

4737

314737



1965

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

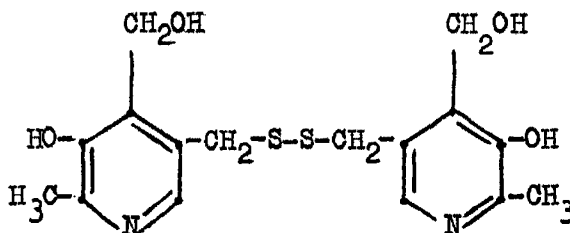
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DISULFURO
BIS- $\overline{4}$ -hidroximetil-5-HIDROXI-6-METIL-PIRIDIL-(3)-METILICO",
a favor de la firma alemana E. MERCK., A.G., residente en
DARMSTAD (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



(III)

10.

La sustancia se conoce recientemente como medicamento

314737

28



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.

5.

Según un procedimiento de preparación, ya conocido, patente alemana núm. 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 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.

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 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 sitúa una materia de base de medicamento. Sin embargo, solamente es posible mediante un largo procedimien-

25.

314737

28



to 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 contienen, 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 fue la comprobación ya que se puede impedir entonces su formación. Al utilizar como materia 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
20- a este hecho no se ha podido halla hasta ahora.

25- Una ventaja especial del procedimiento según la presente invención consiste en que los materiales de partida son obtenibles en reacciones que transcurren en forma relativamente suave, con lo que se presentan solamente pequeños fenómenos de corrosión en los aparatos

314737



utilizados.

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

5.

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

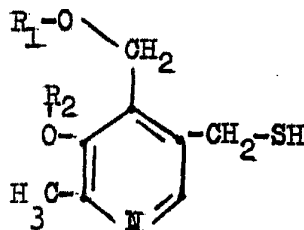
10.

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

El objeto de la invención es pues un procedimiento para preparar piritioxina, que consiste en transformar mediante oxidación, según métodos conocidos, en especial mediante tratamiento con aire, agua oxigenada o yodo, un derivado mercaptometilpiridínico, originado eventualmente in-situ, de la fórmula I

15.

20.



en la que

25.

R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan

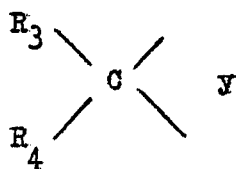
314737

28



acilo inferior o juntas significan

5.

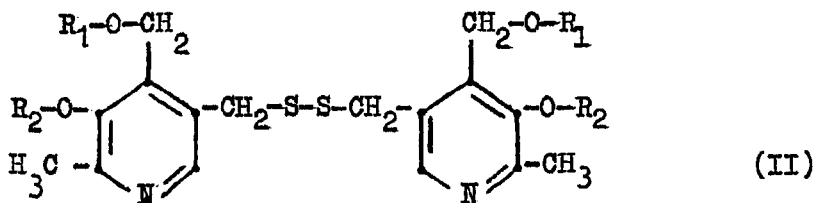


10.

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo inferior o están enlazadas conjuntamente para formar un anillo de hidrocarburo de 5 ó 6 miembros,

o sus sales metálicas, en el disulfuro correspondiente de la fórmula II

15.



20.

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada, y por último se transforma mediante tratamiento con ácido diluido, en el disulfuro bis-4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico de la fórmula III.

25.

En los derivados mercaptometil-piridínicos de la fór-



314737

- mula 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
5. 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 de ciclohexano.
10. En detalle se pueden utilizar, como material de partida, por ejemplo los compuestos siguientes de la fórmula I (se cita cada vez solamente la forma mercapto libre);
- la 5-acetoxi-4-acetoximetil-3-mercaptometil-6-metilpiridina,
15. la 3-mercaptometil-6-metil-5-propioniloxi-4-propioniloximetilpiridina,
- la 5-butililoxi-4-butililoximetil-3-mercaptometil-6-metilpiridina,
- la 4',5'-isopropiliden o bien la 4',5'-isobutiliden - bien
20. la 4',5'-butiliden- o bien la 4',5'-propiliden- o bien la 4',5'-etiliden- o bien la 4',5'-ciclohexiliden o bien la 4',5'-sec.butiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptometil-6-metilpiridina.
25. Como ya se dijo preliminarmente, los compuestos mercapto de la fórmula I se pueden presentar asimismo en forma

314737



- de sus sales metálicas, por ejemplo en forma de sus sales alcalinas, especialmente sus sales sódicas, cuando se trabaja en solución alcalina. También se puede trabajar en solución amónicoalcalina. En este caso se puede presentar intermediarmente la sal amónica correspondiente del compuesto mercapto citado.
- 5.
- Para la transformación oxidativa de los compuestos mercapto de la fórmula I en los disulfuros de la fórmula II pueden utilizarse todos los agentes de oxidación usados en forma usual para la preparación de disulfuros orgánicos a partir de los compuestos SH de base. En el presente caso, es especialmente ventajoso utilizar el oxígeno del aire para la oxidación. Por ejemplo, se puede transformar en muy buen rendimiento, en el disulfuro deseado de la
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- fórmula II, un compuesto mercapto de la fórmula II, en solución acuoso-alcohólica, amoniacal o alcalina mediante simple permanencia, especialmente bajo agitación de la solución reaccional. Como agente de oxidación actúa aquí el oxígeno del aire contenido en la solución. La oxidación se realiza de preferencia en presencia de un disolvente, como por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol isopropílico, dioxano o dimetilformamida. Como catalizadores para la oxidación, se utilizan por ejemplo, sales de hierro, oro, platino, cobre y mercurio, como por ejemplo FeCl_3 , AuCl_3 , $(\text{NH}_4)_2 \text{PtCl}_6$, CuSO_4 , HgCl_2 . En general no se requiere calentar la mezcla reaccional, sino que se puede trabajar a temperatura ambiente. Junto con el oxígeno del aire puede utilizarse como agente de

314737



oxidación, asimismo agua oxigenada, de preferencia en forma de una solución acuosa al 30% o yodo elemental,. En el último caso se debe eliminar el yodo excedente, tras la reacción, mediante tratamiento con ácido sulfuroso.

5. Como otros agentes de oxidación pueden entrar en consideración los siguientes: bromo, hipoyodito, FeCl_3 , ferricianuro potásico, óxido nítrico, PCl_5 , PBr_5 , cloruro de sulfurilo (vease Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", tomo 9 (1955), página 59 y siguientes), así como la oxidación electrolítica en ánodos de platino.
10. Según la invención no es necesario colocar el compuesto mercapto utilizado, como material de partida en forma aislada en la reacción. El compuesto mercapto puede producirse in situ inmediatamente antes de la oxidación. Por ejemplo, se puede partir de un halocompuesto que corresponde a la fórmula I, en donde se halla en lugar del grupo SH, un átomo de cloro, bromo o yodo. Un halocompuesto tal puede hacerse reaccionar con tiourea, xantogenato, ditiocarbamato, tioacetato o tiosulfato alcalino o bien amónico, sin que por ello deban aislarse los compuestos de azufre primarios formados. La reacción del compuesto de halogeno (fórmula I, en lugar de SH, se halla un átomo de cloro, bromo o yodo), con tiourea se utiliza ventajosamente en presencia de un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol. De preferencia se calienta la mezcla reaccional hasta el punto de ebulli-
- 15.
- 20.
- 25.

314737



ción del disolvente utilizado y a continuación se deja reposar la solución todavía algún tiempo. Con ello se forma el compuesto isotio-uronio correspondiente (fórmula I, en lugar de SH se halla el radical $S-C \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix}$).

5. La sal de isotiouronio así obtenida se desdobla oxidativamente mediante tratamiento con solución de agua oxigenada al 30%, sin que con ello se aisle el compuesto mercapto intermedio formado de la fórmula I, Se obtiene más bien directamente el disulfuro deseado de la fórmula II.
10. Además se puede hacer reaccionar un haluro de la fórmula I (en lugar del grupo SH se halla un átomo de cloro, bromo o yodo), con xantogenato o ditiocarbamato alcalino o bien amonio alcalino. Se utiliza de preferencia para esta reacción, como antogenato, el xantogenato de potasio y etilo (generalmente designado escuetamente xantogenato potásico) o el ditiocarbamato amónico. La reacción se realiza en solución acuosa o acuoso-alcohólica, De preferencia se trabaja a temperatura ambiente. Se deja reposar convenientemente, a continuación la solución reaccional todavía, durante algún tiempo, por ejemplo
15. una 3 horas. Con ello se forma el ditiocarbamato o xantogenato correspondiente (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla el radical $S-CS-NH_2$ o $S-CS-OR$, R = alquilo inferior). Mediante tratamiento con solución amoniacal alcohólica se produce un desdoblamiento del xantogenato obteni-
20. Se utiliza de preferencia para esta reacción, como antogenato, el xantogenato de potasio y etilo (generalmente designado escuetamente xantogenato potásico) o el ditiocarbamato amónico. La reacción se realiza en solución acuosa o acuoso-alcohólica, De preferencia se trabaja a temperatura ambiente. Se deja reposar convenientemente, a continuación la solución reaccional todavía, durante algún tiempo, por ejemplo
25. una 3 horas. Con ello se forma el ditiocarbamato o xantogenato correspondiente (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla el radical $S-CS-NH_2$ o $S-CS-OR$, R = alquilo inferior). Mediante tratamiento con solución amoniacal alcohólica se produce un desdoblamiento del xantogenato obteni-

314737



do bajo formación del compuesto mercapto de la fórmula I, que no se aísla para su utilización. Inmediatamente a continuación se realiza, mediante el oxígeno del aire presente en la solución amoniacal alcohólica, la oxidación para llegar al disulfuro de la fórmula II. Para acelerar la oxidación se puede agitar la solución reaccional en el aire.

- 5.
- Finalmente también se puede utilizar el compuesto mercapto de la fórmula I in situ, al hacer reaccionar un haluro correspondiente (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla un átomo de cloro, bromo o yodo), con tiosulfato alcalino o amónico, en especial con tiosulfuro sódico para llegar al correspondiente tiosulfato sódico (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla el radical $S-SO_3^-Na$). La reacción se realiza convenientemente en solución acuosa a temperatura entre temperatura ambiente y unos $70^\circ C$. Tras la reacción se concentra un poco la solución reaccional. Al dejar reposar se separa por cristalización el compuesto tiosulfato sódico deseado. Por último puede desdoblarse luego mediante tratamiento con solución alcohólica de yodo o mediante acción de H_2O_2 y con ello se transforma inmediatamente el compuesto mercapto intermedio formado de la fórmula I en el disulfuro correspondiente de la fórmula II. Por último al dejar reposar precipita de la solución reaccional y puede aislarse mediante
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

314737

28



simple filtración.

El compuesto mercapto de la fórmula I puede asimismo producirse in situ con tiacetato mediante tratamiento de un compuesto halógeno que sirve de base. Convenientemente se realiza la reacción en solución alcohólica. Como tiacetato se utiliza ventajosamente tioacetato potásico. La reacción se realiza a temperatura ambiente y se conduce hasta el final mediante ebullición a reflujo. Mediante concentración de la solución reaccional se obtiene el compuesto acetilo deseado (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla el radical $-S-CO-CH_3$). Por último se saponifica alcalinamente, por ejemplo con lejía de sosa diluida y el compuesto SH así obtenido (fórmula I), que se presenta en forma de su sal sódica, puede transformarse a continuación en el disulfuro deseado de la fórmula II, según métodos usuales -- sin aislamiento -- por ejemplo, mediante tratamiento con solución alcohólica de yodo o mediante acción de agua oxigenada o de aire. Asimismo, al hacer reaccionar un haluro de la fórmula I, (en lugar del grupo SH se halla cloro o bromo) con disulfuro sódico en solución acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica, se obtiene tras reducción del disolvente, cuando el valor de pH de la solución asciende a 7, el compuesto mercapto de la fórmula I.

Los disulfuros obtenidos de la fórmula II se dejan desdoblar fácilmente mediante tratamiento con ácidos di-

314 737



luidos 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

5. ácidos orgánicos, 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 medicamento usuales en la medicina humana.

10.

Como sustancia de vehículos 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, colestestina, etc. Para la aplicación parentérica se utiliza especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. 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 sustan-

15.

20.

25.



314737

cias tampón.

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

5.

E J E M P L O 1.

- a) 6,3 g de 5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridil-(3)-metil-tiosulfato sódico se disuelven en 50 cc de agua, Se adiciona gota a gota solución de yodo alcohólica, hasta que permanece el color pardo amarillento. La 3-acetoxi-4-acetoximetil-3-mercaptometil-6-metil-piridina intermedia formada, (fórmula I, R_1 y $R_2 = CH_3CO$) no se aísla. El yodo en exceso se decolora con algunas gotas de ácido sulfuroso y el valor de pH de la solución se regula a 7. El precipitado que se separa, se succiona, se obtienen 5,1 g del disulfuro bis-5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico, (fórmula II, R_1 y $R_2 = CH_2CO$), punto de fusión $134^{\circ}C$.
- b) 2 g del compuesto II en el que R_1 y R_2 significan CH_3CO obtenido según el ejemplo 1 a) se hierven a reflujo durante media hora en 30 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n. La solución obtenida se evapora bajo presión reducida hasta residuo. Se obtiene 1,3 g del bisulfuro bis-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico, como hidrato de diclorhidrato de punto de fusión $133-134^{\circ}C$.



314737

E J E M P L O 2.

- a) 13 g de 4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-isotioureidometil-6-metil-piridina (punto de fusión 100°C)
5. 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 agua oxigenada aucosa al 30%. A continuación se deja reposar la mezcla reaccional durante 4 días a temperatura ambiente. La 4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-
10. hidroximetil-3-mercaptometil-6-metil-piridina intermedia que se forma, no se aísla. A continuación se evapora el alcohol y el residuo se tritura con acetona. Se obtienen 10,2 g del disulfuro bis-4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-(3)-metílico. Punto de fusión 132°C. (alcohol/agua).
15. b) 4,5 g del disulfuro (fórmula II, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isopropilideno) obtenido según el ejemplo 2 a), se calientan a 50-55°C, durante un cuarto de hora en 40 cc de ácido clorhídrico acuoso. La solución reaccional se evapora a continuación, bajo presión reducida. Se
20. obtienen 4,5 g del hidrato de diclorhidrato de pritioxina de punto de fusión 133-134°C.

E J E M P L O 3.

25. a) 1,8 g de diclorhidrato de 4',5'-isobutiliden-5-

314737



- hidroxi-4-hidroximetil-3-isotioureidometil-6-metil-piridina (fórmula I, en lugar del grupo SH, se halla el radical $S-C(=NH)$, R_1 y R_2 significan juntas el grupo isobutilideno), NH_2 se tratan en 10 cc de alcohol a $0^\circ C$ con 0,67
5. cc de agua oxigenada al 30%. El compuesto mercapto primario originado de la fórmula I (R_1 y R_2 significan juntas el radical isobutilideno), no se aísla la mezcla reaccional se separa una vez, se deja reposar 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-hidroxi metil-6-metil-(3)-metilico (fórmula II, R_1 y R_2 significan juntas el grupo isobutilideno), en forma de un aceite debilmente amarillento.
10. b) 1 g del disulfuro de bis- $\sqrt{4',5'}$ -isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-(3)-metilico obtenido según
15. el ejemplo 3 a) se calienta a $65^\circ C$, durante 15 minutos en 10 cc de ácido clorhídrico acuoso. A continuación se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida y el residuo se machaca con acetona. Se obtiene en un rendimiento de 0,6 g del hidrato del diclorhidrato de piritioxina puro, punto de fusión $133-134^\circ C$.
- 20.

E J E M P L O 4.

25. a) 2,7 g de clorhidrato de $4',5'$ -isopropiliden-5-hi-

314737

28



- droxi-4-hidroximetil-3-acetiltiometil-6-acetil-piridina (fórmula I, en lugar del grupo SH se halla el radical S-CO-CO₃, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isopropilideno), se hierven (durante unos 20 minutos) con 18 cc de lejía de sosa acuosa 2n hasta llegar a solución. A continuación la mezcla reaccional se trata con solución de yodo alcohólica hasta coloración amarilla. El derivado mercapto originado en el interín como producto intermedio, de la fórmula I (R₁ y R₂ significan el grupo isopropilideno, el compuesto se presenta en la solución como sal sódica) no se aísla. La solución reaccional se deja algún tiempo a temperatura ambiente, luego se enfría y el disulfuro precipitado se succiona. Se obtiene 2,1 g del disulfuro bis[4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-(3)-metílico] (fórmula II, R₁ y R₂ significan juntas el grupo isopropilideno), de punto de fusión 132-133° C.
5. 10. 15. 20.
- b) El disulfuro obtenido según el ejemplo 4 a) se transforma en el hidrato de diclorhidrato de piritioxina de punto de fusión 134°C., como se describe en el ejemplo 2 b).

EJEMPLO 5.

- a) 2 g de 4',5'-ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroxi-metil-25. -6-metil-5-tiocarbamil-tiometil-piridina (fórmula I, en

314737



1965

- lugar del grupo SH se halla un grupo S-CS-NH₂, R₁ y R₂ significan juntas el radical ciclohexilideno) se dejan reposar durante 4 días a temperatura ambiente en una mezcla de 40 cc de alcohol y 20 cc de amoníaco acuoso al 25%.
5. La 4'.5'-ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-5-mercaptometil-piridina (fórmula I, los radicales R₁ y R₂ significan juntos el radical ciclohexilideno) con ello originada como producto intermedio, no se aísla. La mezcla reaccional se deja durante 4 días a temperatura ambiente.
10. A continuación se evapora el alcohol bajo presión reducida y el disulfuro bis- $\sqrt{4'.5'-ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico}$ con ello precipitado, (fórmula II, los radicales R₁ y R₂ significan juntos el radical ciclohexilideno), se succiona y se seca.
15. Rendimiento 1,2 g.
- b) 1 g del disulfuro de la fórmula II (R₁ y R₂ significan juntas el radical ciclohexilideno obtenido según el ejemplo 5 a) se calienta a 55°C, durante 15 minutos en 15 cc de ácido clorhídrico acuoso. A continuación se enfría
20. la mezcla reaccional y la ciclohexanona originada en el desdoblamiento, se extrae con éter. Luego la mezcla reaccional se evapora bajo presión reducida. Se obtiene en un rendimiento de 0,47 g del hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro de punto de fusión 133-134°C.
25. E J E M P L O 6.

314737



5. a) 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 agua oxigenada al 30%. Después de 4 días de reposo la solución se evapora en vacío 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.
- 10.
- b) 2 g del diclorhidrato de disulfuro bis-5-propioniloxi-4-propioniloximetil-6-metil-piridil-(3)-metílico (fórmula II, R₁ y R₂ significan el grupo propionilo), obtenido según el ejemplo 6 a), se hiervendurante medi-a hora con 30 cc de ácido clorhídrico acuoso 2n. A continuación se evapora la solución bajo presión reducida. Se obtiene en un rendimiento de 0,9 g del hidrato de diclorhidrato de piritioxina puro, de punto de fusión 133-134° C.
- 15.
20. E J E M P L O 7.
- a) 120 g de bromuro 5-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-piridil-(3)-metílico se introducen bajo agitación intensiva y refrigeración por hielo en 800 cc de cloruro acético y a continuación se hierve a reflujo durante 2 horas. El
- 25.

314737



- diclorhidrato de bromuro 5-acetoxi-4-acetoximetil-2-metilpiridil-(3)-metílico que precipita, se succiona, a continuación se disuelve en agua y la solución acuosa se regula a un pH de 7 con hidróxido sódico diluido. El bromuro
5. 5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metilpiridil-(3)-metílico que precipita, se succiona y recristaliza en éter isopropílico, punto de fusión 90° C. Rendimiento 107 g.
- b) 9,15 g del compuesto así obtenido se suspenden en 50 cc de alcohol y se tratan bajo agitación con una solución de 7,2 g de tiosulfato sódico en 10 cc de agua. La
10. mezcla se calienta durante una hora a 60° C., luego se filtra y se trata con 20 cc de éter. El tiosulfato sódico de 5-acetoxi-4-acetoximetil-6-metilpiridil-(3)-metilo que precipita, se succiona y recristaliza en metanol/éter.
15. Punto de fusión 238° C. (descomposición). Rendimiento 9 g.
- Preparación de los compuestos de partida.

E J E M P L O A.

20. 6,5 g de clorhidrato de 3',4'-isopropiliden-5-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metilpiridina se hierven a reflujo durante media hora en 50 cc de alcohol con 2 g de tiourea. Tras 5 horas de permanencia a 0° C. se
25. succiona el diclorhidrato de 4',5'-isopropiliden-5-hidroxi-

314737



4-hidroximetil-5-isotio-ureidometil-6-metil-piridina que precipita y recristaliza en metanol/éter. Punto de fusión 205-206° C (descomposición). Rendimiento 6,5 g.

5. EJEMPLO B.

- a) 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. Punto de fusión 184-185° C. Rendimiento 5,3 g.
10. b) 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 y recristaliza en cloroformo/éter. Punto de fusión 204° C. Rendimiento 2,3 g.
15. c) 2 g de esta sustancia se hierven a reflujo durante 30 minutos en 20 cc de alcohol con 0,58 g de tiourea. La solución se trata con éter tras el enfriado, el diclorhidrato de 4',5'-isobutiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-3-
- 20.
- 25.

314737



isotioureidometil-6-metil-piridina que precipita, recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 163^o C. Rendimiento 7 g.

5. E J E M P L O C.

10. EL tioacetato potásico preparado a partir de 4,2 g de ácido tioacético y 3,12 g de hidróxido potásico se suspende en 30 cc de alcohol y se trata con una suspensión de 7 g de clorhidrato de 4',5'-isopropiliden-3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina en 40 cc de alcohol. La mezcla reaccional se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y tras una hora de ebullición a reflujo se filtra y se evapora en vacío. El residuo se
15. trata con ácido clorhídrico alcohólico, el clorhidrato de 4',5'-isopropiliden-3-acetil-tiometil-5-hidroxi-4-hidrocimetil-6-metil-piridina que precipita, se succiona y recristaliza en alcohol isopropílico. Punto de fusión 180^o C. Rendimiento 7 g.

20.

E J E M P L O D.

a)
25. 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 agitación, 30 g de clorhidrato

314737



- de piridoxol. 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 acuosa al 32%. El precipitado que se separa, se succiona y lo filtrado se
5. 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
10. y recristaliza en alcohol. Punto de fusión 221°C; rendimiento 30 g; base, punto de fusión 130-131°C (acetato de etilo).
- b) 8,6 g de este clorhidrato se suspenden en 50 cc de cloroformo y se tratan con 8 g de cloruro de tionilo y se
15. 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 recristaliza en cloroformo/éter. Punto de fusión 226°C. Rendimiento 9 g.
20. c) 6 g del compuesto así obtenido, se ceden a una solución de 4,4 g de ditiocarbamato amónico en 30 cc de agua. La 4',5'-ciclohexiliden-5-hidroxi-4-hidroximetil-5-metil-3-tiocarbamil-tiometilpiridina que precipita, tras tres horas de reposo, se succiona y recristaliza en metanol. Punto de
25. fusión 159-160°C. Rendimiento 4,1 g.

314737



E J E M P L O E.

5. a) 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^oC; Rendimiento 10 g.
10. b) 1,8 g de la base así obtenida, se hierven a reflujo durante media hora en 20 cc de alcohol con 0,5 g de tiourea y tras el enfriado se trata con éter. El clorhidrato de 3-isotio-ureidometil-6-metil-propioniloxi-4-propioniloxi-metil-piridina que precipita, se succiona y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 147^oC. Rendimiento 2 g.
- 15.

= . =

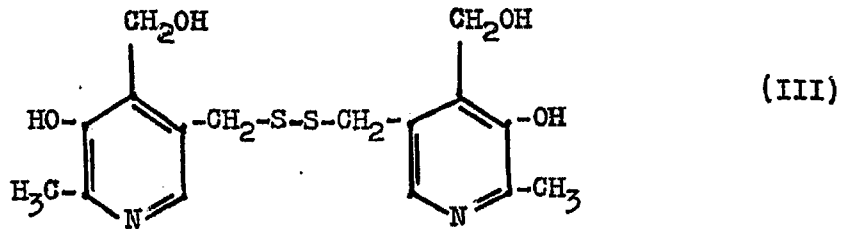


314737

N O T A

5. Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente Nº 309.077, depositada el 6 de febrero de 1965, con prioridad de la demanda de patente alemana Nº 59.857 IVd/12p del 8 de febrero de 1964.

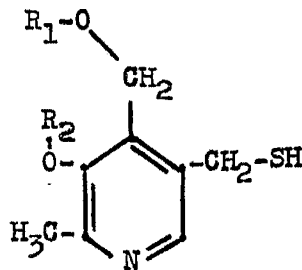
10. 1. Procedimiento para la preparación del disulfuro bis-4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metílico de la fórmula III



15.

caracterizado porque un derivado mercaptometilpiridínico -originado eventualmente in situ- de la fórmula I

20.



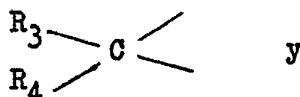
314737



en la que

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

5.



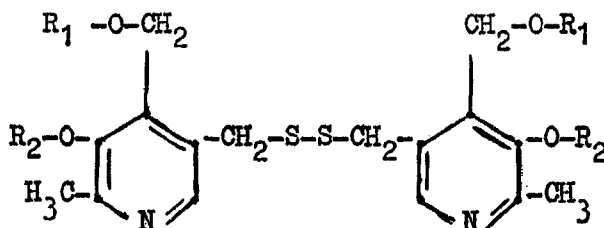
R₃ y R₄ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo inferior o estan enlazadas conjuntamente para formar un anillo de hidrocarburo de 5 ó 6 miembros,

10.

o sus sales metálicas se oxidan, según métodos de por sí conocidos, en especial mediante tratamiento con aire, peróxido de hidrógeno o yodo para llegar al disulfuro correspondiente de la fórmula II

15.

20.



(II)

en la que

R₁ y R₂ tienen la significación indicada, y por último, mediante tratamiento con ácido diluido, se

25.



314737

transforma en el disulfuro bis-4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metilic $\bar{7}$ de la fórmula III.

5. 2. Procedimiento para la preparación del disulfuro bis-4-hidroximetil-5-hidroxi-6-metil-piridil-(3)-metilic $\bar{7}$.

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

10.

Madrid, a 28 JUN 1965

E. MERCK, A.G.

P.º. JAMES ISERN

E. P.