados por el
tejido nervioso rico en lípidos.

Pueden utilizarse en la medicina humana o veteri-
20. naria en mezcla con los vehículos usuales para medicamentos.



- En concepto de sustancias vehiculares entran en consideración las materias orgánicas o inorgánicas aptas para aplicación parenteral o enteral y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosas, almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína, etc.
5. Para la aplicación parenteral sirven particularmente las soluciones, de preferencia las oleosas o acuosas, lo mismo que las suspensiones o emulsiones, que eventualmente están esterilizadas o mezcladas con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes o sales para modificar la presión osmótica, o bien con sustancia neutralizadoras. Para la aplicación enteral sirven particularmente las pastillas o las grageas.
- 10.
15. Como se comprende, también es posible combinar los nuevos compuestos con otros medicamentos, siempre que sean compatibles con ellos. Particular importancia tienen las combinaciones con vitaminas.
20. EJEMPLO 1.
- a) 2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxinetil-5-mercaptometil-piridina se disuelven en una mezcla de 15 cc de agua y 25 cc de hidróxido sódico 1-n y se tratan con 3,5
25. g de tiosulfato de butilo (sal de Bunte). Se deja reposar



- 17 - 3 5791

NOV. 1931

- la mezcla reaccional durante 10 minutos a temperatura ambiente y se separa por succión el depósito precipitado. Después de recrystalizar en benceno, el disulfuro n-butílico de [2-metil-3-hidroxi-4-hidroxinetil-piridil-(5)-metilo]
5. obtenido funde a 100°C. Rendimiento, 2,2 g.
- b) 2 g de disulfuro n-butílico de [2-metil-3-hidroxi-4-hidroxinetil-piridil-(5)-metilo] se dejan reposar durante una noche a 0°, con 10 cc de piridina y 10 cc de anhídrido acético. A continuación se trata con agua la mezcla
10. reaccional y se recoge en éster acético el aceite que así se segrega. Se seca la solución sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Después de recrystalización, el residuo de disulfuro n-butílico de [2-metil-3-acetoxi-4-acetoxinetil-piridil-(5)-metilo] funde a temperatura de 37 a
15. 38°C.

E J E M P L O 2.

- a) Refrigerando con hielo y agitando enérgicamente,
20. se incorporan despacio a 800 cc de cloruro de acetilo 120 g de bromuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxinetil-piridil-(3)-metilo y a continuación se hierve durante 2 horas en reflujo. Se separa por succión el clorhidrato precipitado de bromuro de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoxinetil-piridil-
25. (3)-metilo, se le disuelve a continuación en agua y se le



3 1 7 2 4

ajusta la solución acuosa a pH 7 con hidróxido sódico diluido. Se separa por succión el bromuro de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-piridil-(5)-metilo precipitado y se le recrystaliza en éster isopropílico. Punto de fusión, 90°

5. C. Rendimiento 107 g.

9,15 g del compuesto así obtenido se suspenden en 50 cc de alcohol y se tratan, agitando, con una solución de 7,2 g de tiosulfato sódico en 10 cc de agua. Se calienta la mezcla a 60° C durante 1 1/4 horas y luego se filtra y se mezcla con 20cc de éter. Se separa por succión el tiosulfato sódico de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetilpiridil-(5)-metilo precipitado y se le recrystaliza en metanol/éter. Punto de fusión, 238° (descomposición). Rendimiento, 9 g.

10.

15.

20.

3,17 g del tiosulfato así obtenido se agregan a una solución de 0,9 g de n-butylmercaptano en 25 cc de NaOH 0,5-n. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 5 minutos a temperatura ambiente y se recoge en éster acético el aceite segregado. Se le seca sobre sulfato sódico y se le concentra. El residuo oleoso del disulfuro n-butílico de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-piridil-(5)-metilo7 cris-

taliza al ser malaxado con hexano. Punto de fusión, 37-38° C (hexano). Rendimiento, 2,3g.

25.

b) 0,3 g de disulfuro n-butílico de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-piridil-(5)-metilo7 se dejan reposar en 5 cc de ácido clorhídrico 1-n durante 24 horas, a tem-



3-1781

peratura ambiente. Se neutraliza la solución con solución 2-n de bicarbonato sódico, y después de la elaboración final ordinaria. se obtienen 0,17 g de disulfuro n-butílico de piridoxolilo, de punto de fusión 100°C.

5.

E J E M P L O 3.

2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina se disuelven en 40 cc de NaOH 0,5-N y se tratan con 4,5 g de tiosulfato de laurilo. Se calienta la mezcla reaccional durante 15 minutos a temperatura de 50 a 55°C. se separa por succión el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-laurilo precipitado y se le recrystaliza en benceno. Punto de fusión 114-115°C. Rendimiento, 2,8 g.

15.

E J E M P L O 4.

8,7 g de éster propílico de ácido l-propantiosulfínico se disuelven en 150 cc de metanol y se tratan con una solución de 22,1 g de clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina en 100 cc de metanol. Después de 6 horas de reposo a temperatura ambiente, se añaden 50 cc de éter, Se separa por succión el clorhidrato de disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-n-propilo precipitado y se le recrystaliza en alcohol isopropílico/éter. Punto de fusión, 117-118°C. Rendi-

25.



3 5791

miento, 19 g.

Si se ajusta la solución cterca a pH 7 aproxima-
damente, mediante adición de NaOH 1-n, se puede aislar la
base libre. Punto de fusión, 114° C (benceno).

5.

EJEMPLO 5.

10. 11,9 g de éster isoamílico de ácido isopentantio-
sulfónico se disuelven en 30 cc de alcohol absoluto y se
tratan con una solución de 9 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hi-
droximetil-5-mercaptometil-piridina en 50 cc de alcohol ab-
soluta. Después de 12 horas de reposo a temperatura ambien-
te, se evapora en vacío la mezcla reaccional, hasta sequed-
15. Se trata el residuo con solución acuosa 2-n de hidro-
carbonato sódico, se separa por succión el disulfuro preci-
pitado de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-mc-
til7-isoamilo y se lo recristaliza en benceno. Punto de fu-
sión 114-115°C. Rendimiento, 7,4 g.

20.

EJEMPLO 6.

22,5 g de rodanuro de plomo se suspenden en 150
cc de éter absoluto y se tratan, a 5-10° C, con 3 cc de bro-
mo. Cuando la solución se ha decolorado, se separa por suc-
ción el bromuro de plomo precipitado. Se instala en el fil-
25. trado, despacio y a 10° C, una solución de 5,5 g de tiofc-



- nol en 100 cc de dimetilformamida y a continuación se trata la mezcla reaccional con una solución de 9,2 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina en 100 cc de dimetilformamida. Después de una noche de reposo, se añaden 2,5 litros de éter y el aceite segregado se disuelve en 50 cc de ácido clorhídrico 2-n. La porción no disuelta (disulfuro de difenilo) se separa filtrando por succión. Se evapora el filtrado hasta sequedad, se recoge el residuo con agua, se neutraliza y se extrae con éster acético. Se examina de la solución de éster acético los productos secundarios precipitados y se seca sobre sulfato sódico. Después de concentrar y de recristalizar en éster acético, el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-fenilo funde a 108° C. Rendimiento, 4g.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 7.

- Se disuelven en 100 cc de dimetilformamida 9,2 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina y se trata esta solución con 4,8 g de cloruro de o-nitrobenzensulfenilo en 50 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se la deja en reposo durante una noche. Se separa por succión el depósito precipitado, se concentra el filtrado hasta el tercio aproximadamente del volumen y se
- 20.
- 25.



- la mezcla con 500 cc de agua. Se filtra por succión la materia precipitada, se la lava con 20 cc de ácido clorhídrico 1-n y se la recristaliza en metanol/éter. El disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-o-
5. nitrofenilo obtenido funde a 163° C. Rendimiento, 1,3 g.

EJEMPLO 8.

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, se preparan, mediante reacción de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-
10. mercaptometil-piridina con los correspondientes tiosulfatos de alquilo, los compuestos siguientes:

- a) el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-etilo, de punto de fusión 128° C (benceno); clorhidrato: punto de fusión, 121-122° C (isopropanol/éter)
- 15.
- b) el disulfuro de 2-metil-4-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-propilo, de punto de fusión 114-115° C (benceno); clorhidrato: punto de fusión, 117-118° C. (isopropanol/éter)
- 20.
- c) el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-isopropilo, de punto de fusión 145° C (benceno); clorhidrato: punto de fusión, 117-118° C (isopropanol/éter)
- 25.



- d) el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-isobutilo, de punto de fusión 100^o C (benceno); clorhidrato: punto de fusión, 97^o C (isopropanol/éter)
5. c) el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-alilo, de punto de fusión 118^o C (benceno)
- f) el disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-octilo, de punto de fusión 110^o C.

10.

E J E M P L O 9.

De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo 1 se hacen reaccionar 2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercapto metil-piridina con tiosulfato de bencilo, para formar disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-bencilo, de punto de fusión 140^oC (metanol).

15.

20. E J E M P L O 10.

De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con tiosulfato de fenilo, para formar disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-fenilo, de

25.



punto de fusión 108° C (éter acético).

E J E M P L O 11.

5. De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con tiosulfato de 4'-acetoxibutilo, para formar disulfuro de $\sqrt{2}$ -metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil $\sqrt{7}$ -4'-acetoxibutilo, de punto de fusión 71-72° C (benceno/éter isopropílico).

10.

E J E M P L O 12.

15. De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el ejemplo 1 se hacen reaccionar 2,75 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con tiosulfato de 3-etoxicarboniletilo, para formar disulfuro de $\sqrt{2}$ -metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil $\sqrt{7}$ -beta-etoxicarboniletilo, de punto de fusión 71° C (éter isopropílico/hexano).

20.

E J E M P L O 13.

25. De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 5,4 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con 11,6 g de tiosulfato de p-clorofenoxietilo, para formar



disulfuro de $\sqrt{2}$ -metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil $\underline{7}$ -p-clorofenoxietilo, de punto de fusión 145-146° C (metanol).

E J E M P L O 14.

5.

De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 5,4 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con 8,78 g de tiosulfato de benzoilmctilo, para formar

10. disulfuro de $\sqrt{2}$ -metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil $\underline{7}$ -benzoilmctilo, de punto de fusión 142° C (190°, descomposición) (metanol).

E J E M P L O 15.

15.

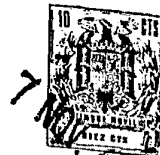
De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1, se hacen reaccionar 3,6 g de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina con 9 g de tiosulfato de p-bromobencilo, para formar disul-

20. furo de $\sqrt{2}$ -metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil $\underline{7}$ -p-bromobencilo, de punto de fusión 156-157° C (metanol).

E J E M P L O 16.

25.

De manera análoga al procedimiento que se ha expuesto en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 5,4 g de



2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina
con 9,6 g de tiosulfato de p-xililo, para formar disulfuro
de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metil7-
p-xililo, de punto de fusión 135-136° C (metanol).

5.

E J E M P L O 17.

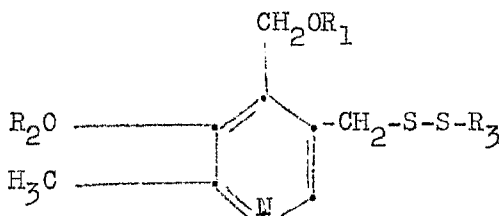
De manera análoga al procedimiento que se ha
expuesto en el ejemplo 1, se hacen reaccionar 5,4 g de
10. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometil-piridina
con 8 g de tiosulfato de beta-naftilmetilo, para formar
disulfuro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-
(5)-metil7-beta-naftilmetilo, de punto de fusión 195-196°
C (metanol).



N O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana núm. M 58.865 IVd/12p del 9 Noviembre de 1.963.

1. Procedimiento para la preparación de derivados sulfurosos de piridina, de la fórmula I



I

donde

R₁ y R₂ significan hidrógeno o acilo, y

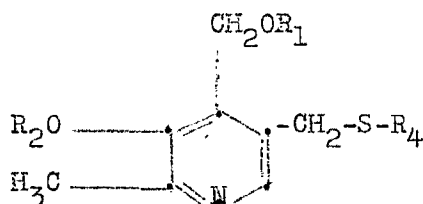
R₃ significa un radical alquilo eventualmente

5. substituído, un radical alquenoilo o alquínilo o un radical arilo o aralquilo, eventualmente substituído,



y de sus sales de adición de ácido, que se caracteriza, por:

- a) hacerse reaccionar un derivado de 3-mercaptometil-piridina de la fórmula II

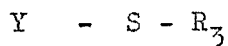


II

donde

5. R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes, y
R₄ significa hidrógeno, amonio o un equivalente de un átomo de metal, preferentemente sodio, o una sal suya de adición de ácido, con un compuesto sulfuroso de la fórmula III

10.



III

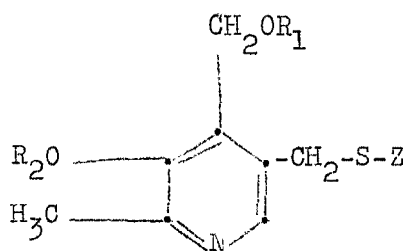
donde

- Y significa -SO₃R₄, -SO₂R₃, -SOR₃, bromo, cloro o -S-CN y
R₃ y R₄ tienen el significado expuesto antes, o bien



30-701

b) Hacerse reaccionar un derivado sulfuroso de piridim de la fórmula IV

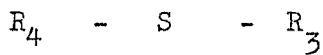


IV

donde

Z significa $-SO_3R_4$, cloro o bromo y

5. R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado ya expuesto, o una sal suya de adición de ácido, con un derivado mercaptánico de la fórmula V



V

10.

donde R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

y, eventualmente, tratarse un compuesto de la fórmula I en que R_1 y/o R_2 significan hidrógeno con un agente de acilación,

15. o un compuesto de la fórmula I en que R_1 y/o R_2 significan un radical acilo con un agente de saponificación; así como, eventualmente, convertir de manera ya de sí ordinaria, un compuesto de la fórmula I en una sal suya

305791



de adición de ácido o bien, a partir de una sal de adición de ácido de la fórmula I, poner en libertad la base.

2. Procedimiento para la preparación de derivados sulfurosos de piridina.

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

Madrid, a 7 NOV. 1964

E. MERCK A.G.

p. a.

JAIME ISERN

P. P.