



309077

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

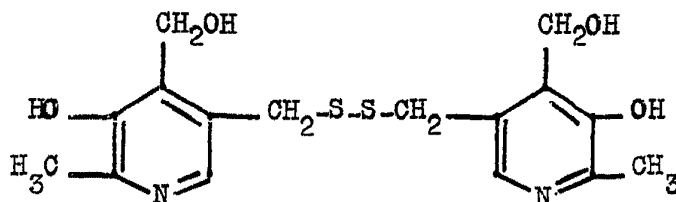
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DISULFURO BIS-
[4-HIDROXIMETIL-5-HIDROXI-6-METIL-PIRIDIL-(3)-METILICO]",
a favor de la firma alemana E. MERCK, Aktiengesellschaft,
residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la
preparación del disulfuro bis-[4-hidroximetil-5-hidroxi-6-
-metil-piridil-(3)-metílico] de la fórmula III

5.



III.

10.

La sustancia se conoce recientemente como medicamento

6 FEB 1955

309077

utilizado en la geriatría bajo la libre designación de piritioxina. Es adecuada en forma inmejorable para el tratamiento de restablecimiento de funciones cerebrales en el hombre y muestra actividades favorables en indicaciones

5. diferentes pero que se complementan.

Según un procedimiento de preparación ya conocido, patente alemana 1.135.460, se hace reaccionar una sal de la 3,4-bis-bromometil-5-hidroxi-6-metil-piridina con un xantogenato alcalino y por último se transforma mediante tratamiento con una base débil en el disulfuro deseado de la fórmula III.

10.

Según otro procedimiento conocido, patente española 270129, se hace reaccionar una sal de adición de ácido de la 3,4-bis-bromometil-5-hidroxi-6-metil-piridina con un disulfuro inorgánico soluble en agua. La piritioxina se obtiene así directamente.

15.

Este procedimiento tiene todavía la desventaja de que se puede intentar según un nuevo procedimiento de preparación.

20.

Según el procedimiento de la patente alemana 1135460 originan, como producto secundario, trazas de un colorante violeta de constitución desconocida, cuya separación es necesaria para cumplir las muy elevadas exigencias a que hoy se sitúa una materia base de medicamento. Sin embargo, solamente es posible mediante un largo procedimiento de

25.



purificación y siempre se asocian pérdidas de sustancias.

5. La piritioxina obtenida según el procedimiento mejorado de la patente española, es pues más económica, ya que los materiales de partida son fácilmente accesibles y además no contiene, como producto secundario colorante violeta; sin embargo se han hallado pequeñas dosis de otro producto secundario.

10. Para la formación de los dos productos secundarios citados se presume como responsable la función azufre de los materiales de partida. Por consiguiente tanto más sorprendente fué la comprobación ya que se puede impedir entonces su formación, al utilizar como material de partida, un derivado de mercapto-vitamina B₆, cuyos grupos hidroxilo se presentan en forma alterada funcionalmente. No se había
15. previsto que la formación de los productos secundarios presentes indeseados en concentración extraordinariamente pequeña, regula en cualquier forma de los grupos hidroxílicos libres de la molécula de vitamina B₆. Una explicación a este hecho no se ha podido hallar hasta ahora.

20. El procedimiento de la presente invención es especialmente ventajoso ya que los compuestos halogenometil-piridínicos de la fórmula I utilizados como material de partida se originan a partir de los compuestos hidroxílicos de base bajo condiciones suaves mediante tratamiento con haluro de
25. tionilo. Este procedimiento de halogenación es menos agre-

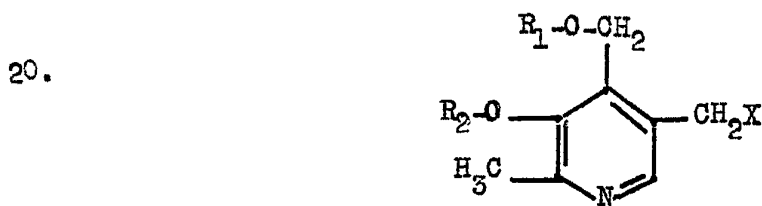


sivo, ya que se puede trabajar a temperaturas bajas y además de esto solamente se forma hidrácido gaseoso hacia afuera en volumen escaso. Por esa razón son accidentales los fenómenos de corrosión en los aparatos utilizados.

5. El procedimiento según la invención ofrece asimismo, en este punto de progreso técnico sustancial frente al procedimiento, hasta ahora conocido para la preparación de piritioxina.

10. Según el nuevo procedimiento se obtiene la piritioxina, no en mejor rendimiento, pero exenta de los productos secundarios indeseables. El curso reaccional del nuevo procedimiento no es análogo según eso al procedimiento descrito en la patente española nº 270.229.

15. El objeto de la invención es pues un procedimiento para presentar piritioxina, que consiste en hacer reaccionar en presencia de agua y/o un disolvente orgánico mezclable con agua un derivado halógenometilpiridínico de la fórmula I



25. en la que



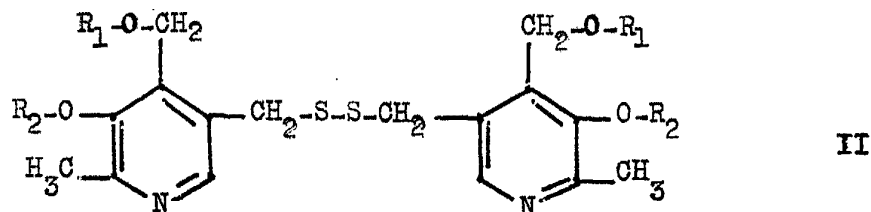
R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan acilo inferior, o juntas significan $\begin{matrix} R_3 & & Y \\ & \diagdown & / \\ & C & \\ & / & \diagdown \\ R_4 & & \end{matrix}$

5. R₃ y R₄ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo inferior o juntas significan un grupo alquilideno inferior o están enlazadas conjuntamente para formar un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros, y

10. X significa cloro, bromo o yodo,

con un disulfuro inorgánico soluble en agua, de preferencia con disulfuro sódico, y el disulfuro así obtenido de la fórmula II

15.



20.

en la que

R₁ y R₂ tienen la significación indicada y

se transforma mediante tratamiento con ácido diluido, en

25. el disulfuro bis-[4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-



-(3)-metílico] de la fórmula III.

- En los haluros de la fórmula I utilizados como material de partida, R_1 y R_2 pueden significar, en especial acetilo o butirilo, R_3 y/o R_4 pueden significar además de hidrógeno, en especial metilo, etilo n-propilo, isopropilo o butilo, de forma que los radicales R_1 y R_2 pueden significar simultáneamente y con ventaja metileno, etilideno, n-propilideno, isopropilideno o butilideno. Los radicales R_3 y R_4 pueden formar conjuntamente en especial un anillo de ciclohepteno o bien ciclohexeno.
- 5.
- 10.

Se utiliza ventajosamente como material de partida aquellos compuestos de la fórmula I, en los que X significa cloro o bromo.

- En detalle se citan, como material de partida, los compuestos siguientes de la fórmula I:
- 15.

5-acetoxi-4-acetoximetil-3-bromometil-6-metil-piridina,
3-clorometil-5-propioniloxi-4-propioniloximetil-6-metil-piridina,

- 20.
- 3-clorometil-5-butiriloxi-4-butiriloximetil-6-metil-piridina,
4',5'-isopropiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
4',5'-isobutiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
4',5'-propiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
- 25.

309077



- 7 -

- 4',5'-butiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
- 4',5'-etiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
5. 4',5'-metilén-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
- 4',5'-ciclohexiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
10. 4',5'-ciclopentiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
- 4',5'-pentiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina,
- (3) o bien 4',5'-sec.butiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina.
15. La transformación de un haluro de la fórmula I en el disulfuro correspondiente de la fórmula II mediante tratamiento con un disulfuro inorgánico soluble en agua puede realizarse en presencia de agua y/o un disolvente orgánico mezclable con agua. Como disolvente se puede utilizar por ejemplo, los siguientes alcoholes alifáticos inferiores, como metanol, etanol, isopropanol, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, glicerina, glicol, etc. Asimismo es utilizables la dimetilformamida (también en presencia de agua). Es especialmente adecuada una mezcla de agua y
- 20.
25. metanol. En caso de que se trabaje en presencia de agua,



se utiliza la mezcla de agua y disolvente orgánico mezclable con agua en la proporción 2:1.

5. Como disulfuros orgánicos solubles en agua pueden entrar en consideración especialmente los disulfuros alcalinos. Especialmente ventajosa es la utilización de disulfuro sódico (Na_2S_2).

Los disulfuros obtenidos de la fórmula II se dejan desdoblarse fácilmente mediante tratamiento con ácidos diluidos acuosos o alcohólicos, para llegar a la piritioxina.

10. Como ácidos se pueden utilizar además de los ácidos minerales, como por ejemplo hidrácidos, en especial ácido clorhídrico, por ejemplo los siguientes ácidos orgánicos:

15. ácido succínico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido propiónico, ácido metansulfónico, ácido aminosulfónico.

La piritioxina puede colocarse en mezcla con vehículos de medicamentos usuales en la medicina humana.

20. Como sustancia de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica, y que no entran en reacción con los compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco,
- 25.



- vaselina, colessterina, etc. Para la aplicación paréntérica se utiliza especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones e implantados. Para la aplicación entérica pueden emplearse
5. tabletas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que son eventualmente esterilizadas o son tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o de humectación o sales para influir la presión osmótica, o sustancias tampón.
10. Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 20 a 500 mg por unidad de dosificación.

E J E M P L O 1

15. a) 2,6 g de 3-clorometil-5-acetoxi-4-acetoximetil-6-dimetil-piridina se disuelven en 40 cc de etanol absoluto. Esta solución se trata a continuación con 0,54 g de disulfuro disódico en 8 cc de agua y se deja reposar durante la noche. Después el disulfuro bis-[5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico] precipitado (fórmula
20. II, R_1 y $R_2 = CH_3CO$) se succiona y es recrystalizado en acetato de etilo. Rendimiento 2,4 g; punto de fusión 134° C.
- b) 2 g del compuesto II obtenido según el ejemplo 1
25. a) (en el que R_1 y R_2 significan CH_3CO) se hierven a re-



flujo durante media hora en 30 cc de ácido clorhídrico acuoso 2n. La solución obtenida se evapora bajo presión reducida hasta residuo.

5. Se obtienen 1,3 g del disulfuro bis-[5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico] como hidrato de diclorhidrato de punto de fusión 133-134°C.

E J E M P L O 2

10. a) Una solución de 6 g de 3-clorometil-5-propionil-oxi-4-propioniloximetil-6-metil-piridina en 25 cc de alcohol, se adiciona gota a gota a una solución de 1,1 g de disulfuro sódico en 20 cc de agua. La mezcla reaccional se deja reposar a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Después se trata el aceite con ácido clorhídrico
15. alcohólico y el diclorhidrato de disulfuro bis-[6-metil-3-propioniloxi-4-propioniloximetil-piridil-(3)-metílico] precipitado, recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 170° C., (descomposición). Rendimiento 2,9 g.
20. b) 2 g de disulfuro bis-[6-metil-5-propioniloxi-4-propioniloximetil-piridil-(3)-metílico] obtenido según ejemplo 2 a), (fórmula II, R₁ y R₂ significan el grupo propionilo), se hierven durante media hora con 30 cc de ácido clorhídrico acuoso 2n. A continuación la solución
25. se evapora bajo presión reducida. Se obtiene en un ren-

309077

6 FEB 1969



- 11 -

dimiento de 0,9 g de piritioxina pura como dihidroclor-
hidrato de punto de fusión 133-134° C.

E J E M P L O 3

5. a) 2,2 g de 4',5'-isopropiliden-3-clorometil-5-hidroxi-
-4-hidroximetil-6-metil-piridina se disuelven en 20 cc de
metanol y se adicionan gota a gota a una solución de 1,1
g de disulfuro sódico en 20 cc de agua. La solución se con-
centra a presión reducida tras doce horas de permanencia a
10. temperatura ambiente y el disulfuro bis-[4',5'-isopropili-
den-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metíli-
co] precipitado, recristaliza en alcohol/agua. Punto de
fusión 132° C. Rendimiento 1,8 g.
15. b) 4,5 g de disulfuro obtenido según el ejemplo 3 a)
(fórmula II, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isopropili-
deno), se calientan durante un cuarto de hora a 50-55° C.
en 40 cc de ácido clorhídrico acuoso. La solución reaccio-
20. nal se evapora a continuación bajo presión reducida. Se ob-
tiene 4,3 g de piritioxina como hidrato de diclorhidrato de
punto de fusión 134° C.

E J E M P L O 4

25. a) Una solución de 2,4 g de 4',5'-isobutiliden-3-cloro-



- metil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina en 20 cc de alcohol, se adiciona gota a gota a una solución de 1,1 g de disulfuro sódico en 20 cc de agua y se calienta durante una hora a 60-65°C. La mezcla reaccional se concentra en vacío y el disulfuro bis-[4',5'-isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico] que se separa como aceite, se segrega. Rendimiento 1,65 g.
- 5.
- b) 1 g de disulfuro bis-[4',5'-isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico], obtenido según el ejemplo 4 a) se calienta durante 15 minutos a 65° C. en 10 cc de ácido clorhídrico acuoso. A continuación se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida y el residuo se tritura con acetona. Se obtiene en un rendimiento de 0,6 g, hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro.
- 10.
- 15.
- Punto de fusión 133-134° C.

E J E M P L O 5

- a) Una solución de 2,7 g de 4',5'-ciclohexiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metilpiridina en 20 cc de alcohol, se adiciona gota a gota a una solución de 1,1 g de disulfuro sódico en 20 cc de agua. La mezcla reaccional se concentra en vacío a 60-65° C., tras una hora de calentamiento y el disulfuro bis-[4',5'-ciclohexiliden-5-
- 20.
- 25.

3 0 9 0 7 7



- 13 -

hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico] que se evapora como aceite, se segrega. Rendimiento 2,1 g.

5. b) 1 g del disulfuro de la fórmula II (R_1 y R_2 significan juntas el radical obtenido según el ejemplo 5 a) se calienta durante 15 minutos a 55° C en 15 cc de ácido clorhídrico acuoso. A continuación se enfría la mezcla reaccional y la ciclohexanona originada en el desdoblamiento se extrae con éter. Después la mezcla reaccional se evapora bajo presión reducida. Se obtiene en un rendimiento de 0,47 g el hidrato de diclorhidrato puro de piritioxina, punto de fusión 133-134° C.
- 10.

Preparación de los compuestos de partida.

15.

E J E M P L O A

20. 65 g de 5-acetoxi-4-acetoximetil-3-hidroximetil-6-metil-piridina se disuelven en 400 cc de cloroformo, se tratan con 80 g de cloruro de tionilo, se hierven a reflujo durante media hora y tras el enfriado se tratan con éter. El clorhidrato de 3-clorometil-5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridina precipitado se succiona y recristaliza en éter. Punto de fusión 148° C; Base: punto de fusión 72° C (hexano). Rendimiento 74 g.



EJEMPLO B

5. 10 g de clorhidrato de 3-hidroximetil-6-metil-5-propioniloxi-4-propioniloxi-metil-piridina se hierven a reflujo durante media hora en 40 cc de cloroformo con 15 g de cloruro de tionilo. Tras el enfriado se trata la solución con éter, el clorhidrato de 3-clorometil-5-propioniloxi-4-propioniloximetil-6-metil-piridina que precipita, se succiona y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 139°C; Rendimiento 10 g.

10.

EJEMPLO C

15. 6 g de clorhidrato de piridoxol se suspenden en 125 cc de aldehído isobutílico y se hace pasar bajo agitación y enfriamiento por hielo 20 g de ácido clorhídrico. El aceite que precipita tras reposo durante la noche, se fija en alcohol y se trata con éter. El clorhidrato de 4',5'-isobutiliden-3,4-dihidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridina que precipita se succiona y recristaliza en alcohol/éter

20. Punto de fusión 184-185°. Rendimiento 5,3 g.

25. 2,7 g del compuesto así obtenido se hierven a reflujo durante media hora en 20 cc de cloroformo con 2,4 g de cloruro de tionilo y tras el enfriado se trata con éter. El clorhidrato de 4',5'-isobutiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina que precipita, se succiona

3 09077

6 FEB.

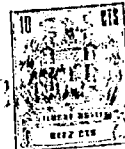


- 15 -

na y recristaliza en cloroformo/éter. Punto de fusión 204°
C. Rendimiento 5,3 g.

EJEMPLO D

5. En una mezcla de 500 cc de ciclohexanona y 45 cc de ácido sulfúrico concentrado se agrega en forma de porciones bajo enfriamiento por hielo y refrigeración 30 g de clorhidrato de piridixol. Tras una hora y media de agitación a temperatura ambiente se introduce bajo fuerte refrigeración la mezcla reaccional en 250 g de lejía de sosa al 32%. El precipitado que se separa, se succiona y lo filtrado se extrae con acetato de etilo. La solución se seca sobre sulfato sódico, se filtra y en lo filtrado se hace pasar bajo refrigeración por hielo, ácido clorhídrico hasta reacción ácida. El clorhidrato de 4',5'-ciclohexiliden-5-hidroxi-3,4-dihidroximetil-6-metil-piridina que precipita, se succiona y recristaliza en alcohol. Punto de fusión 221° C; Rendimiento 30 g; base; punto de fusión 130-131° C. (acetato de etilo).
- 10.
- 15.
20. 8,6 g de este clorhidrato se suspenden en 50 cc de cloroformo, se tratan con 8 g de cloruro de tionilo y se hierve a reflujo durante media hora. Tras el enfriado se trata la solución con éter, el clorhidrato de 4',5'-ciclohexiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina que precipita, se succiona y recristaliza en cloroformo/éter. Punto de fusión 226° C. Rendimiento 9 g.
- 25.



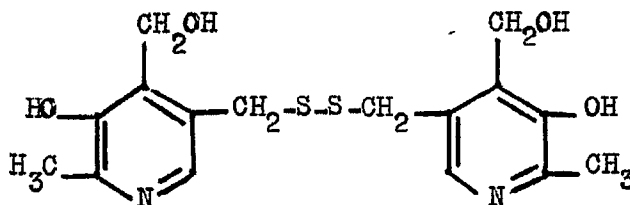
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana número M 59 856 IVd/12p del 8 de febrero de 1.964.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de disulfuro bis-[4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico] de la fórmula III

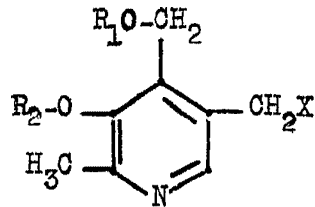
10.



III

15.

caracterizado porque un derivado halogenometil-piridínico de la fórmula I



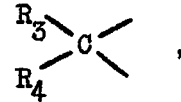
I

5.

en la que

R₁ y R₂ son iguales o diferentes, y significan acilo inferior o juntas

10.

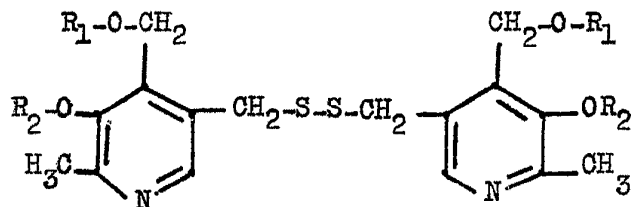


R₃ y R₄ son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o alquilo inferior o están enlazadas conjuntamente para formar un anillo hidrocarburo de 5 o 6 miembros,

15.

se hace reaccionar en presencia de agua y/o un disolvente orgánico mezclable con agua, con un disulfuro inorgánico soluble en agua, de preferencia con disulfuro sódico, y el disulfuro, así obtenido, de la fórmula II

20.

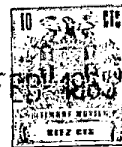


II

25.

3 09077

- 18 -



en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada

se transforma, mediante tratamiento con ácido diluido, en el disulfuro bis-[4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico] de la fórmula III.

5.

2.- Procedimiento para la preparación de disulfuro bis-[4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico].

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a - 6 FEB. 1965

p. a.

JAIMÉ ISERN

B. P. 