

314736



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DISULFURO BIS-
-4-HIDROXIMETIL-5-HIDROXI-6-METIL-PIRIDIL-(3)-METILICO",
a favor de la firma alemana E. MERCK, A.G., domiciliada en
DARMSTADT (Alemania).

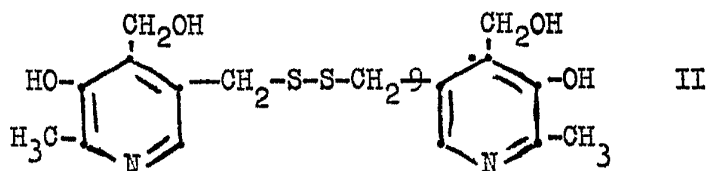
= . =

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 II



314736



5. La sustancia se conoce recientemente como medicamento 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 diferentes pero que se complementan.

10. 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.

15. Según otro procedimiento conocido, patente española 270.129, 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.

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



314736

- Según el procedimiento de la patente alemana 1.135.460 se 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 situa, una materia base de medicamento. Sin embargo, solamente es posible mediante un largo procedimiento de purificación y siempre se asocian pérdidas de sustancia.
- 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,
- 15.
- un derivado de mercapto-vitamina B₆, cuyos grupos hidroxilo se presentan en forma alterada funcionalmente. No se había previsto que la formación de los productos secundarios presentes indeseados en concentración extraordinariamente pequeña, regula en cualquier forma de los grupos hidroxílicos
- 20.
- libres de la molécula de vitamina B₆. Una explicación
- 25.



314736

a este hecho no se ha podido hallar hasta ahora.

La ventaja especial del procedimiento según la presente invención consiste en que los materiales de partida son obtenibles en formas de procedimiento que transcurren de manera relativamente suave.

5.

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

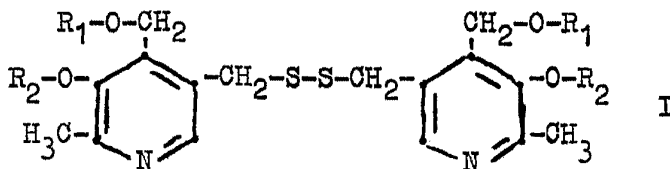
10.

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 alemana núm. 1.135.460 y en la patente española núm. 270.129.

15.

El objeto de la invención es pues un procedimiento para preparar piritioxina, que consiste en transformar mediante tratamiento con ácido diluido, un disulfuro de la fórmula I,

20.





314736

en la que

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan acilo inferior, o juntas significan



R_3 y R_4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo inferior o están enlazadas conjuntamente para formar un

10. anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros,

en el disulfuro bis- $\sqrt{4}$ -hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico de la fórmula II.

15. En los disulfuros de la fórmula I utilizados como material de partida, R_1 y R_2 pueden significar en especial acetilo, propionilo, 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

20. butilideno. Los radicales R_3 y R_4 pueden formar conjuntamente en especial un anillo de cicloheptano o bien de ciclohexeno.

25. En detalle se pueden utilizar, como material de partida, por ejemplo los compuestos siguientes de la fórmula I:



314736

28 JUN. 1965

- el disulfuro bis- $\overline{4}$ -acetoximetil-5-acetoxi-6-metil-piridil-(3)-metílico $\overline{7}$;
- el disulfuro bis- $\overline{4}$ -propioniloximetil-5-propioniloxi-6-metil-piridil-(3)-metílico $\overline{7}$;
5. el disulfuro bis- $\overline{4}$ -butiriloximetil-5-butiriloxi-6-metil-piridil-(3)-metílico $\overline{7}$;
- el disulfuro bis- $\overline{4}$ -5'-isopropiliden- o bien 4',5'-isobutiliden- o bien 4',5'-butiliden- o bien 4',5'-propiliden- o bien 4',5'-etiliden- o bien 4',5'-metilen- o bien 4',5'-
10. -ciclohexiliden- o bien 4',5'-ciclopentiliden- o bien 4',5'-pentiliden-(3)- o bien 4',5'-butiliden sec.-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico $\overline{7}$.

- Los disulfuros de la fórmula I se dejan desdoblar fácilmente mediante tratamiento con ácidos diluidos acuosos o alcohólicos, en especial mediante acción de ácidos minerales, como por ejemplo ácido clorhídrico, para llegar a la piritioxina. Como ácidos se pueden utilizar además de los ácidos minerales, por ejemplo los siguientes ácidos orgánicos: ácido succínico, ácido cítrico, ácido oxálico,
15. ácido malónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido propiónico, ácido metansulfónico, ácido aminosulfónico.
- 20.

- Los productos de partida de la fórmula I anterior pueden obtenerse, por ejemplo mediante oxidación de las
25. 6-mercaptometilpiridinas correspondientes o también me-

314736



1965

diante reacción de las 6-halogenometilpiridinas correspondientes con un disulfuro.

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

5. 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 nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesia, talco, vaselina, calesterina, etc., Para la aplicación parentérica se utiliza especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados.
10. Para la aplicación entérica pueden emplearse 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.
15. 20.

Las sustancias de acuerdo con la invención se aplican de preferencia en una dosificación de 20 a 500 mg por unidad de dosificación.



314736

E J E M P L O 1.

5. a) 2 g de disulfuro bis- $\overline{5}$ -acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico (Fórmula I, R_1 y $R_2 = CH_3CO$; punto de fusión $134^\circ C$) se hierven a reflujo durante 1/2 hora en 300 cc de ácido clorhídrico acuoso 2n. La solución obtenida se evapora bajo presión reducida hasta residuo. Se obtiene 1,3 g del disulfuro bis- $\overline{5}$ -hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico como hidrato de diclorhidrato de punto de fusión $133-134^\circ$.

10.

b) Preparación del producto de partida:

15. 2,6 g de 3-clorometil-5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridina se disuelven en 40 cc de etanol absoluto. Esta solución se trata a continuación con 0,54mg de disulfuro sódico secundario en 8 cc de agua y se deja reposar durante la noche. Luego se succiona el disulfuro bis- $\overline{5}$ -acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico (Fórmula I, R_1 y $R_2 = CH_3CO$) precipitado y recristaliza en acetato de etilo.

20.

E J E M P L O 2.

25. a) 4,5 g de disulfuro bis- $\overline{4',5'}$ -isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico (punto de fusión $132^\circ C$ (alcohol-agua)) (Fórmula I, R_1 y R_2 significa



314736

- juntan el grupo isopropilideno) se calientan a 50-55° durante un cuarto de hora en 40 cc de ácido clorhídrico 1n. La solución reaccional se evapora a continuación bajo presión reducida. Se obtienen 4,3 g de hidrato de clorhidrato de piritioxina de punto de fusión 133-134°C.
5. b) Preparación del producto de partida:
- 13 g de 4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-isotiouramidometil-6-metil-piridina (punto de fusión 100°C) se disuelven en 100 cc de alcohol. La solución se enfría a 0° C y a esta temperatura se trata en forma de gotas con 2,8 g de peróxido de hidrógeno al 30% acuoso. A continuación, la mezcla reaccional se deja reposar durante 4 días a temperatura ambiente. La 4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptometil-6-metil-piridina intermedia que se forma, no se aísla. Seguidamente se evapora el alcohol y el residuo se machaca con acetona. Se obtienen 10,2 g del disulfuro bis- $\left[4',5'\text{-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico}\right]$. Punto de fusión 132° C (alcohol-agua).
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 3.

- a) 1 g de disulfuro bis- $\left[4',5'\text{-isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metilpiridil-(3)-metílico}\right]$ (Fórmula I, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isobutilideno) se calientan a 65° C durante 15 minutos en 10 cc de ácido clorhídrico 1n
- 25.



314736

acuoso. A continuación la mezcla reaccional se evapora bajo presión reducida y el residuo se machaca con acetona. Se obtiene en un rendimiento de 0,6 g el hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro. Punto de fusión 133-134°C.

5. b) Preparación del producto de partida:
1,8 g del dihidroclorhidrato de 4',5'-isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-isotioureidometil-6-metil-piridina se tratan en 10 cc de alcohol a 0°C con 0,67 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. El compuesto mercapto primario originado no se aísla, sino que la mezcla reaccional se deja reposar simplemente durante 4 días y a continuación se evapora bajo presión reducida. Así se obtiene un rendimiento de 1,1 g de disulfuro bis- $\sqrt{4',5'}$ -isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-(3)-metílico7 (Fórmula I, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isobutilideno) en forma de un aceite debilmente amarillento).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

- a) 1 g de disulfuro bis- $\sqrt{4',5'}$ -ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico7 (Fórmula I; R₁ y R₂ significan juntas el radical ciclohexilideno) se calientan a 55°C durante 15 minutos en 15 cc de ácido clorhídrico 1n acuoso. A continuación, la mezcla reaccional se enfría y se extrae con éter, la ciclohexa-
- 20.
- 25.

- 314736



nona originada en el desdoblamiento. Luego se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se obtienen en un rendimiento de 0,47 g el hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro de punto de fusión 133-134° C.

5. b) Preparación del producto de partida:

Una solución de 2,7 g de 4',5'-ciclohexiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina en 20 cc de alcohol se adiciona en forma de gotas a una solución de 1,1 g de disulfuro sódico en 20 cc de agua. La mezcla reaccional

10. se concentra en vacío tras una hora de calentamiento a 60-65°C y el disulfuro bis- $\left[4',5'\text{-ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico}\right]$ que se separa como aceite, se segrega. Rendimiento 2,1 g.

15. E J E M P L O 5.

a) 2 g de diclorhidrato de disulfuro bis- $\left[5\text{-propioniloxi-4-propioniloximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico}\right]$

20. (Fórmula I, R₁ y R₂ significan el grupo propionilo; punto de fusión 170° C (descomposición)) se hierven durante 1/2 hora con 30 cc de ácido clorhídrico 2n acuoso. A continuación se evapora la solución bajo presión reducida. Se obtiene en un rendimiento de 0,9 g el hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro de punto de fusión 133-134° C.

25. b) Preparación del producto de partida:

314736



5. 1,8 g de 3-isotio-ureidometil-6-metil-5-propionil-4-propioniloximetil-piridina se disuelven en 50 cc de alcohol, se enfría a 0°C y se adicionan gota a gota 0,28 g de peróxido de hidrógeno al 30%. La solución se evapora en vacío tras 4 días de reposo y el residuo se trata con ácido clorhídrico alcohólico y éter. El diclorhidrato de disulfuro bis-6-metil-5-propioniloxi-4-propioniloximetil-piridil-(3)-metílico precipitado se succiona y recristaliza en alcohol/éter; punto de fusión 170°C (descomposición), rendimiento 1,2 g.

= . =



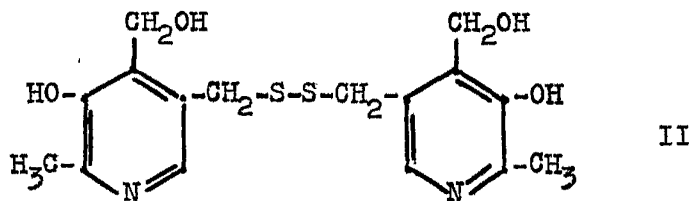
314736

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente N^o 309.077, depositada el 6 de febrero de 1965, con prioridad de las demandas de patentes alemanas N^o M 59.856 IVd/12 p y N^o M 59.857 IVd/12p, ambas depositadas el 8 de febrero de 1964.

1. Procedimiento para la preparación de disulfuro bis-4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metilico de la fórmula II

10.

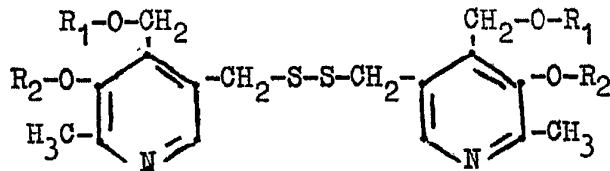


15.

caracterizado, porque un disulfuro de la fórmula I



314736



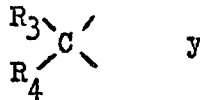
I

5.

en la que

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

10.



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

15.

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

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

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 JUN 1965

p. a.