



Case 74311

354787

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

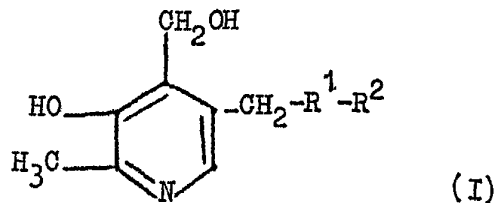
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, residente en 61 DARMSTADT (Alemania)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un grupo de nuevos derivados de piridina conteniendo azufre de la fórmula I,

5.



en donde

R¹ significa -S- o $\text{-S-}\overset{\text{O}}{\parallel}$, y



- R^2 significa acilo inferior, $\begin{matrix} O \\ | \\ -CN \\ / \quad \backslash \\ R^3 \quad R^4 \end{matrix}$, alquilo inferior insaturado o un radical alquílico substituido eventualmente mediante halógeno, OH, alcoxi inferior, SH, alquiltio inferior, carboxi eventualmente alterado funcionalmente y/o $-N \begin{matrix} / \quad \backslash \\ R^3 \quad R^4 \end{matrix}$, con la particularidad de que R^2 significa otros radicales de etilo, beta-cloroetilo o betahidroxietilo, en caso de que R^1 sea -S-, y en donde
- 5.
10. R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan H o radicales alquílicos inferiores, que también puede enlazarse conjuntamente para formar una cadena alquilénica de 5 ó 6 miembros eventualmente interrumpida mediante N, O o S,
15. y sus sales.

Los compuestos I y sus sales son activos farmacológicamente. Como se ha mostrado en ensayos en animales, en especial aumentan la resistencia frente a la falta de oxígeno.

20. Se han realizado ensayos correspondientes en ratas. Los animales de ensayo se exponen para esta prueba a una depresión, que corresponde a la presión de aire reducida en una altura de por ejemplo 12 000 m. A continuación el electroencefalograma de los animales de ensayo regis-



tró por encima de 3 revulsiones presentes en la calota. Tras aplicación intraperitoneal de 100 mg de una sustancia activa de la fórmula I anterior, por ejemplo de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltio-metilo-piridina en ensayo agudo o bien de 100 mg de la sustancia activa cada vez, en 7 días consecutivos en ensayo crónico se repitió el esfuerzo de depresión y a continuación el registro del electroencefalograma.

10. Los animales tratados de esta forma con por ejemplo 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometilpiridina muestran una clara mejora de la resistencia frente a la falta de oxígeno. Es en especial notable, que el efecto se produce en los ensayos inmediatamente, mientras que en un ensayo de comparación con igual dosis de disulfuro bis-[2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] conocido, químicamente en detalle y utilizable para la misma indicación no se obtiene tal acción inmediata.

20. Algunos compuestos de la fórmula I anterior muestran además una acción protectora fisiológica frente a la influencia perjudicial de rayos ricos en energía.

Además los compuestos de la invención se caracterizan en comparación al disulfuro bis-[2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] previamente conocido



y arriba citado, porque su solubilidad al agua o bien a los lipoides puede alterarse mediante variación del radical R^2 con respecto a la longitud de cadena y naturaleza de los substituyentes.

5. Así por ejemplo, la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina y la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-metil-5-metilsulfinilmetil-piridina según la invención son 10 y 100 veces respectivamente más solubles al agua que el disulfuro previamente conocido utilizado para comparación en el ensayo arriba descrito.

10. Los compuestos de la fórmula I anterior, que están substituidos en el radical R^2 mediante grupos amino y/o carboxi, tienen además la ventaja de que son solubles al agua en zona de pH fisiológica y por ello son en especial apropiados para la preparación de soluciones de inyección. En contraposición a esto el disulfuro arriba citado y previamente conocido no es soluble en agua en la zona de pH fisiológica.

20. Los compuestos de la fórmula I anterior, que contienen en el radical R^2 radicales alquílicos más largos, se caracterizan en comparación al disulfuro bis-[2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] previamente conocido por solubilidad a los lipoides elevada. Estos compuestos penetran en forma relativamente rápida las mem-

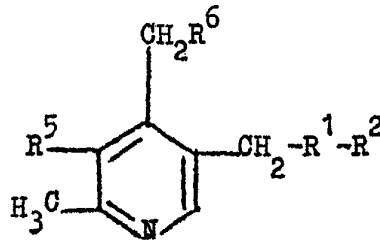


branas celulares y se fijan mejor en los tejidos nerviosos ricos en lipoides.

La presente invención comprende además un procedimiento para la preparación de los compuestos arriba citados de la fórmula I y sus sales, que se caracteriza por que

5.

a) en un producto de partida de la fórmula II



10.

(II)

en donde

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y significan un grupo OH libre o alterado funcionalmente y

15.

R¹ y R² tienen la significación indicada y en donde eventualmente se obtienen adicionalmente en el radical R² grupos OH y/o amino indeseados, alterados funcionalmente, con la particularidad de que por lo menos uno de los radicales R⁵ y R⁶ es un grupo OH alterado funcionalmente

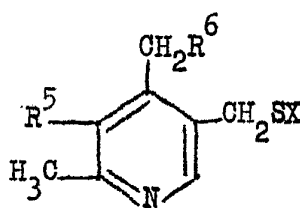
20.

o en sus sales se libera los grupos hidroxil alterados funcionalmente y eventualmente los grupos amino



o porque

b) un derivado 5-tiometilpiridínico de la fórmula III



(III)

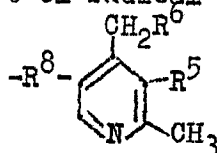
en donde

10. R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan grupos OH eventualmente alterados funcionalmente y

X significa H o un cation de metal alcalino o alcalinotérreo, de preferencia Na^+ , o también un radical alquílico, arílico o aralquílico eventualmente sustituido o un radical acílico indeseado

15.

o el radical

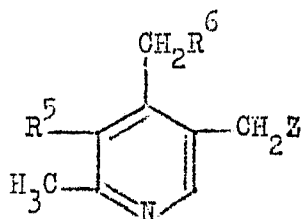


en donde R^8 es $-CH_2-$ o $-S-CH_2-$,

20.

o sus sales se hace reaccionar con un agente de alquilación o bien de acilación, o

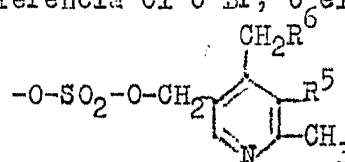
c) un derivado de piridina de la fórmula IV



(IV)

en donde

5. Z significa un radical de ácido sulfónico, en especial p-toluensulfoniloxi, halógeno, de preferencia Cl o Br, o el radical

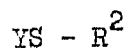


10.

- y R⁵ y R⁶ tienen la significación indicada en la fórmula III,

o sus sales se hacen reaccionar con un compuesto mercapto de la fórmula V

15.



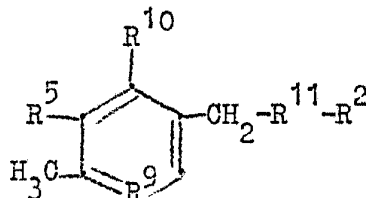
(V)

en donde

20. Y significa H o un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, de preferencia Na⁺, y R² tienen la significación indicada, o



d) un derivado de piridina de la fórmula VI



(VI)

5. en la que

R⁹ significa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ o N=O,

R¹⁰ significa -CH₂R⁶ o un grupo formílico libre o alterado funcionalmente, y

R¹¹ significa -S-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{O}_2 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$

10. con la particularidad de que R⁹ es siempre $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$, cuando R¹⁰ significa -CH₂R⁶ y R¹¹ significa -S- y porque R¹⁰ es siempre un grupo formílico libre o alterado funcionalmente, cuando R⁹ es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ y R¹¹ es -S-, y porque R¹¹ es siempre $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ o es $\begin{array}{c} \text{O}_2 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$, cuando R⁹ significa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ y R¹⁰ significa CH₂R⁶, y en donde

R², R⁵ y R⁶ tienen la significación indicada en la fórmula I o bien III, en donde adicionalmente en el radical R² también pueden hallarse substituyentes indeseados, que son desdoblables por reducción o bien transformables en los substituyentes deseados indicados en la definición anterior para R²,

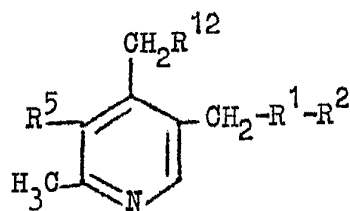
20.



o sus sales se trata con un agente de reducción o eventualmente un reactivo nucleófilo, en especial una base, o

e) en un derivado de piridoxamina de la fórmula VII

5.



(VII)

en la que

10. R^{12} significa un grupo amino eventualmente sustituido mediante radicales acílicos o bien el radical trifenilmetílico y

R^1 , R^2 y R^5 tienen la significación indicada en la fórmula I o bien III

15. o sus sales se transforma el radical amino R^{12} mediante tratamiento con ácido nitroso en un grupo hidroxilo o eventualmente

20. f) un derivado de 5-tiometilpiridina de la fórmula III arriba indicada, en la que X significa H o un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, se adiciona a un alqueno o alquino sustituido eventualmente mediante halógeno, OH, alcoxi inferior, SH, alquiltio inferior, carboxi, carboxi alterado funcionalmente y/o $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ o porque



- g) en un compuesto de la fórmula anterior I o en sus sales, que contienen sin embargo en el radical R^2 sustituyentes indeseados, en especial halógeno, CO, NO_2 , NO y/o COOH y/o enlaces múltiples C-C indeseados o bien todavía no contiene sustituyentes deseados, en especial NH_2 , $N(CH_3)_2$, COOH, SH y/o OH y/o enlaces múltiples C-C deseados, se desdobra los sustituyentes indeseados o bien se hidrogena los enlaces múltiples C-C indeseados o se introduce los sustituyentes y/o enlaces múltiples C-C deseados.
- 5.
10. Según la presente invención puede además desdoblarse eventualmente según las formas de realización b) a g) grupos bloqueados todavía existentes en los radicales R^5 y R^6 bajo las condiciones de la forma de realización a).
15. Además, en caso deseado, los compuestos obtenidos de la fórmula anterior I, en donde R^1 es -S-, pueden oxidarse para formar los compuestos correspondientes con el sustituyente $R^1 = \underset{O}{-S-}$.
20. Las bases libres de la fórmula anterior I obtenidas según el procedimiento de la invención pueden transformarse además en sus sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternarias o bien sales de sulfonio terciarias o bien liberarse de sus sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternarias o bien sales de sulfonio terciarias.



- fórmula I anterior, en la que R^2 significa un radical alquílico eventualmente substituido, como se indica en la fórmula I. El radical alquílico puede ser rectilíneo o ramificado y en general no poseer más de 20 átomos de carbono.
5. Radicales alquílicos apropiados son además de alquilleno de cadena larga, como hexilo, heptilo, octilo, dodecilo, sobre todo radicales alquílicos inferiores, como metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo. Son en especial ventajosos los compuestos, que contienen un radical $R^2 = CH_3$.
- 10.

Un radical alquílico R^2 puede estar substituido una o varias veces.

En la substitución de halógeno son ventajosos como substituyentes el cloro o también el bromo.

15. Otros substituyentes para el radical alquílico R^2 son además de OH, asimismo alcoxi inferior, como metoxi y/o etoxi.

- Además pueden contener grupos mercapto o bien asimismo grupos alquiltio inferiores, en especial metiltio, como substituyentes en un radical alquílico R^2 .
- 20.

Como substituyentes pueden presentarse además grupos amino $-NR^3R^4$, en donde R^3 o bien R^4 significan H o alquilo inferior y los radicales alquílicos R^3 y R^4 también



pueden estar enlazados entre sí, eventualmente sobre un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, para formar un radical alquilénico. Así junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino pueden formar los radicales alquílicos, por ejemplo un radical piperidínico, morfolínico, piperazínico o tiomorfolínico. Son ventajosos los substituyentes R^3 y R^4 iguales y que significan H o CH_3 o C_2H_5 . Como ejemplos para radicales alquílicos R^2 amino substituidos se citan los siguientes:

10. 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 3-amino-2-metilpropilo, 4-amino-butilo, así como los derivados N-metílicos, N-etílicos N-propílicos, N-butílicos, N,N-dimetílicos, N,N-dietílicos, N-metil-N-etílicos y piperidínicos correspondientes. Aquí son en especial ventajosos el radical 2-amino-etílico y los derivados N-monometílico, N-monoetílico, N,N-dimetílico o bien N,N-dietílico correspondiente de este compuesto.

- El radical alquílico R^2 puede además estar substituido por un grupo carboxi libre o un grupo carboxi alterado funcionalmente, en especial asimismo mediante un grupo carboxi esterificado o también amidado con el total hasta 8 átomos de carbono. Como radical carboxi esterificado, puede entrar en consideración por ejemplo: carbalo-coxi inferior, como carbometoxi, carboetoxi, o también carbobenzo-xi.
- 20.
 25. Como radical carboxi amidado puede entrar en consi-



deración por ejemplo; carbalecoxi inferior, como carbometoxi, carboetoxi, o también carbobenzoxi. Como radical carboxi amidado puede entrar en consideración sobre todo $-\text{CONH}_2$. Sin embargo los átomos de hidrógeno del grupo amino también pueden substituirse mediante radicales alquílicos inferiores, que pueden enlazarse entre sí, eventualmente sobre otro heteroátomo. Son apropiados además del radical $-\text{CONH}_2$, las N-metil-amidas, N-etil-amidas, N-propil-amidas, N-butil-amidas, N,N-dimetil-amidas, N,N-diethyl-amidas, N,N-dipropil-amidas, N-metil-N-etil-amidas, así como las piperididas, piperazidas y morfolidas o tiormorfolidas. Son ventajosos como substituyentes, COOH , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Eventualmente se puede contener simultáneamente en un radical alquílico R^2 , asimismo substituyentes diferentes, por ejemplo NH_2 y grupos COOH . Así R^2 puede significar por ejemplo un radical omega-amino-omega-carboxi-alquílico, por ejemplo $-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$, en donde el grupo carboxi también puede esterificarse o amidarse eventualmente o alterarse funcionalmente en cualquier forma. Son comuestos ventajosos de la fórmula I anterior aquellos, en los cuales R^2 tiene la significación siguiente COCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, vinilo, propargilo o un radical alquílico inferior (eventualmente esterificado o amidado), substituido mediante Cl , Br , $-\text{NR}^3\text{R}^4$, OH , SH , SCH_3 y/o COOH .



- Entre los productos I ventajosos, en los cuales R^1 significa -S-, se citan como ejemplos los siguientes:
- 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(metiltiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(dimetilcarbamoil-tiometil)-piridina,
5. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(Viniltiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(propargil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(isopropil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(n-butil-tiometil)-piridina,
10. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(hidroximetil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-mercaptoetil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(metiltioetil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-carboetoximetil-tiometil)-piridina,
15. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-amino-etil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-dimetilaminoetil-tiometil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-amino-beta-carboxietil-tiometil)-piridina.

- Además son de citar los siguientes compuestos, en los cuales el radical R^1 significa -S-:
20. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(metilsulfinil-metil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(etilsulfinil-metil)-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(vinilsulfinil-metil)-piridina,
25. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(propargilsulfinilmetil)-piridina.



- Además de las bases libres de la fórmula I anterior, la presente invención abarca asimismo sus sales, es decir las sales de adición de ácido, en especial con ácidos minerales fuertes, como un hidrácido, por ejemplo
5. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o también ácido sulfúrico y las sales de amonio cuaternarias o bien las sales de sulfonio terciarias.

- Además es muy importante la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina de muy buena actividad farmacológicamente, y sus sales de adición de ácido, por ejemplo sus halohidratos, en especial el clorhidrato o también el sulfato. Entre las sales de amonio cuaternarias o bien las sales de sulfonio terciarias de este compuesto es en especial de destacar el metoyoduro.
- 10.

15. A continuación se describe en mayor detalle el procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención:

- a) Según el procedimiento de acuerdo con la invención se alcanzan los compuestos de la fórmula I, al liberar en un producto de partida de la fórmula II arriba indicada, que contiene grupos hidroxilados funcionalmente en posición 3 y/o 4', estos grupos hidroxilados.
- 20.

Como productos de partida de esta forma de realización



- se eligen ventajosamente compuestos de la fórmula II arriba indicada, en la cual R^5 o bien R^6 significan aciloxi, en especial aciloxi inferior, como acetoxi, propoxi, butoxi, en donde es ventajosa la acetoxi, o significan juntas
5.
$$\begin{array}{c} R^{14} \\ \diagdown \\ C-O- \\ \diagup \\ R^{13} \\ | \\ O- \end{array}$$
 (R^{13} y R^{14} tienen aquí la significación de H o alquilo inferior o significan juntos con el átomo de carbono que los enlaza alquilideno o bien cicloalquilideno o aralquilideno con de preferencia hasta 7 átomos de carbono, como metileno, etilideno, isopropilideno, ciclohexilideno, bencilideno). Además pueden significar eventualmente los radicales R^5 y R^6 , asimismo alcoxi, en especial alcoxi inferior, como CH_3O- , C_2H_5O- o C_3H_7O- .
- 10.

- Para la puesta en libertad de o de los grupos hidroxilo se utiliza ventajosamente reactivos que saponifican en forma ácida o alcalina.
- 15.

- Se ponen ventajosamente en libertad los grupos OH de los radicales R^5 y/o R^6 mediante agentes ácidos. Así se utilizan, por ejemplo agentes ácidos, cuando debe desdoblarse un radical alquilideno de los substituyentes R^5 y R^6 . En la hidrólisis ácida puede ponerse en libertad OH de un radical R^5 o R^6 , por ejemplo, con ácidos minerales, en especial ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Además son apropiados para el desdoblamiento ácido por, ejemplo ácido bromhídrico/ácido
- 20.



acético glacial, clorhidrato de piridina a temperatura eventualmente elevada o ácidos Lewis, en especial BF_3 o AlCl_3 , en disolventes apropiados, como éter o tetrahidrofurano.

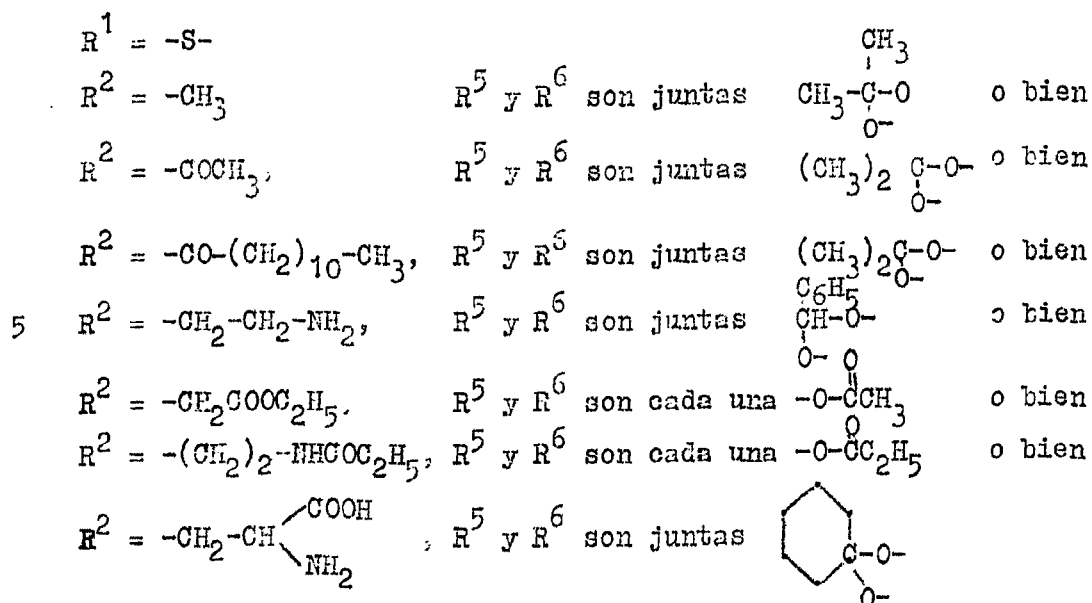
El desdoblamiento de los grupos acílicos se logra bien por

5. ejemplo mediante aproximadamente $\frac{1}{2}$ hora de acción de ácido clorhídrico a temperatura hirviente. Los productos de partida II, en los cuales los substituyentes R^5 y R^6 significan juntos $\begin{array}{c} \text{R}^{13} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{R}^{14} \end{array}$ pueden ya ponerse en libertad con ácido fuerte diluido, por ejemplo $(\text{H}_2\text{SO}_4) 0,01 \text{ N}$.

10. En caso de que se elijan productos de partida de la fórmula II, en los cuales R^5 y/o R^6 signifiquen grupos hidroxil acilados, (por ejemplo $\text{R}^5 = \text{R}^6 = -\text{O}-\text{CCH}_3$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CC}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CC}_3\text{H}_7$ o benzoiloxi) los grupos protegidos pueden desdoblarse asimismo alcalinamente, por ejemplo mediante hidróxido alcalino o carbonato alcalino, como carbonato sódico o potásico.

20. Eventualmente se puede poner en libertad en esta forma de realización asimismo grupos hidroxil y/o amino y/o carboxil alterados funcionalmente en la cadena lateral R^2 .

Son productos de partida ventajosos para esta forma de realización por ejemplo los compuestos de la fórmula II anterior, en los cuales



- Estos compuestos de partida son accesibles por
10. ejemplo mediante alquilación o bien acilación de un compuesto que corresponde a la fórmula II, en donde sin embargo H o bien Na^+ se halla en lugar de $-R^2$, con un halógeno $-R^2$ o bien un haluro acílico y eventualmente oxidación subsiguiente del radical $R^1 = S$ para formar $R^1 = \overset{||}{S}$
15. según procedimiento conocidos en la literatura.

- b) Para introducción del radical R^2 en un compuesto de partida III según la forma de realización b) arriba indicada son apropiados los agentes utilizados usualmente para la S-alquilación o bien S-acilación, como se describen por
20. ejemplo en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", 4ª edición, Tomo 9, (1955), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, páginas 197 y siguientes.



- Se utilizan sobre todo para la alquilación ésteres correspondientes aptos para reacción, que contienen un radical R^2 , en especial haluros alquílicos o ésteres de ácido alquilsulfúrico o alquilsulfónico, en especial éster de ácido p-toluensulfónico. Por ejemplo se utilizan los cloruros, bromuros y yoduros o bien sulfatos alquílicos correspondientes, eventualmente substituidos, de la fórmula R^2 -halógeno o bien $(R^2)_2SO_4$, en donde R^2 tiene la significación arriba indicada, como por ejemplo yoduro metílico, cloruro propílico, bromuro butílico, beta-cloroetilamina; ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico; beta-cloro-etilmercaptano, sulfato dimetílico, éster del ácido clorofórmico, éster del ácido cloroacético, bromuro alílico, cloruro propargílico, éster metílico del ácido p-toluensulfónico, bromuro o yoduro propílico, bromuro o yoduro isopropílico, bromuro butílico secundario, yoduro butílico secundario, sulfato dietílico, éster etílico del ácido p-toluensulfónico, éster (beta-hidroxi)etílico del ácido p-toluensulfónico, éster (beta-cloro)etílico del ácido p-toluensulfónico, ácido cloroacético, éster bromoacético, cloruro y bromuro beta-piperidinoetílico, N-(beta-cloro-(o bien bromo)etil)-morfolina, N-(beta-cloro-(o bien bromo)etil)-tiomorfolina.

- Para la introducción del radical aminoetílico también puede utilizarse como agente de alquilación etileni-



mina.

Productos de partida III apropiados son por ejemplo, [3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-piridil(5)]-metilmercaptano, [3-acetoxi-4-acetoximetil-2-metil-piridil(5)]-metil-mercaptano y las mercaptidas correspondientes en especial las mercaptidas sódicas. Los productos de partida III son obtenibles por ejemplo mediante reacción de los compuestos 5-halogenometil-piridínicos correspondientes con sulfhidrato alcalino, tiourea o tiocarbonato potásico y eventualmente a continuación reacción con álcalis.

La alquilación de los compuestos de partida III se efectúa convenientemente mediante unión de los participantes reaccionales en un disolvente inerte, eventualmente bajo refrigeración. Por ejemplo se dispone una mercaptida III en una solución acuosa o alcohólica y el agente de alquilación, por ejemplo un haluro alquílico o el sulfato dialquílico, se adiciona en dosis equivalentes o en pequeño exceso. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente, dejando reposar por ejemplo la mezcla reaccional durante la noche. Eventualmente también se puede trabajar a temperatura elevada, por ejemplo puede realizarse la alquilación mediante calentamiento de la mezcla durante algunas horas en baño de vapor.

En caso de que los productos de partida III, en



- los cuales los radicales R^5 y R^6 significan grupos OH libres, no se recomienda utilizar el agente de alquilación en exceso, para evitar así una O-alquilación indeseada. Eventualmente la mezcla se neutraliza tras finalizar la
5. reacción. El producto final deseado precipita en general de la solución al enfriar.

- Además se puede alquilar en forma usual, asimismo por ejemplo un mercaptano III en agua o bien en un alcohol en presencia de un compuesto alcalino o alcalinotérreo,
10. o un alcoholato alcalinometálico como metilato sódico o etilato sódico, para lo cual se forma primero una mercaptida de la fórmula III ($X =$ catión de metal alcalino o alcalinotérreo). Tras finalizar la reacción se elimina al alquilar el alcohol, el disolvente convenientemente
15. mediante evaporación de la mezcla. A continuación se puede eliminar las sales contenidas en la mezcla mediante tratamiento con agua y aislar del residuo mediante extracción con un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo acetato de etilo o un hidrocarburo clorado, como clo-
20. roformo, cloruro metilénico, tricloroetileno o éter y evaporado del agente de extracción, los productos finales formados.

- Mediante reacción con una agente de alquilación bajo las condiciones arriba indicadas se puede intercambiar además en un producto de partida III un radical X in-
- 25.



desendo con un radical alquílico deseado. Mediante reacción de un producto de partida III, que contiene un radical X arriba definido, indeseado, con por ejemplo un haluro metálico, en especial yoduro metálico, se obtiene por ejemplo un compuesto de la fórmula I anterior, en la que R^2 significa CH_3 . Eventualmente se pueden utilizar asimismo sales, por ejemplo sales de sulfonio de los productos de partida III para este desdoblamiento alquilante.

En esta forma de realización del procedimiento,

10. se utilizan productos de partida III, en los cuales X significa un radical alquílico indeseado eventualmente substituido o también un radical arílico o aralquílico, que puede estar asimismo substituido, y se introduce mediante transalquilación el radical R^2 deseado mediante reacción

15. con un agente de alquilación bajo las condiciones arriba indicadas. Productos de partida apropiados para esta variante especial de la forma de realización b) del procedimiento según la invención son por ejemplo los compuestos de la fórmula III arriba indicada, que contienen

20. los substituyentes $X = -COCH_2C_6H_5$ o $-CH_2-CH=CH_2$ y por ejemplo pueden transalquilarse con CH_3J en un compuesto I ($R^1 = -S-$, $R^2 = CH_3$). Asimismo en los productos de partida III, que contienen el radical $X = CH_3$, puede substituirse este radical por ejemplo mediante transalquilación con por

25. ejemplo $ClCH_2COOH$ por $R^2 = CH_2COOH$. Como productos de partida pueden entrar en consideración, por ejemplo los



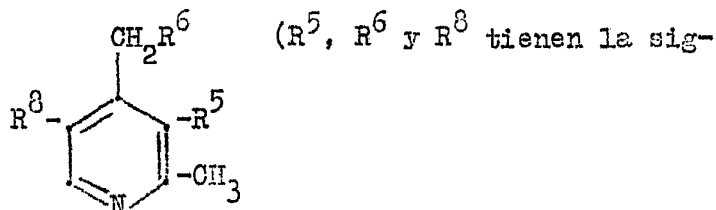
compuestos siguientes: 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-fenacil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-benciltiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometilpiridina.

5. Las condiciones más afines para la realización de la transalquilación o bien transacilación se describen en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 9 (1955), página 190, o bien en Chem. Ber. 83, 90 (1950), 86, 1049 (1953) y Ann. Chemie 566, 139 (1950).

10. Los productos de partida son accesibles por ejemplo mediante alquilación de un compuesto de la fórmula III anterior bajo las condiciones descritas anteriormente bajo b).

15. En los compuestos III se elimina mediante tratamiento con por ejemplo un haluro alquílico, en especial un haluro metílico, como bromuro metílico o yoduro metílico, el radical X indeseado bajo introducción simultánea del radical R^2 deseado.

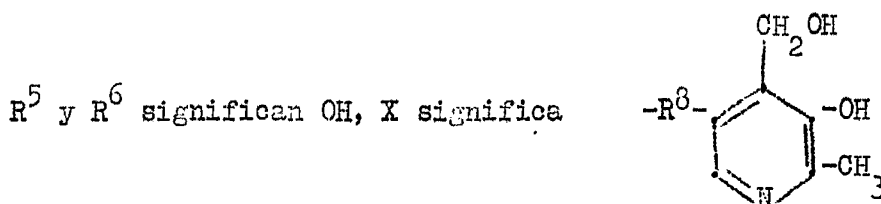
20. En caso de que se utilice productos de partida de la fórmula III arriba indicada, en la que X representa el radical



nificación indicada), se obtiene en esta forma de realización del procedimiento según la invención mediante reacción



- con un agente de alquilación por desdoblamiento alquilante, el producto final deseado de la fórmula I anterior. En este desdoblamiento alquilante se substituye asimismo en el efecto final el radical X indeseado por el radical R² deseado. Como productos de partida son apropiados para esta variante de la forma de realización b) del procedimiento según la invención, por ejemplo: bisulfuro o bien monosulfuro bis-[2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] o los compuestos S-alquílicos terciarios correspondientes, por ejemplo los compuestos S-metílicos (fórmula III anterior, en donde
- 5.
- 10.



15. Estos compuestos de partida son accesibles por ejemplo mediante reacción de un compuesto de la fórmula III (X = Na⁺) con un compuesto de la fórmula IV (Z = Hal) o bien de un compuesto de la fórmula IV (Z = Hal) con un disulfuro alcalino, por ejemplo Na₂S₂.

20. Además los compuestos de la fórmula I, que contienen el radical R² = CH₂OH, se dejan preparar a partir de los productos de partida III, en los cuales X significa H, mediante reacción con formaldehído. Convenientemente un mercaptano o mercaptida III en solución acuosa a la
25. que se adiciona eventualmente un disolvente orgánico inerte, en especial alcohol, se trata con una solución acuosa



de formaldehído, de preferencia al 40% y se deja reposar durante algunas horas, por ejemplo durante la noche. Se utiliza ventajosamente un exceso en formaldehído.

5. Para la introducción de un radical $R^2 = CH_3$ en un compuesto de partida II, en el que X es H y R^5 y R^6 tienen la significación indicada, es apropiado como agente de alquilación además en especial diazometano. Aquí se trabaja por ejemplo bajo las condiciones descritas en "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", publicado por W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim (1949), 3ª edición; tomo I, páginas 359 - 412.

15. Un sustituyente $R^2 =$ acilo o $-CONR^3R^4$ puede introducirse en un producto de partida de la fórmula III (X = H, cation de metal alcalino o alcalinotérreo o radical acilo indeseado) mediante tratamiento con los agentes de acilación usuales o bien un haluro de ácido carbámico N-monosustituido o N-disustituido.

20. Para la acilación de los productos de partida III pueden utilizarse ácidos carboxílicos o sus derivados aptos para reacción usualmente utilizados para la esterificación por ejemplo haluros de ácido, en especial cloruros de ácido, anhídricos de ácido o también cetenas, en especial anhídricos de ácido simétricos. Para la introducción del radical $-CONR^3R^4$ se trata el producto de partida III con cloruros de ácido carbámico, por ejemplo
- 25.



- Cl-CO-NH₂ o cloruros de ácido carbámico sustituido, por ejemplo con cloruros de ácido carbámico sustituido mediante alquilo inferior, como cloruros de ácido dimetilcarbámico o de ácido dietilcarbámico. Las condiciones
5. para esta forma de realización especial se describen por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, 4^a edición, Thieme-Verlag, Stuttgart, Tomo 9 (1955), páginas 753 - 756. Mediante reacción de un producto de partida de la fórmula III (X = H o Na) con por ejemplo
10. un haluro acetílico, en especial cloruro o bromuro acetílico o anhídrido acético o con cetena se puede introducir el radical acetílico en el átomo S. Además puede introducirse un radical acílico R² en un producto de partida III (X = H), al llevar a reacción un ácido carboxílico
15. con el producto de partida expuesto en presencia de una carbodiimida, en especial dicitclohexilcarbodiimida. Se utiliza ventajosamente disolventes inertes, que no contienen hidrógeno activo, como por ejemplo hidrocarburos halogenados, como CHCl₃ o CH₂Cl₂, o hidrocarburos nitrados,
20. como nitrometano, o acetonitrilo o acetato de etilo.

Además pueden transformarse compuestos de la fórmula I anterior, en los que R² significa acilo, mediante reacción con productos de partida III (X = H) con un nitrilo y ácido clorhídrico para formar clorhidratos

25. de ininotioéter correspondientes o con isocianato para



formar tiouretan-S-éster correspondientes.

Los productos intermedios así obtenidos se hidrolizan luego a continuación para formar los compuestos deseados de la fórmula I, en la que R^2 significa acilo.

5. Aquí se trabaja por ejemplo bajo las condiciones descritas en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4^a edición, tomo 9, páginas 763 y siguientes o bien 831 y siguientes o bien 819 y siguientes (1955). La hidrólisis de los clorhidratos de iminotioéter se efectúa por ejemplo con ácido clorhídrico/agua.

15. La acilación se realiza convenientemente bajo condiciones suaves, en caso de que en el producto de partida III, R^5 y R^6 signifiquen grupos hidroxilo libres. En caso de que R^5 y R^6 signifiquen en el producto de partida grupos hidroxilo alterados funcionalmente, puede trabajarse asimismo bajo condiciones forzadas. En esta forma de realización, los grupos OH en los compuestos de partida están ventajosamente protegidos.

20. Los productos de partida de la fórmula III, en los cuales como substituyente X está contenido un radical acílico indeseado, se transforman mediante los agentes de acilación citados bajo transacilación, en los productos finales deseados de la fórmula I anterior.

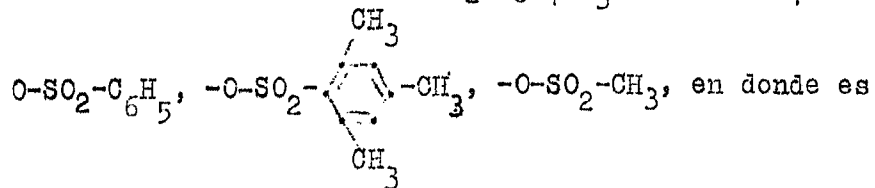
En la alquilación o bien acilación pueden utilizar-



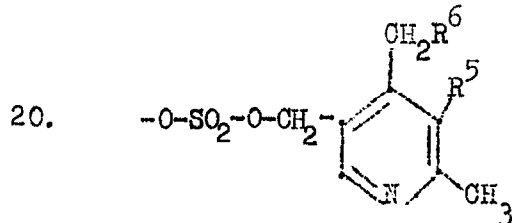
5. se como productos de partida además de los compuestos de base de la fórmula III arriba citada, asimismo sus sales, en especial sus sales de amonio cuaternarias y/o eventualmente sales de sulfonio y sobre todo sus sales de adición de ácido.

10. c) Según el procedimiento de la presente invención puede utilizarse como producto de partida asimismo un compuesto de piridina de la fórmula IV anterior. En este compuesto se introduce el radical R^2 mediante reacción con un compuesto mercapto de la fórmula V arriba indicada bajo aproximadamente las mismas condiciones, que se describen más arriba para la alquilación o bien acilación del producto de partida III.

15. En los productos de partida IV, Z significa halógeno, de preferencia bromo o cloro o un radical de ácido sulfónico, en especial $-O-SO_2-C_6H_4CH_3$, $-O-SO_2-C_6H_4Br$, $-O-SO_2-C_6H_5$, $-O-SO_2-C(CH_3)_2-CH_3$, $-O-SO_2-CH_3$, en donde es



ventajoso el radical de ácido p-toluensulfónico, o el radical de un éster de ácido sulfúrico de la fórmula





Son en especial ventajosos los productos de partida con el radical Z = halógeno, en especial bromo o cloro.

- Son productos de partida IV apropiados, por ejemplo, 5-clorometil-3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-piridina, 5-bromometil-3-hidroxi-4-hidroximetil-2-metil-piridina, 3-acetoxi-4-acetoximetil-5-cloro- o -5-bromo-metil-2-metil-piridina, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-p-toluensulfonil-metil-piridina y las sales de adición de ácido, en especial los clorhidratos, bromhidratos y sulfatos de estos compuestos. Los productos de partida IV son obtenibles por ejemplo mediante halogenación de piridina con COCl_2 , SOCl_2 , PCl_3 o con HBr.
- 5.
- 10.

- La preparación de los compuestos de la fórmula I anterior, que contienen el radical R^2 = acilo inferior, se efectúa en esta forma de realización mediante reacción de los productos de partida IV citados, en especial de los derivados 5-halogenometílicos correspondientes, con un ácido tiocarboxílico o bien un derivado de ácido tiocarboxílico o los derivados alcalinos correspondientes (fórmula V anterior, en la que R^2 significa acilo inferior o $-\text{CONR}^3\text{R}^4$). Esta reacción puede realizarse por ejemplo según las condiciones descritas en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, Tono 9, (1955), páginas 749 y siguientes. Convenientemente, se efectúa la reacción con un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol en
- 15.
- 20.
- 25.



- especial un alcohol alifático inferior, como metanol, etanol, propanol, isopropanol y n-butanol o con dimetilformamida. Disolvente ventajoso es el etanol. Además se trabaja ventajosamente en esta forma de realización en presencia de álcali, por ejemplo en lejía de potasa alcohólica. En general se trabaja a temperatura ambiente. Sin embargo eventualmente es también conveniente calentar la mezcla reaccional o eventualmente hervir bajo reflujo.
- 5.
10. En una forma de realización especialmente ventajosa se representa por ejemplo la lejía potásica alcohólica en pequeño exceso y se adiciona el ácido tiocarboxílico, con lo cual se forma la sal potásica del ácido. A la solución alcalina de la sal de ácido tiocarboxílico se adiciona luego la dosis estequiométrica o un exceso del compuesto de partida IV. El compuesto I obtenido se aísla luego en forma usual, por ejemplo mediante extracción con un disolvente apropiado, como éter y eventualmente recristalización subsiguiente.
- 15.
20. En caso de que en el producto de partida IV, los radicales R_5 y R_6 representan grupos hidroxílicos libres, se realiza la tioacilación convenientemente bajo condiciones suaves. En caso de que R^5 y R^6 se presenten en el producto de partida como grupos hidroxil alterados funcionalmente, pueden trabajarse bajo condiciones más rigurosas por ejemplo asimismo a temperatura elevada.
- 25.



d) Según la invención pueden además prepararse los compuestos I mediante reducción de los productos de partida de la fórmula VI arriba citada o bien de las sales de estos compuestos.

5. Por ejemplo puede transformarse un producto de partida de la fórmula IV indicada, que contiene los substituyentes $R^9 = \overset{\text{O}}{\parallel} \text{NO}$ o bien $R^{11} = \overset{\text{O}}{\parallel} \text{S}-$ o $-\text{S}-$, mediante tratamiento con agentes de reducción como zinc/ácido clorhídrico diluido o hierro/ácido acético caliente
10. o tricloruro o tribromuro de fósforo, en los compuestos correspondientes de la fórmula I anterior, que no contienen más al nitrógeno de la piridina en la forma oxidada o bien que contienen el radical $R^1 = \text{S}$ deseado. Es ventajosa la reducción mediante calentamiento con sulfuro amónico o calentamiento con tricloruro de fósforo, por ejemplo en cloroformo, o mediante tratamiento con polvo de hierro en ácido acético caliente. Asimismo es apropiada
15. una reducción catalítica con los catalizadores usuales, por ejemplo paladio-carbono al 5% o níquel Raney en disolventes apropiados, como etanol o anhídrido acético,
20. para la transformación de un producto de partida de la fórmula VI, que contiene los substituyentes $R^9 = \text{NO}$ o bien $R^{11} = \text{SO}$ o SO_2 en un producto final I, que no contiene más en la forma oxidada el nitrógeno de piridina, o bien
25. que contiene el radical deseado $R^1 = \text{S}$. Esta reducción



se realiza bajo las condiciones conocidas en la literatura, que se describen por ejemplo en Archiv Pharm. 287, 326 (1954), J. Org. Chem. 18, 534 (1953), Rec. trav. chim. Pays-Bas 70, 581 (1951), J. Pharm. Soc. Japan 71, 1092 (1952), Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo 11/2, páginas 200 y siguientes, G. Thieme Verlag, Stuttgart,

Además de los compuestos de base de la fórmula VI anterior pueden utilizarse asimismo las sales de estos compuestos como productos de partida en la forma de realización d) del procedimiento según la invención.

Así pueden transformarse, por ejemplo, sales que corresponden a la fórmula VI, en donde $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-O-alkilo} \\ \diagdown \end{matrix}$ $[W^{\ominus}]$ se halla en lugar de R^9 o bien $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N-O-alkilo} \\ \oplus \end{matrix} [W^{\ominus}]$

15. en lugar de R^{11} (alquilo significa aquí un radical alquilo eventualmente substituido y W^{\ominus} significa un equivalente de un anión como Cl^{\ominus} , Br^{\ominus} , J^{\ominus} , $1/2 SO_4^{\ominus}$) en especial mediante reducción en los compuestos I deseados, en donde R^1 significa -S-. Para ello se utiliza el procedimiento apropiado para la reducción de alcóxidos de amina a aminas o bien de sulfóxidos O-alquilados a tioéteres, por ejemplo metales innobles, como zinc con ácidos o hidruros metálicos com-



- plejos, como hidruro de sodio y boro en alcohol etílico o tetrahidrofurano. Además tales sales de compuestos VI ($R^{10} = CH_2R^6$) pueden transformarse asimismo mediante tratamiento con reactivos nucleófilos, de preferencia con bases, como hidróxido alcalino acuoso u óxido de plata, en los compuestos deseados de la fórmula I anterior, en la que R^1 es -S-. Las condiciones, bajo las cuales puede realizarse esta forma de realización especial del procedimiento según la invención, se describen en J. Pharm. Soc. Japan 64, 210 (1944), o bien J. Org. Chem. 19, 534 (1953) así como en J. Org. Chem. 32, 1926 (1967) y J. Org. Chem. 32, 3233 (1967).

- Además, en la forma de realización d) del procedimiento según la invención, los productos de partida VI, que contienen como substituyente R^{10} en el anillo piridínico, un grupo formílico libre o alterado funcionalmente, pueden transformarse mediante reducción según el procedimiento usual para la transformación de grupos formílicos en grupos hidroximetílicos, en los productos finales deseados de la fórmula I. Productos de partida ventajosos para esta forma de realización especial son los compuestos de la fórmula VI, en la que R^{10} significa CHO. Se pueden utilizar por ejemplo los siguientes compuestos VI como productos de partida, 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metiltiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-carboe-



- toxinetilitionetilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-aminoetilitionetilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-dinetilaminoetilitionetilpiridina. Agentes de reducción apropiados son por ejemplo los hidruros metálicos complejos, en especial hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y boro, metales innobles y ácidos, en especial zinc o hierro/ácido acético, amalgama de aluminio/agua, isopropilato de aluminio/isopropanol, así como hidrógeno excitado catalíticamente. Las condiciones más afines, bajo las cuales puede aquí trabajarse, se describen en detalle por ejemplo en Waygand-Hilgetag, ed. cit., Páginas 154-169.
- 5.
- 10.

- Como productos formílicos R^{10} alterados funcionalmente en los productos de partida VI pueden entrar en consideración ventajosamente los acetales con alcoholes inferiores, eventualmente asimismo con alcoholes aralifáticos, como por ejemplo alcohol bencílico. Las condiciones para la preparación de estos acetales de piridoxal (compuesto VI), en donde R^{10} significa por ejemplo $-CH(OC_2H_5)_2$ se describen por ejemplo en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 6/3 (1965), páginas 199 - 270. En los acetales de piridoxal puede substituirse en forma conocida por la literatura, el grupo hidroxílico en posición 5' por halógeno y éste por SH o $-R^1-R^2$.
- 15.
- 20.

- El desdoblamiento de estos acetales bajo reducción simultánea del grupo 4'-carbonílico a grupo 4'-hidroxi
- 25.



se efectúa en especial con ayuda de hidrógeno excitado catalíticamente bajo condiciones, que se describen en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 6/3 (1965), páginas 277-278.

5. En caso de que en el producto de partida VI se presente en el radical R^2 sustituyentes reducibles, por ejemplo los radicales descritos más abajo bajo la forma de realización g_1), se reducen éstos eventualmente en la ejecución de la forma de realización d).

10. e) Además se puede transformar un derivado de piridina de la fórmula VII arriba indicada mediante el tratamiento con ácido nitroso en un producto final de la fórmula I arriba indicada, que contiene en posición 4' un grupo hidroxilo. Las condiciones para esta reacción se describen por ejemplo en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 11/2 (1958), páginas 133-157. Para esta forma de realización se utilizan compuestos de la fórmula VII o sus sales, que contienen como sustituyentes R^{12} ventajosamente un grupo amino libre eventualmente asimismo un grupo amino provisto de un grupo trifenilmotílico o de radicales acílicos, como o-nitrofenilsulfenilo, 1-adamantiloxicarbonilo, tereibutoxi carbonilo. Aquí se puede utilizar en general productos de partida, que contienen en el radical amino R^{12} radicales acílicos, que son desdoblables fácilmente en medio ácido. Eventualmente en la puesta en práctica

- 15.

- 20.

- 25.



de esta forma de realización también puede transformarse un grupo amino contenido en la cadena lateral R^2 en un grupo hidroxilo.

Se citan por ejemplo los siguientes compuestos

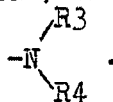
5. como productos de partida VII. 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-metil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-carboetoximetil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-(*o*-nitrofenilsulfenil)aminometil-5-aminoetil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-(1-adamantiloxycarbonil)amino-5-acetil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-tritilaminometil-5-(beta-carboxi-beta-amino)etil-tiometilpiridina, 2-metil-3-hidroxi-4-(*t*-butiloxycarbonil)aminometil-5-cloroetil-tiometilpiridina.
- 10.

Los compuestos de partida VII son obtenibles,

15. por ejemplo mediante reacción de piridoxamina con ácido bromhídrico al 66% para formar 5'-bromopiridoxamina y su ulterior reacción con haluros correspondientes o ácidos, como cloruro 1-adamantiloxycarbonílico, cloruro tritílico y cloruro *o*-nitrosulfenílico en solución acuosa o por
20. ejemplo con *t*-butiloxycarbonilazida en por ejemplo dioxano acuoso al 50% para formar 5'-bromopiridoxamina correspondiente substituida en el grupo amino. Estos pueden transformarse luego mediante tioalquilación o tioacilación en los productos de partida VII deseados.
25. f) Asimismo a partir de un derivado 5-tiometilico



de la fórmula III arriba indicada, en la que X significa H o un cation de metal alcalino o alcalinotérreo, puede prepararse un compuesto de la fórmula I anterior mediante adición a un alqueno o alquino eventualmente substituido mediante halógeno, OH, alcoxi inferior, SH, alquiltio inferior, carboxi eventualmente alterado funcionalmente y/o



5.

Eventualmente, puede adicionarse los compuestos III asimismo a alquenos o alquinos, que contienen substituyentes indeseados. Los substituyentes indeseados pueden desdoblarse subsiguientemente o transformarse en substituyentes deseados.

10.

En esta forma de realización del procedimiento según la invención, los compuestos mercapto III se adicionan ventajosamente a compuestos carbonílicos insaturados, en donde el radical carbonílico, en caso deseado se elimina luego o puede transformarse en un substituyente deseado. En especial son apropiados para la adición, ácidos carboxílicos alfa,beta-insaturados, sobre todo ácidos carboxílicos alfa,beta-insaturados inferiores o sus derivados funcionales, por ejemplo sus ésteres o nitrilos, como ácido acrílico, ester metílico del ácido acrílico y ester etílico del ácido acrílico, acrilonitrilo, ácido metacrílico, éster de ácido metacrílico, ni-

15.

20.



- trilo de ácido metacrílico, ácido crotonico, crotonitrilo. Además puede también utilizarse como componentes de adición, asimismo otros compuestos carbonílicos alfa, beta-insaturados, por ejemplo cetonas alfa, beta-insaturadas,
5. como metilvinilcetona o aldehidos alfa, beta-insaturados, como acroleina.

- Además los compuestos mercapto también pueden adicionarse a hidrocarburos tres veces insaturados, eventualmente substituidos en forma apropiadamente funcional,
10. en especial a derivados acetilénicos, como aldehido propargílico, alcohol propargílico, haluros propargílicos, en especial cloruro propargílico y bromuro propargílico, acetileno vinílico, ácido propargílico y los derivados funcionales del ácido propargílico.

- Además son de utilizar asimismo bases de Schiff,
15. en especial bases de Schiff de aldehidos alifáticos inferiores y de alquilaminas primarias o secundarias inferiores como componentes de adición a los compuestos mercapto III.

- Los substituyentes indeseados en los alquenos o alquinos utilizados para la adición pueden eliminarse o transformarse en deseados tras la reacción de adición, como se describe a continuación bajo g).
- 20.



Las reacciones de adición de los compuestos mercapto III a alquenos o alquinos se realiza según el procedimiento descrito en Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4^a edición, tomo 9 (1955), páginas 120-133. Se

5. alcanza en esta forma de realización del procedimiento según la invención a los compuestos I, en los cuales R^2 significa un radical alquílico eventualmente substituído definido como en la fórmula I, pero que en el caso presente contiene por lo menos 2 átomos de carbono.

10. g) Según el presente procedimiento pueden asimismo prepararse compuestos de la fórmula I anterior o bien sus sales, al eliminar en el radical R^2 los substituyentes indeseados, o bien al transformarlos en substituyentes deseados y/o al hidrogenar dobles o triples enlaces C=C indeseados. Además se puede introducir en un radical R^2 ,
15. substituyentes deseados eventualmente todavía no existentes y/o enlaces múltiples C-C.

g₁) Por ejemplos se puede desdoblar o bien reducir a H los grupos de halógeno, hidroxí o bien carbonílicos indeseados presentes en el radical R^2 .
20.

El desdoblamiento de un halógeno indeseado, por ejemplo la transformación de un compuesto de la fórmula I anterior, que contiene el radical $R^2 = -CH_2$ -halógeno, en especial $-CH_2Br$ o $-CH_2Cl$, en el compuesto I correspon-



- diente ($R^2 = \text{CH}_3$) puede realizarse con los agentes de reducción usuales utilizados para la eliminación de halógeno, por ejemplo con zinc/ácido clorhídrico diluido en solución alcohólica o con sodio en alcoholes o con amalgama de sodio/agua o con hidruros metálicos complejos en especial hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y boro. Además puede eliminarse según la invención un halógeno mediante hidrogenación catalítica. Como catalizadores son apropiados los catalizadores usuales de metal pesado o de metal noble, en especial paladio/carbonato cálcico (que contiene 2,5 % de paladio) o paladio-carbono (que contiene 5% de paladio). Las condiciones para esta reducción se describen en Weygand-Hilgetag, ed. cit. páginas 169-172, F. Zymalkowski Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium, F. Enke Verlag, Stuttgart, 1965, páginas 158-161, Organic Syntheses, Coll. volumen 4, página 509, Interscience Publ., New York, 1963, N.G. Gaylord, Reductions with Complex Metal Hydrides, Interscience Publ., New York, 1965 páginas 889-917, A. Hajos, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1966, páginas 219 y 267.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Un grupo hidroxilo indeseado en el radical R^2 puede eliminarse mediante reducción con metales innobles/ácidos en especial con zinc/ácido acético o ácido clorhídrico diluido o también catalíticamente, por ejemplo bajo las

25.



condiciones indicadas en R.L. Augustine, Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications in Organic Synthesis Edward Arnold Publishers, Londres, 1965, páginas 135-139, y Weygand-Hilgetag, ed. cit. páginas 177-178.

5. Eventualmente se puede eliminar los grupos hidroxilo asimismo tras esterificación precedente con un ácido sulfónico, en especial ácido p-toluensulfónico. Por ejemplo se puede trabajar en esta forma de realización bajo las condiciones descritas en L.F. Fieser y H. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, páginas 1032, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1967.

- En caso de que en el radical R^2 se presente un grupo carbonílico indeseado -especialmente como componente de una aldehído- o cetoagrupación, puede reducirse éste según los métodos usuales para la reducción de grupos carbonílicos. Un grupo carbonílico puede reducirse por ejemplo mediante los métodos siguientes: catalítico, por ejemplo con óxido de platino o níquel Raney, además con sodio/ alcohol absoluto; polvo de zinc en solución ácida o alcohólica, hidruros de metal complejos, en especial hidruro de litio y aluminio, en presencia de cloruro de aluminio. Las condiciones que pueden utilizarse en esta reducción, se describen por ejemplo en Weygand-Hilgetag, ed. cit. páginas 178 - 181, F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im organischehemischen Laboratorium, ed, cit.
- 15.
- 20.
- 25.



páginas 153 - 161, R.L. Augustine, Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications in Organic Synthesis, ed. cit., páginas 135-139, A. Hajos, Komplexe Hydride, ed. cit., 1966, páginas 295-306.

5. Se utiliza ventajosamente, como agentes de reducción hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio. Eventualmente pueden también utilizarse como agentes de reducción asimismo hidruros orgánicos de estaño, en especial dihidruro difenilestánnico y dihidruro di-n-butiles-tánnico, así como eventualmente difenilsilano y un trialkuilborano. Las condiciones para esta reducción se describen por ejemplo en A. Hajos, Komplexe Hydride, ed. cit., páginas 288-290.
- 10.

15. La adición de hidrógeno a enlaces múltiples indeseados en la cadena lateral puede realizarse con ayuda de los catalizadores utilizados usualmente para la hidrogenación y bajo presión atmosférica en aparatos apropiados para ello. Las condiciones detalladas para estas reacciones se describen en R.L. Augustine, Catalytic Hydrogenation, ed. cit., páginas 135-139, y F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen in organisch-chemischen Laboratorium, ed. cit., páginas 158-161.
- 20.

25. Asimismo puede, en caso deseado, saturarse con hidrógeno un triple enlace C-C eventualmente presente en el radical R^2 o hasta formar un doble enlace C=C o



un enlace simple C-C. Las condiciones para ello se describen en más detalle en las obras citadas de R.L. Augustine, páginas 135-139 o bien de F. Zymalkowski, páginas 158-161.

5. Finalmente puede entrar en consideración para la adición de hidrógeno a los enlaces múltiples indeseados asimismo todavía la utilización de agentes de reducción químicos, por ejemplo metales innobles, en especial sodio en alcoholes, amalgama de sodio o de aluminio en agua, metales alcalinos o alcalinotérreos en amoníaco líquido o litio en aminas orgánicas, como se describe en detalle en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 116-126. Además se puede utilizar como agentes de reducción hidruros de metal complejo, en especial
10. LiAlH_4 , NaBH_4 ; cuya utilización se explica en detalle en N.G. Gaylord y Hajos, ed. cit., así como en especial hidruros de boro, cuyas condiciones de trabajo se explican en detalle en H.C. Brown, Hydroboration, Nueva York, 1962.
- 15.
20. ϵ_2) En la cadena lateral R^2 de un derivado de piridina I pueden introducirse según la invención, además, en caso deseado, enlaces múltiples C-C con los métodos usuales para la formación de enlaces dobles C-C o bien de triples enlaces C-C.



5. Por ejemplo puede introducirse un enlace C=C mediante desdoblamiento de agua, alcohol o un hidrácido de un compuesto I en el radical R² que contiene un grupo hidróxi o bien alcoxi o bien halógeno indeseado. En caso de que existan dos iguales de estos substituyentes indeseados en átomos vecinos de hidrocarburos de la cadena lateral R², puede introducirse mediante su desdoblamiento un enlace C≡C en la cadena lateral R².

10. En el desdoblamiento de agua trabaja en general en solución acuosa bajo adición de ácido sulfúrico, bisulfato potásico, cloruro de zinc, anhídrido fosfórico, ácido bórico, ácido oxálico, ácido fórmico, cloruro acético, reactivo de Grignard o bien yodo y eventualmente a temperaturas elevadas. Las condiciones detalladas, bajo
15. las cuales puede realizarse estas reacciones, se describen por ejemplo en Weygand-Hilgetag, ed. cit. páginas 782-783.

20. La eliminación de los elementos de un hidrácido se logra mediante utilización de sustancias básicas inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo alcoholatos alcalinos exentos de agua, hidróxidos alcalinos sódicos, soluciones de hidróxidos alcalinos en agua, o disolventes orgánicos, sales alcalinas de ácidos débiles, así como además bases orgánicas, como piridina, anilina, dimetilánilina y quinolina. Las condiciones bajo las cuales puede trabajarse

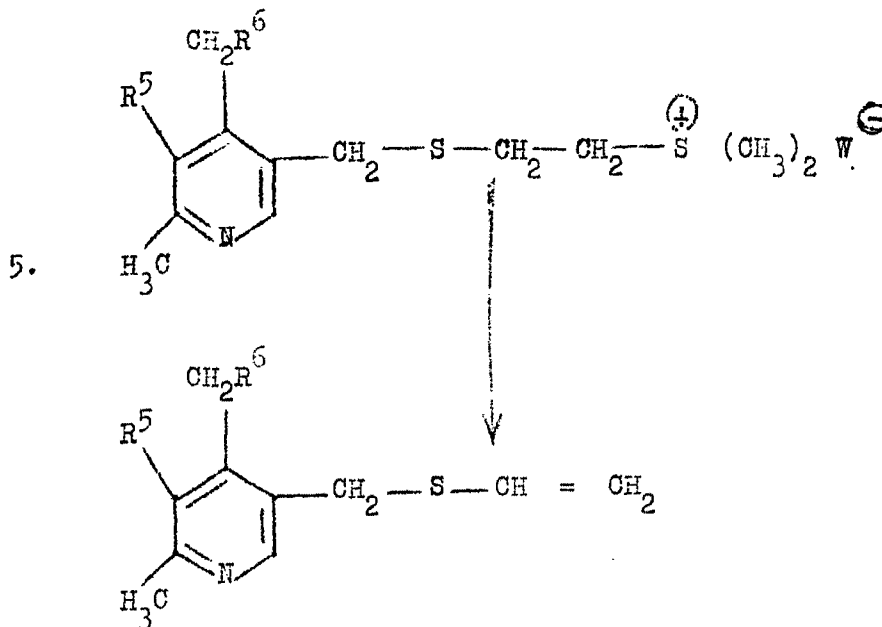


se describen por ejemplo en Weygand-Hilgetag, ed. cit. páginas 788-790.

5. Si el radical R^2 en un compuesto de la fórmula I contiene una agrupación de éter, por ejemplo un acetal o cetal, puede desdoblarse mediante utilización de reactivos ácidos determinados, por ejemplo ácido fosfórico al 85%, alcohol bajo formación de un doble enlace C=C. Las condiciones, bajo las cuales puede aquí procederse, se describen en detalle por ejemplo en Organikum, 2ª edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1963, páginas 137-203, o en Annalen der Chemie, tomo 656, páginas 97-102 (1962).

15. Se logró además dobles enlaces C=C en una cadena lateral R^2 asimismo mediante desdoblamiento de tioéteres a partir de un compuesto de sulfonio terciario según procedimiento usual (véase para ello S. Patai, The Chemistry of Alkenes, Interscience Publishers, Nueva York, 1964 páginas 155 y siguientes), en especial mediante desdoblamiento de por ejemplo sulfuro dimetilico en sales de sulfonio terciarias, cuyo tercer ligando es el radical R^2 .

20. Como ejemplo se indica la reacción siguiente:



10. (R^5 , R^6 y W^- tienen la significación arriba indicada) en lugar de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ puede hallarse asimismo un radical alquilénico de cadena larga.

15. Un doble enlace deseado en la cadena lateral R^2 puede introducirse a continuación asimismo mediante una reacción de condensación en la cual un compuesto I con un grupo funcional asociado apto para reacción y para efectuar la reacción de condensación se hace reaccionar con un segundo compuesto asimismo apropiado para la reacción de condensación bajo constitución de un doble enlace y simultáneamente alargamiento de la cadena. Para ello
20. son apropiadas sobre todo las reacciones de Aldol, Knoevenagel, Wittig. Se utiliza como producto de parti-



da un compuesto que corresponde a la fórmula I, que contiene sin embargo en la cadena lateral R^2 , un grupo C=C indeseado.

- Las condiciones reaccionales, bajo las cuales puede aquí trabajarse, se describen en detalle en Houben-Weyl, ed. cit. tomo 7/1 (1954), páginas 76-92, para el modo operatorio de la condensación de aldol, en G. Jones, The Knoevenagel Condensation, en : Organic Reactions, tomo 15, publicado por A. C. Cope, J. Wiley & Sons, Nueva York (1967), para el modo operatorio de la condensación de Knoevenagel; y en Johnson, Ylid Chemistry, Academic Press, Nueva York, 1965, para el modo operatorio de la reacción de Wittig.
- 5.
- 10.

- g.) Los radicales de halógeno pueden introducirse según la invención en la cadena lateral R^2 mediante adición de hidrácido o de halógeno a enlaces múltiples C-C, o mediante adición de hipohalogenito, en donde junto con el halógeno se introduce un grupo OH, o mediante halogenación de grupos OH o C=O indeseados.
- 15.

- La adición de cloro y bromo en un compuesto I con cadena lateral R^2 insaturada se realiza ventajosamente en un disolvente inerte, en especial tetracloruro de carbono o cloroformo, mediante peso de la dosis calculada de gas cloro o adición de la dosis calculada de bromo en
- 20.



- el mismo disolvente. Las condiciones, bajo las cuales puede aquí procederse, se describen en detalle por ejemplo en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 5/3 (1962), páginas 529-551, y tomo 5/4 (1960), páginas 38-100. Las condiciones para la adición de ácidos tipo halogenados se encuentra el Houben-Weyl, ed. cit., tomo 5/3 (1962), páginas 760-780, y tomo 5/4 (1960), páginas 133-141 o bien 540. Las condiciones del procedimiento para la adición de hidrácidos se describen en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 5/3 (1962), páginas 811-829, tomo 5/4 (1960), páginas 102-132 y 535.
- 5.
 - 10.

- Además pueden introducirse radicales de halógeno asimismo mediante halogenación de compuestos de la fórmula I que contienen en el radical R^2 grupos OH o C=O
- 15.
 - 20.
 - 25.



tura, por ejemplo en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 5/3, páginas 564-960 para el cloro y en tomo 5/4 de la obra citada páginas 610-629, 638, 361-409, para el bromo y yodo.

5. El modo operatorio de tales reacciones se describe en detalle además en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 298-323.

10. La transformación de grupos carbonílicos indeseados en dihaluros geminales (por ejemplo 1,1-dihaluros), en especial >CCL_2 y >CBr_2 se logra mediante acción de haluros de ácido inorgánico, en especial de haluros de fósforo, por ejemplo PCl_5 o PBr_5 . Las condiciones, bajo las cuales puede aquí trabajarse, se describen en detalle por ejemplo en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 334-335, o en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 5/3, página 912, y tomo 5/4, páginas 434.
- 15.

20. g_4) Un grupo hidroxilo puede introducirse en el radical R^2 de un compuesto I mediante adición de agua en enlaces múltiples C-C indeseados o mediante reducción de grupos C=O o grupos COOH libres o esterificados o de una agrupación epoxídica o mediante acción de compuestos H-ácidos sobre un enlace epóxido.

La introducción de un grupo hidroxílico mediante adición de agua al doble enlace C-C y triple enlace C-C puede realizarse por ejemplo bajo las condiciones des-



- critas en detalle en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 359-363 y páginas 362-365, así como en E.A. Krenzel, Fortschritte der Chemie (russ.) 20, 759-775 (1951), F.A. Asinger, Chemie und Technologie del Monoolefine, Akademie-Verlag, Berlin 1957, R.A. Raphael, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, Butterworths, Londres 1955, y F. Bohlmann, Struktur und Reaktionsfähigkeit der Acetylenbindung, Angew. Chemie 69, 82-86 (1957).

- Además pueden formarse grupos hidroxilo en el radical R^2 mediante reducción de grupos $C=O$. Como agentes de reducción son aquí apropiados los reactivos de la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley, es decir triisopropilato de aluminio en alcohol isopropílico absoluto así como hidruros metálicos complejos, en especial $LiAlH_4$ y $NaBH_4$, y metales innobles junto con ácidos, en especial zinc en ácido acético, así como finalmente hidrógeno excitado catalíticamente, por ejemplo bajo utilización de óxido de platino, musgo de platino y otros catalizadores usuales. Las condiciones bajo las cuales puede aquí trabajarse, se indican en detalle en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 154-169, así como en especial en "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", publicado por W. Foerst, tomo 1, páginas 137-154, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstrasse) 3ª edición, 1949 (realización de las reducciones de Meerwein-Ponndorf-Verley), en A. Hajos, ed. cit., páginas 126, 230, 240 y 279, N.G. Gaylord, ed.



cit., páginas 107-124 (reducción con hidruros complejos), así como en F. Zymalkowski, ed. cit., páginas 91-103, y R.L. Augustine, ed. cit., páginas 85-88 (hidrogenaciones catalíticas del grupo C=O a CHOH).

5. Según la invención puede además conducir la reacción de un grupo carboxi libre o alterado funcionalmente en forma apropiada, en especial un grupo carboxi esterificado, en el radical R^2 a un grupo hidroxil deseado. Para la realización de tales reacciones pueden utilizarse sodio y un alcohol, por ejemplo alcohol etílico o alcohol amílico o en especial hidruros de metal complejos. Las condiciones, bajo las cuales puede aquí trabajarse, se describen en detalle en Organic Syntheses, ed. cit., Coll. volumen II, páginas 154 y 372, así como Coll. volumen III, páginas 671, y en N.G. Gaylord, ed. cit., páginas 322-638, y A. Hajos, ed. cit., páginas 158, 258, 285, 298, 310 y 349.
10. Por último es apropiado como otro procedimiento, que se utiliza para la reducción de grupos carboxi a grupos OH, la hidrogenación catalítica, en especial con óxidos de cobre y cromo (cromito de cobre) o níquel Raney. Aquí puede trabajarse según las condiciones indicadas en Weygand-Hilgert, ed. cit., páginas 184-187.
- 15.
- 20.

25. Además puede introducirse en el radical R^2 de un compuesto I asimismo un grupo OH mediante reducción de una agrupación epóxida en el radical R^2 , por ejemplo con



- metales innobles y ácidos diluidos, pero en especial con hidruros de metal complejos. Las condiciones detalladas para la realización de tales reacciones se describen en N.G. Gaylord, ed. cit., páginas 646-673, y A. Hajos, ed. cit., páginas 149-155. Según la invención puede realizarse por último asimismo mediante acción de compuestos que contienen hidrógeno activo, una abertura de anillo del epóxido, que bajo alargamiento de la cadena lateral conduce a compuestos según la invención con radicales R^2 OH-substituidos. Eventualmente se pueden introducir aquí simultáneamente y en forma adicional todavía otros grupos funcionales en el radical R^2 .
- 5.
- 10.

- Por ejemplo, mediante acción de un alcohol sobre un enlace epóxido indeseado en el radical R^2 de un compuesto I se forma mediante desdoblamiento del anillo de epóxido, un grupo OH, bajo introducción simultánea de un radical alcoxi en el substituyente R^2 . Otros componentes reaccionales apropiados para la formación de un grupo hidroxí en un compuesto epóxido son los mercaptanos, aminas, ácidos carboxílicos o reactivos de grignard.
- 15.
- 20.

g₅) Según la invención se puede introducir un grupo alcoxi en el radical R^2 de un compuesto I mediante adición de un alcohol a un doble o triple enlace C-C indeseado en el radical R^2 .



Aquí se trabaja bajo las condiciones indicadas en detalle en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 372-376, Eventualmente puede transformarse un grupo hidroxilo ya existente en el radical R^2 en un grupo alcoxi mediante alquilación bajo las condiciones descritas en la forma de realización b) o en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 6/3 páginas 10-49.

5. S_6) Se puede introducir un grupo SH o S-alquílico en el radical R^2 en un compuesto de la fórmula I anterior mediante adición de ácido sulfhídrico o de un mercaptano en un enlace doble o triple C-C indeseado contenido en el radical R^2 o bien mediante reducción de una función azufre-oxígeno indeseada contenida en el radical R^2 -esta forma de realización conduce a grupos SH-. Las condiciones detalladas para la adición se describen en detalle en la forma de realización f) anterior o bien en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 9 (1955), página 120-134.

10. En la reducción de una función azufre-oxígeno indeseada, es decir de una fase de oxidación elevada del azufre, en el radical R^2 se elige por ejemplo un compuesto de partida de la fórmula I, que contiene sin embargo un grupo SO_2H , en especial en forma esterificada, radicales de haluro o de anhídrido de ácido sulfónico o por ejemplo una agrupación de ácido sulfínico $-SO_2H$.

15. Como agente de reducción puede entrar en consideración

20.

25.



metales innobles y ácidos, pero en especial hidruros metálicos, cuya aplicación se describe en detalle en N.G. Gaylord, ed. cit., páginas 851-875.

5. E_7) Un grupo amino eventualmente alquilado se puede introducir en el radical R^2 mediante tratamiento de un compuesto que corresponde a la fórmula I, que sin embargo contiene en el radical R^2 halógeno o bien CH indeseado, con amoniaco o hexametilentetramina o una amina o mediante adición de compuestos amino a enlaces múltiples C-C indeseados o mediante reducción de los radicales indeseados -CN, -NO₂, -NO, =NOH o bien -NHNH₂ en el radical R^2 .

15. En la reacción con amoniaco, hexametilentetramina o aminas primarias o secundarias se trabaja bajo las condiciones usuales de una N-alkilación. De preferencia se utiliza como productos de partida compuestos de la fórmula I, que están substituidos en el radical R^2 de un compuesto I se logra asimismo con ayuda de los métodos de Gabriel bajo utilización de ftalimida potásica. Una descripción detallada de este método aquí utilizado se halla en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 516-529, así como en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 11/1 (1955), páginas 24-96.

Además en los compuestos de la fórmula I es posi-



ble en el radical R^2 la substitución de grupos hidroxí indeseados o grupos amino, alquilamino o dialquilamino. Aquí se trabaja bajo las condiciones indicadas en detalle en Hougen-Weyl, ed. cit., tomo 11/1 (1955), páginas 103-236.

10. Si el radical R^2 contiene enlaces múltiples C-C indeseados, en especial en conjugación a grupos activados como por ejemplo el grupo formílico, ceto, sulfónico, nitro o bien carbalcoxi, pueden prepararse en estos enlaces múltiples C-C, según la presente invención, los grupos aminos en el radical R^2 asimismo mediante adición de componentes apropiado, por ejemplo de amoniaco, aminas primarias o secundarias, asimismo de naturaleza cíclica, como por ejemplo, piperidina, piperacina o etilamina.
15. Las condiciones detalladas, bajo las cuales se realiza estas reacciones, se describen en detalle en Hougen-Weyl, ed. cit., tomo 11/1 (1955), páginas 267-341.

20. Además se puede alcanzar un grupo $-N-R^3R^4$ en el radical R^2 , cuando se reduce un compuesto de la fórmula I, que contiene en el radical R^2 adicionalmente agrupaciones indeseadas, que son reducibles a radicales amino, alquilamino o dialquilamino, en especial $-CN$, $-NO_2$, $-NO$, $=N-OH$ o bien $-NHNH_2$. Para ello se utilizan los agentes de reducción empleados para tales reducciones, en especial amalgamas de sodio, sodio en alcohol, otros metales innobles,
- 25.



por ejemplo zinc, con ácidos, ditionito sódico o hidru-
ros de metal complejos. La realización de tales reducci-
nes se describe en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo
11/1, páginas 341-730.

5. g) Un grupo carboxi se introduce, según la in-
vención en el radical R^2 de un compuesto mediante oxida-
ción de sustituyentes indeseados, en especial grupos
formílicos y grupos hidroxí alcohólico primarios, o me-
diante hidrólisis de un grupo COOH alterado funcionalmen-
te o mediante otros métodos de síntesis conocidos que sin-
tetizan COOH.

10. Así es posible la introducción de un grupo car-
boxi en el radical R^2 mediante oxidación de sustituyentes
indeseados apropiados con el radical R^2 , partiendo de
15. compuesto eventualmente protegido en posición 3 y 4' del
anillo piridínico. Se pueden utilizar todos los agentes
de oxidación usuales. Las condiciones detalladas se des-
criben en Weygand-Hilgetag, ed. cit., páginas 405-407 y
en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 3 (1952) páginas 407-414.

20. Si el radical R^2 contiene ya un grupo carboxi
indeseado, alterado funcionalmente, puede ponerse en li-
bertad según la presente invención mediante utilización
de agentes saponificantes. Como derivados funcionales
pueden entrar en consideración en especial nitrilos, éste-
res, amidas, hidracidas, amidinas, haluros de ácidos y los
25.



ácidos hidroxámicos. La realización de estas transformaciones se describe en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 8 (1952), páginas 418-433.

5. Según el presente procedimiento, pueden introducirse por último grupos carboxi en la cadena lateral mediante síntesis de éster acetoacético y de ácido malónico, mediante transformación de acetonas, desdoblamiento de compuestos nitro, concatenación de carbono y reacciones de transposición, como se describe en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 8 (1952), páginas 433-462.

g) Grupos carboxi libres o también ya alterados funcionalmente en el radical R^2 de un compuesto I se pueden alterar funcionalmente, en caso deseado.

15. En especial grupos COOH libres o haluros de ácido carboxílico pueden transformarse en ésteres, amidas, anhídridos y otros derivados funcionales. Asimismo es posible la transformación de ésteres en amidas.

20. Para la esterificación de un grupo COOH libre en el radical R^2 de un compuesto I se utiliza los procedimientos conocidos en la literatura inclusive la esterificación con diazoalcanos o la reacción con alcoholatos alcalinos (síntesis de Williamson). El modo operatorio se describe en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 8 (1952), páginas 508-623.



Para la amidación o bien introducción de los otros N-derivados se sirve de derivados funcionales aptos para reacción del grupo carboxílico en el radical R^2 , en especial los ésteres anhídridos y haluros. Las condiciones, bajo las cuales puede trabajarse para obtención de tales N-derivados funcionales del grupo carboxi, se describen en detalle en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 8 (1952), páginas 653-706.

10. En caso de que en los productos, que se obtienen mediante las formas de realización b) - g) previamente descritas del procedimiento según la invención, estén todavía presentes grupos protegidos en los radicales hidroxilo R^5 y R^6 se desdoblan estos grupos protegidos a continuación en las fases de procedimiento principales b) a g). Para la puesta en libertad de estos grupos hidroxilo protegidos se trabaja según las condiciones descritas bajo la forma de realización a). Es aquí ventajoso disponer en dilución los agentes ácidos o bien alcalinos para el desdoblamiento de los grupos protegidos.
- 15.
20. Según la invención pueden además transformarse compuestos de la fórmula I, en los cuales R^2 significa S, en caso deseado, en los productos finales correspondientes, que contienen el radical $R^1 = \overset{0}{-S-}$, mediante tratamiento con agentes de oxidación, que se utilizan usualmente para la transformación de tioéteres en sulfóxidos.
- 25.



Como agentes de oxidación se utilizan sobre todo peróxido de hidrógeno, metaperyodato sódico, perácidos, como monoperácido ftálico o anhídrido crómico en ácidos, por ejemplo en ácido acético al 75%, o hipoclorito t-butílico.

5. La oxidación se realiza convenientemente bajo las condiciones siguientes:

- Los compuestos I, en los cuales R^1 significa S, se disuelven en ácido acético glacial y se dejan reposar durante 1 hora a 0° o también a temperatura ambiente con la dosis calculada de H_2O_2 al 30%. La oxidación de los compuestos I, en los cuales R^1 es S, se efectúa ventajosamente con peryodato sódico en una mezcla de agua/metanol y a temperatura ambiente. Para la oxidación con perácidos se utiliza ventajosamente temperaturas entre aproximadamente -20° y $+20^\circ$ y como disolvente acetona o cloroformo. Las condiciones bajo las cuales se puede trabajar en la oxidación con hipoclorito t-butílico, se describen en detalle en J. Org. Chem, tomo 32 (10), 3111 (1967).

20. Un producto final I obtenido según el procedimiento de la invención puede transformarse con un ácido en forma usual, en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos, que dan sales compatibles fisiológicamente. Así pueden utilizarse ácidos orgánicos e inor-
- 25.



- gánicos como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalin-monosulfónico y naftalin-disulfónico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico, o ácidos de fósforo, como ácido ortofosfórico, etc. Son aquí ventajosos los ácidos minerales, como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

- Según la invención, los compuestos de la fórmula I, que se prepararon según una de las formas de realización precedentemente descritas, en caso deseado, pueden transformarse en sus sales de amonio cuaternarias y/o sales de sulfonio terciarias. Esta reacción se realiza con los agentes de alquilación usuales (indicada a continuación como "N,S-dialquilación" o bien "N- o S-Monoalquilación"). La alquilación se realiza por ejemplo con haluros alquílicos, de preferencia con haluros alquílicos inferiores, en especial los yoduros, como yoduro metílico, yoduro etílico,



- yoduro propílico, yoduro alílico o también con yoduro bencílico y en ello se substituye por último un ion de haluro indeseado, por ejemplo J^- mediante un ion de haluro deseado, por ejemplo Cl^- o Br^- sobre un intercambiador de iones. Asimismo son apropiados para la reacción los ésteres de ácido sulfúrico o de ácido sulfónico.
- 5.

- La formación de sales de amonio cuaternarias o bien sales de sulfonio terciarias puede realizarse en presencia de un disolvente o eventualmente también sin disolvente. Disolventes en especial muy apropiados son los de constante dieléctrica elevada, como cloroformo, o compuestos nitro, como nitrobenceno o nitrometano o compuestos ciano, como acetonitrilo, o eventualmente alcohol bencílico.
- 10.

- Usualmente las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Eventualmente puede también trabajarse a temperaturas elevadas.
- 15.

- Los agentes de cuaternización de reacción rápida, por ejemplo los yoduros alquílicos, se adicionan convenientemente en proporción equimolar; los agentes de alquilación portadores de reacción, por ejemplo un cloruro alquílico, se utilizan ventajosamente en exceso.
- 20.

Eventualmente puede también alquilarse selectivamente. Por ejemplo es posible efectuar la N-alquilación



de los compuestos I con agentes de alquilación portadores de reacción.

5. En general, para la preparación de sales de amonio cuaternarias y/o sales de sulfonio terciarias de los compuestos I, los agentes de alquilación, que contienen un radical alquílico inferior, en especial un radical metílico.

10. Mediante reacción de un compuesto I, en el que R^1 es S y R^2 es CH_3 , con yoduro metílico, se obtiene por ejemplo yoduro 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridínico.

15. Además también puede ponerse en libertad un compuesto I a partir de una sal de amonio y/o sal de sulfonio correspondiente. Esta reacción se efectúa mediante adición de reactivos nucleófilos, en especial bases, en un disolvente inerte o bien mediante adición de un disolvente de reacción básica.

20. Como componentes reaccionales nucleófilos, en especial bases, pueden entrar en consideración; mercaptidas alquílicas, como mercaptidas sódica o potásica, que pueden estar substituidas eventualmente asimismo mediante un radical de hidrocarburo, por ejemplo mercaptida metílica, etílica o bencílica, sódica o potásica, tiosulfatos alquílicos, como tiosulfatos sódico o potásico, amoniaco o



aminas, en especial aminas alifáticas líquida a temperatura ambiente, como etilamina, propilamina o bencilamina o en especial también etanolamina. Eventualmente se puede trabajar en presencia de un disolvente inerte. Como

5. disolvente inerte puede entrar en consideración sobre todo los alcoholes, en especial alcoholes inferiores, como metanol, etanol, propanol, isopropanol o acetona o metilacetona.

10. La puesta en libertad de las bases I a partir de las sales de amonio cuaternarias o bien de las sales de sulfonio terciarias puede realizarse por ejemplo según las condiciones descritas en Houben-Weyl, ed. cit., tomo 11/1 (1957), páginas 966-991, y en Chemische Berichte, tomo 90, 395 y 403 (1957). Eventualmente puede también ponerse
15. en libertad en una sal de adición de ácido indeseada, un compuesto I mediante tratamiento con un compuesto alcalino, en especial un hidróxido alcalino, como hidróxido sódico o potásico o con una sal de reacción alcalina, como un carbonato alcalino, por ejemplo carbonato sódico o potásico, y a continuación se transforma de nuevo eventualmente
20. en otra sal de adición de ácido deseada.

Los compuestos I pueden utilizarse en mezcla con vehículos de medicamentos usuales, eventualmente junto con otras sustancias activas.



- Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselina, colestestina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica pueden utilizarse además tabletas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que eventualmente se esterilizan o se tratan con agentes auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o de reticulación o sales para influir la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 5.
- 10.
- 15.

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

Los ejemplos siguientes sirven para aclarar en detalle la invención.

EJEMPLO 1

11 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxime-



- til-3-mercaptometil-6-metil-piridina se adicionan a una solución de 6,2 gramos de KOH en 100 cc de metanol y se tratan con 7 gramos de yoduro metílico. Tras reposo durante la noche se concentra la solución, se trata con
5. agua y se extrae con acetato de etilo. La solución se se-
ca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora. El residuo
de 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-metiltiometil-6-metil-
piridina funde, tras recristalización en alcohol, a 135° .
Rendimiento 8,7 gramos. Clorhidrato punto de fusión 155°
10. (descomposición).

EJEMPLO 2

- En una solución de 1000 cc de agua y 250 cc de NaOH 2n se disuelven 110 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-mercaptometil-6-metil-piridina
15. y se adiciona a gotas bajo agitación y simultáneamente
63 gramos de sulfato dimetílico y 250 cc de NaOH 2n, de
forma que el valor del pH de la solución se encuentra
entre 7 y 7,5. La temperatura de la solución se halla en-
tre 20 y 25° . Tras 5 horas de agitación se succiona la 5-
20. hidroxi-4-hidroxi-metil-3-metiltiometil-6-metil-piridina
precipitada y tras secado en el desecador se trata HCl
alcohólico. El clorhidrato precipitado se succiona y re-
cristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión $154-155^\circ$
(descomposición).



EJEMPLO 3

- 20 gramos de éster metílico de ácido p-toluensulfónico se disuelven en 220 cc de metanol, que contiene 8 gramos de NaOH, se trata con 22 gramos de clorhidrato de
5. 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-mercaptometil-6-metil-piridina y se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución se concentra en vacío, se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La solución se seca sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido tras evaporación del
10. disolvente se trata con HCl alcohólico. El clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-metiltiometil-6-metil-piridina precipitado se succiona y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 154-155° (descomposición).

EJEMPLO 4

15. A una solución de mercaptida sódica en metanol (preparada mediante paso de CH_3SH en una solución de 2,3 gramos de sodio en 40 cc de metanol) se adiciona cuidadosamente una solución de 18,7 gramos de 3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroxi-metil-6-metil-piridina en 200 cc de metanol y a continuación se hierve a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora.
20. El NaCl precipitado se succiona, el filtrado se concentra, el residuo se trata con HCl alcohólico y el clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-metiltiometil-6-metil-piridina precipitado se succiona. Punto de fusión 153-154°



(descomposición).

EJEMPLO 5

Una solución de 0,5 gramos de sodio en 50 cc de isopropanol se trata con 2,3 gramos de dimetilaminoetilmercaptano y a continuación con 5 gramos de 3-bromometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina. Tras una hora de calentamiento a 60° se succiona el NaBr precipitado y en el filtrado se hace pasar HCl hasta reacción débilmente ácida. Tras adición de 5 cc de éter precipita el diclorhidrato de 3-dimetilaminoetil-tiometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina. La substancia se succiona y recristaliza en metanol/éter. Punto de fusión 200° (descomposición).

EJEMPLO 6

A una solución de 1,2 gramos de sodio en 100 cc de isopropanol se ceden 9,2 gramos de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercapto-metil-6-metil-piridina y 7 gramos de bromuro de n-butílico. Tras 1½ horas de ebullición a reflujo se succiona el NaBr precipitado y se hace pasar HCl en el filtrado. El clorhidrato de 3-n-butil-tiometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina precipitado se succiona a continuación y se disuelve y precipita en alcohol/éter. Punto de fusión 124°.



EJEMPLO 7

- Una solución de 35 gramos de cisteína. HCl.H₂O en 50 cc de agua se calienta a 40°. Simultáneamente se adicionan 37,5 gramos de 3-clorometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina en porciones y una solución de 22,4 gramos de KOH en 30 cc de agua. Con ello se eleva la temperatura a 68°. Después de 30 minutos, se enfría la mezcla reaccional y el precipitado separado se succiona.
5. Para la purificación se disuelve este precipitado en 80 cc de HCl 2n y se regula el valor de pH de la solución con NaOH 2n a 5,5. La S-[5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridil-(3)-metil]-cisteína precipitada durante la noche se succiona, se lava con agua y metanol y se seca en el desecador. Punto de fusión 230° (descomposición).
- 10.

15. EJEMPLO 8

- Una solución de 22 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptopetil-6-metil-piridina en 20 cc de agua se trata con 10 cc de solución de formaldehído al 35%. El clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-hidroximetil-tiometil-6-metil-piridina precipitado tras 12 horas de reposo, se succiona y recristaliza en metanol. Punto de fusión 157°.
- 20.



EJEMPLO 9

- 9,2 gramos de 5-hidroxi-4-hidroxiometil-6-metil-3-mercapto metil-piridina se disuelven en 50 cc de NaOH 1n y se trata en forma de porciones bajo sacudimiento con 5
5. gramos de cloruro del ácido dimetilcarbónico. La dimetilamida del ácido S-[5-hidroxi-4-hidroxiometil-6-metilpiridil-(3)-metil]-tiofórmico precipitado durante la noche se succiona y recristaliza en alcohol. Punto de fusión 188°.

EJEMPLO 10

10. Ester etílico del ácido S-[5-hidroxi-4-hidroxiometil-6-metilpiridil-(3)-metil]-tioacético se prepara análogamente al Ejemplo 6 mediante reacción de 5-hidroxi-4-hidroxiometil-3-mercaptometil-6-metil-piridina con éster etílico del ácido cloroacético. Punto de fusión 96° (alcohol),
15. clorhidrato punto de fusión 175° (alcohol/éter).

EJEMPLO 11

- 3-alilticmetil-5-hidroxi-4-hidroxiometil-6-metil-piridina se prepara análogamente al Ejemplo 1 mediante reacción de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxiometil-3-mercaptometil-6-metil-piridina con bromuro alílico.
20. Punto de fusión 111° (acetato de etilo/hexano); clorhidrato punto de fusión 136°.



EJEMPLO 12

5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-propargiltiometil-piridina se prepara análogamente al ejemplo 1 mediante reacción de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptopetil-6-metil-piridina con cloruro propargílico. Punto de fusión 140°. (acetato de etilo/hexano); clorhidrato punto de fusión 135°.

EJEMPLO 13

10. 1,4 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metiltiometil-6-metil-piridina se dejan reposar a temperatura ambiente durante 48 horas en 30 cc de ácido acético glacial con 0,8 cc de H₂O₂ al 30%. El disolvente se evapora en vacío y el clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metilsulfinilmetil-6-metil-piridina precipitado 15. recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 179°.

EJEMPLO 14

20. A una solución enfriada a 0° de 23,5 gramos de metaperiodato sódico en 200 cc de agua se adiciona 21 gramos de 3-etiltiometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metilpiridina en 50 cc de metanol. El precipitado separado se succiona y el filtrado se extrae con acetato de etilo. El disolvente se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora



en vacío. El residuo se trata con HCl alcohólico, el clorhidrato de 3-etilsulfinilmetil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina precipitado se succiona y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 143°.

5. EJEMPLO 15

6,6 gramos de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metiltio-
metil-6-metil-piridina se tratan en una mezcla de 50 cc
de tetrahidrofurano y 80 cc de acetona de -10 a -15° con
una solución enfriada a -15° de 6,1 gramos de monoperáci-
do ftálico en 180 cc de éter. Después de 24 horas se eva-
pora el disolvente. El residuo se extrae con cloroformo
y se filtra del ácido ftálico no disuelto. El residuo
obtenido tras evaporado del cloroformo se trata con HCl
alcohólico, el clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-
metil-sulfinilmetil-6-metil-piridina precipitado se succio-
na y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 178-179°

EJEMPLO 16

5 gramos de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metiltio-
metil-6-metil-piridina se calientan a 80° en 30 cc de ácido
acético al 75%; a continuación se adiciona a gotas una so-
lución de 2 gramos de CrO₃ en 6 cc de agua. La temperatu-
ra de la mezcla reaccional se mantiene durante 1 hora a 70-
80°. Luego se concentra en vacío, se trata con agua y se



5. extrae continuamente con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y el residuo se trata con HCl alcohólico. El clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metilsulfinilmetil-6-metil-piridina precipitado se succiona y recristaliza en alcohol/éter. Punto de fusión 179° .

EJEMPLO 17

10. Clorhidrato de 3-alilsulfinilmetil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina se prepara análogamente al ejemplo 13 mediante reacción de clorhidrato de 3-aliltiometil-5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-piridina con H_2O_2 al 30%. Punto de fusión 140° (descomposición) (Alcohol/éter).

EJEMPLO 18

15. Clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-propargilsulfinilmetil-piridina se prepara análogamente al ejemplo 13 mediante reacción de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-propargiltiometil-piridina con H_2O_2 al 30%. Punto de fusión 153° (descomposición) (metanol/éter).

20. EJEMPLO 19

9 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-



- mercaptometil-piridina se disuelven en un exceso de anhídrido acético, se añaden algunos cc de piridina exenta de agua y se deja reposar durante la noche al baño maría enfriado. El producto reaccional enfriado se trata con agua acidificada a pH de 2-3 y se calienta durante 30 minutos a 60-80°. La fase acuosa se extrae tras la refrigeración con éter en un extractor. La solución etérica seca se libera mediante afluencia de una dosis correspondiente de alcohol absoluto hirviente del disolvente. En la solución
5. alcohólica enfriada se hace pasar HCl, después de lo cual al reposar durante la noche se separa por cristalización el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-acetil-tiometilpiridina. Rendimiento: 85% del valor teórico. Punto de fusión: 160° tras recristalización en alcohol-éter
- 10.

15. EJEMPLO 20

- 9,24 gramos de isopropiliden-5'-tioridoxina se disuelven en un balón de fondo redondo en 200 cc de éter y se tratan con solución de diazometano etérica hasta que permanece el color amarillo. Después de una hora
20. se elimina el exceso de diazometano mediante adición a gotas de ácido clorhídrico diluido y luego se evapora el disolvente. El residuo se trata con 100 cc de ácido clorhídrico 0,01 N o ácido sulfúrico y otro ácido mineral y se calienta durante 30 minutos al baño de vapor. Tras el



- enfriado se extrae varias veces con acetato de etilo, se seca, se evapora el disolvente y se trata con alcohol seco saturado de HCl. Tras reposo durante la noche se separa por cristalización el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-
5. hidroximetil-5-metiltiometilpiridina. Rendimiento: 87 % del valor teórico. Punto de fusión 155°.

EJEMPLO 21

- A una solución de 2,0 gramos de clorhidrato de isopropiliden-5'-tio-piriloxina en 20 cc de cloroformo y 10
10. cc de piridina se adiciona a gotas una solución de 1,7 gramos de cloruro del ácido láurico en 5 cc de cloroformo. Tras permanencia en reposo durante la noche se lava en un embudo de decantación primero con agua, luego con HCl 0,5 N. La fase de cloroformo separada se seca y se concentra.
15. El residuo oleoso (2 gramos) se hierva a reflujo durante 10 minutos con 20 cc de agua, 40 cc de alcohol y 8 cc de HCl N y luego se libera en vacío del disolvente. El residuo cristaliza al agitar con éter isopropílico. Tras recristalizar en acetato de etilo/alcohol funde la 2-metil-3-hidroxi
20. -4-hidroximetil-5-lauriltiometilpiridina a 118-119°. Mediante desleído con HCl alcohólico se obtiene el clorhidrato de punto de fusión 125°.



EJEMPLO 22

5. 11 gramos de clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometil-piridina se adicionan a una solución de 6,2 gramos de hidróxido potásico en 150 cc de metanol y a continuación se tratan con 8,5 gramos de bromuro beta-metiltioetílico. La mezcla reaccional se calienta durante 2 horas al baño maría y se libera a fondo del disolvente. El residuo se extrae con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se secan sobre sulfato
10. sódico y luego se evapora. Tras el tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico se separa por cristalización al permanecer en reposo durante la noche, la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-metiltioetiltiometil)-piridina como clorhidrato.

15. EJEMPLO 23

20. A la solución bien agitada y enfriada con hielo de 18,5 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometilpiridina en la mezcla de 2,5 gramos de sodio y 200 cc de alcohol absoluto se adiciona a gotas en el transcurso de una hora la solución enfriada de 6,1 gramos de sulfuro etilénico en alcohol y a continuación se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El residuo se acidifica con ácido acético y se hace pasar ácido clorhídrico seco, después de lo cual al permanecer durante la noche en reposo



en armario frigorífico se separa por cristalización la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(tioetiltiometil)-piridina.

EJEMPLO 24

5. 60 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometil-piridina se introducen bajo agitación y refrigeración por hielo en forma de porciones en 180 cc de etilenimina, de forma que la temperatura no rebase + 10°. Tras finalizar la adición se agita todavía durante 2 horas bajo refrigeración.
- 10.

- El producto reaccional precipitado se succiona, se lava con éter (punto de fusión de la base 156-158°) y mediante suspensión en ácido clorhídrico alcohólico se separa por cristalización, el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-aminoetil-tiometil)-piridina, que tras recrystalizar en metanol/éter funde a 212° C.
- 15.

EJEMPLO 25

20. 22 gramos de clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometil-piridina se suspenden en 200 cc de etanol y se adiciona bajo agitación 12,4 gramos de hidróxido potásico. Se agita durante otra hora, se filtra y se trata el filtrado luego con 17 gramos de yoduro

34787



- isopropílico. Tras permanecer en reposo durante la noche se succiona del yoduro potásico precipitado, el filtrado se concentra el vacío y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(isopropiltiometil)-piridina bruto así obtenido, funde tras la recristalización en metanol/éter a 135-136°. Rendimiento: 21 gramos.
- 5.

EJEMPLO 26

- A una solución de 29 gramos de KOH en 300 cc
10. de metanol se adicionan 39,6 gramos de ácido ticacético. Bajo refrigeración por hielo se introduce luego en la solución 68 gramos de isopropiliden-5'-cloropiridoxina.HCl y a continuación se deja reposar durante la noche. El cloruro potásico precipitado se succiona sobre un filtro
15. de vidrio y el filtrado se concentra en vacío. Del residuo tratado con HCl alcohólico y éter cristalizan 70 gramos o 96% del valor teórico de la 3,4'-isopropiliden-5-acetiltiometilpiridoxina como clorhidrato de punto de fusión 180°.
20. Para el desdoblamiento de la agrupación de isopropilideno se trata el residuo de la evaporación al vacío con 300 cc de ácido sulfúrico 0,01 N y se calienta durante 30 minutos al baño de vapor. La solución enfriada se extrae con éter, la solución de la extracción se seca,



- se evapora, el residuo de la evaporación se trata con HCl
alcohólico y se deja reposar durante la noche en el arma-
rio frigorífico. Rendimiento 76 % de clorhidrato de 2-me-
til-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-acetiltiometilpiridina de
5. punto de fusión 160°.

EJEMPLO 27

- 8 gramos de N-óxido de 2-metil-3-hidroxi-4-hidro-
ximetil-5-metil-sulfinil-metilpiridina se disuelven en
ácido acético glacial; luego se incorpora bajo suave
10. calentamiento al baño maría 24 gramos de polvo de zinc.
Tras la extinción de la generación de hidrógeno se provee
al recipiente reaccional de un agitador magnético y se
agita bajo calentamiento a 100° durante otras 24 horas.
Tras el enfriado se filtra del polvo de zinc en exceso
15. y se evapora el ácido acético glacial. El residuo se ex-
trae varias veces con alcohol absoluto caliente. Tras el
enfriado se separa por cristalización por paso de ácido
clorhídrico seco, la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-
metiltiometilpiridina como clorhidrato. Punto de fusión
20. 155° (descomposición).

EJEMPLO 28

- 18, 1 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-(1-adaman-
tiloxicarbonil)-amino-5-tiometilpirina se disuelven



- en dioxano al 50%. A continuación se adiciona una dosis equivalente (5,11 gramos) de ácido pivalínico (ácido 2,2,2-trimetilacético), después de lo cual se dejan adicionar bajo agitación 10,35 gramos de carbodiimida dicitclohexílica, disuelta en 45 cc de dioxano al 50%. Después de 4 horas se filtra de la dicitclohexilurea precipitada y el disolvente se evapora en vacío a temperatura lo más baja posible. La 2-metil-3-hidroxi-4-(1-adamantiloxicarbonil)-amino-5-pivaliltiometilpiridina bruta que permanece como residuo se fija en ácido clorhídrico 2 N y luego se incorporan 11 gramos de nitrito sódico. Después de acabar el desarrollo de nitrógeno se agita todavía durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se extrae con acetato de etilo. La solución seca se libera del disolvente y el residuo se fija en ácido clorhídrico etanólico. Al permanecer en reposo en el armario frigorífico durante la noche se separa por cristalización el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-pivaliltiometilpiridina.

20. EJEMPLO 29

A una solución de 18,5 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometilpiridina en 4 gramos de etanol absoluto que contiene metilato sódico se adiciona a gotas cautelosamente, bajo agitación, en el término de 2 horas



10,1 gramos de éster metílico del ácido acrílico, de forma que se puede mantener eventualmente la temperatura en el recipiente reaccional a $50^{\circ} \text{C} \pm 5^{\circ} \text{C}$ mediante refrigeración exterior. Tras finalizar la adición se calienta bajo
5 agitación para completar la reacción durante 2 horas a 50°C . A continuación se enfría, se filtra, en caso necesario se evapora aproximadamente a un tercio del volumen primitivo y la solución se satura con ácido clorhídrico
10. La mezcla precipitada de cloruro sódico y clorhidrato del éster se lava hasta quedar exenta de cloruro sódico con la menos agua posible y recristalizada en ácido clorhídrico alcohólico. Así se obtiene el 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-carbometoxietiltiometil)-piridina.HCl puro.

15. EJEMPLO 30

8,7 gramos de acetato vinílico se tratan en forma de porciones bajo refrigeración con hielo con 18,5 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-tiometilpiridina, después de lo cual se deja reposar durante la noche.
20. La mezcla reaccional cristaliza al desleir con éter, se succiona, se lava con éter y recristaliza en metanol. La 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-(beta-acetoxi-etiltiometil)-piridina así obtenida funde a 224° .



EJEMPLO 31

2 gramos de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina se disuelven en 30 cc de acetoneitrilo. La solución se deja reposar durante 3 días con 1,5 gramos de yoduro metílico y luego se filtra de precipitaciones eventuales. El filtrado se concentra. Los cristales que precipitan al permanecer en reposo durante la noche en el armario frigorífico se succionan y se lavan con un poco de metanol frío. Tras la recristalización en metanol, el yoduro de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina obtenido funde a 165°. Rendimiento 0,8 gramos.

= . =



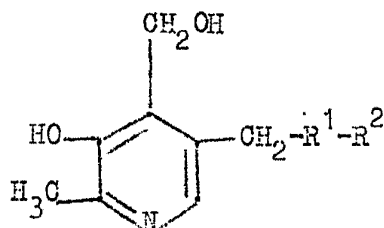
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propio invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes alemanas números 74.311 IVd/12 p del 8.6.67 y P 17 70 222.6. del 18.4.68.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina conteniendo azufre, de la fórmula I

10.



(I)

on la que

15.

R¹ significa -S- o $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-S-}$
 R² significa acilo inferior, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-CH-}$ con R³ y R⁴, alquilo inferior insaturado o un radical alquílico eventualmente substituido mediante halógeno, OH, alcoxi inferior, SH, alquiltio inferior, carboxi eventualmente alterado funcionalmente y/o $\overset{\text{R}^3}{\text{N}}\text{-}$ con R⁴, con la

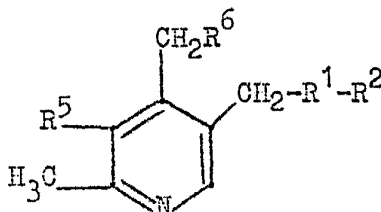


particularidad de que R^2 significa otros radicales como etilo, betacloroetilo o beta-hidroxi-etilo, en caso de que R^1 sea S, y en donde

5. R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan H o alquilo inferior o también pueden estar unidos conjuntamente a una cadena alquilénica de 5 o 6 miembros interrumpida eventualmente mediante O, N o S

y de sus sales, caracterizado, porque

10. a) en un producto de partida de la fórmula II



(II)

en donde

15. R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan un grupo OH libre o alterado funcionalmente y R^1 y R^2 tienen la significación indicada y en donde eventualmente se obtienen adicionalmente en el radical R^2 grupos OH y/o amino indeseados, alterados funcionalmente, con la particularidad de que por lo menos uno de
- 20.

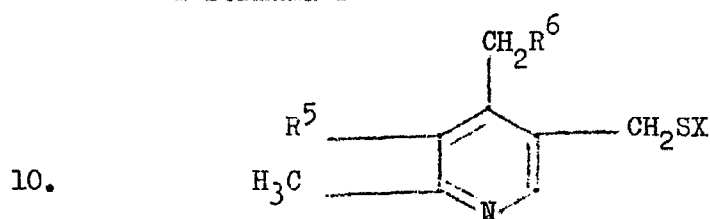


los radicales R^5 y R^6 es un grupo hidroxilo alterado funcionalmente,

o en sus sales se pone en libertad los grupos hidroxilo alterados funcionalmente y eventualmente los grupos ami-

5. no o porque

b) se hace reaccionar un derivado de 5-tiometilpiridina de la fórmula III

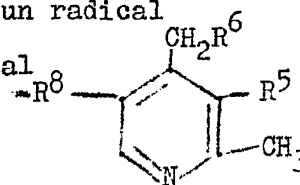


(III)

en donde

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan grupos OH eventualmente alterados funcionalmente y

15. X significa H o un cation de metal alcalino o alcalinotérreo o también un radical alquílico, arílico, o aralquílico indeseado eventualmente substituido o un radical acilico indeseado o el radical

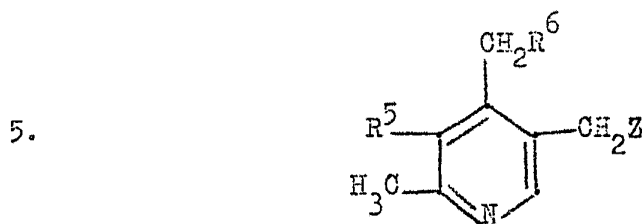


20. en donde R^8 es $-CH_2-$ o $-S-CH_2-$



o sus sales se hacen reaccionar con un agente de alquilación o bien de acilación o

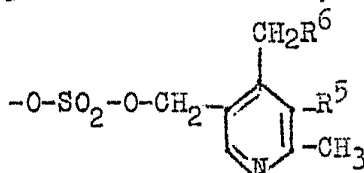
c) un derivado de piridina de la fórmula IV



(IV)

en donde

10. Z significa un radical de ácido sulfónico, en especial p-toluensulfoniloxi, halógeno, de preferencia Cl o Br, o el radical



15.

y
R⁵ y R⁶ tienen la significación indicada en la fórmula III

o sus sales se hace reaccionar con un compuesto mercapto de la fórmula V



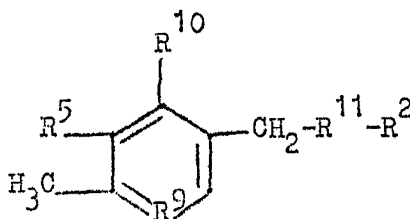
(V)

en donde

Y significa H o un catión de metal alcalino o alcalinoterreo y

5. R² tiene la significación indicada,

d) un derivado de piridina de la fórmula VI



10.

(VI)

en donde

R⁹ significa $\begin{matrix} // \\ N \\ // \end{matrix}$, o $\begin{matrix} // \\ NO \\ // \end{matrix}$ y

R¹⁰ significa $-CH_2R^6$ o un grupo formílico libre o alterado funcionalmente y

15. R¹¹ significa $-S-$, $\begin{matrix} O \\ || \\ -S- \end{matrix}$, o $\begin{matrix} O_2 \\ || \\ -S- \end{matrix}$, con la particularidad de que R⁹ siempre es $\begin{matrix} // \\ N=O \\ // \end{matrix}$, cuando R¹⁰ significa $-CH_2R^6$ y R¹¹ significa $-S-$ y porque

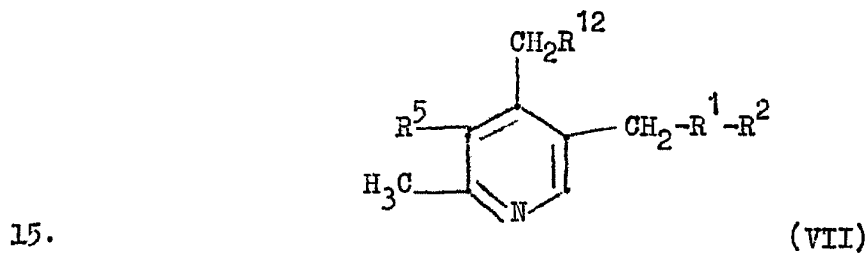
20. R¹⁰ es siempre un grupo formílico libre o alterado funcionalmente, cuando R⁹ es $\begin{matrix} // \\ N \\ // \end{matrix}$ y R¹¹ es $-S-$, y porque R¹¹ es siempre $\begin{matrix} O \\ || \\ -S- \end{matrix}$ o $\begin{matrix} O_2 \\ || \\ -S- \end{matrix}$ cuando R⁹ significa $\begin{matrix} // \\ N \\ // \end{matrix}$ y R¹⁰ significa $-CH_2R^6$,



y en donde

5. R^2 , R^5 y R^6 tienen la significación indicada en la fórmula I o bien III, en donde adicionalmente en el radical R^2 pueden hallarse asimismo substituyentes indeseados, que son desdoblable mediante reducción o bien son transformables en los substituyentes deseados indicados en la definición anterior para R^2 ,

10. o sus sales se trata con un agente de reducción o eventualmente un reactivo nucleofilo, de preferencia una base,
o
e) en un derivado de piridoxamina de la fórmula VII



en donde

- R^{12} significa un grupo amino eventualmente substituido mediante radicales acílicos o bien trifenilmetílicos, y
20. R^1 , R^2 y R^5 tienen la significación indicada en la fórmula I o bien III,



o sus sales se transforma el radical amino R^{12} mediante tratamiento con ácido nitroso en un grupo hidroxilo o eventualmente

5. f) un derivado de 5-tionetilpiridina de la fórmula III arriba indicada, en donde X significa H o un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, se adiciona a un alqueno o alquino eventualmente substituido mediante halógeno, OH, alcoxi inferior, SH, alquiltio inferior, carboxi eventualmente alterado funcionalmente y/o
10.
$$-N \begin{array}{l} \nearrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{array}$$
 o porque
15. g) en un compuesto de la fórmula I anterior o en sus sales, que contienen sin embargo en el radical R^2 substituyentes indeseados, en especial halógeno, CO, NO₂, NO y/o COOH y/o enlaces múltiples C-C indeseados o bien todavía no contiene substituyentes deseados, en especial NH₂, N(CH₃)₂, COOH, SH y/o enlaces múltiples C-C deseados, los substituyentes indeseados se desdoblan o bien se transforman en substituyentes deseados y/o se hidrogena enlaces múltiples C-C indeseados o se introduce los
20. substituyentes y/o enlaces múltiples C-C deseados, y porque los grupos protegidos todavía existentes eventualmente tras las formas de realización b) a g) del procedimiento en los radicales R^5 y R^6 se desdoblan bajo las condiciones de la fórmula de realización a) y eventual-



mente los compuestos así obtenidos de la fórmula I anterior, en donde R^1 es -S-, se oxidan para formar los compuestos correspondientes con el sustituyente $R^1 = \underset{O}{\text{S}}$ y/o eventualmente

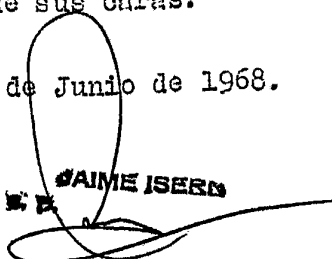
5. las bases libres obtenidas de la fórmula I anterior se transforman en sus sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternarias o bien sales de sulfonio terciarias o bien se ponen en libertad a partir de sus sales de adición de ácido o sales de amonio cuaternarias o bien sales de sulfonio.
- 10.

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

15. Según se describe en la presente memoria descriptiva, que consta de 90 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de Junio de 1968.

D.A.


JAIME ISERN
Firmado: JOSE RODRIGUEZ