



359459

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, nº 4

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS DE ACIDOS GRASOS CON VITAMINA B₆ O SUS DERIVADOS".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento encaminado a la obtención de ésteres terapéuticamente activos de ácidos grasos con vitamina B₆ o sus derivados.

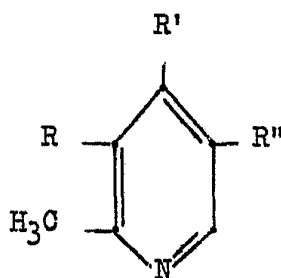
- En determinados casos resulta interesante el empleo de
5. la vitamina B₆ esterificada con un ácido graso para conseguir un compuesto con propiedades más lipófilas que las correspondientes al clorhidrato de piridoxol o al piridoxal. Este nuevo derivado de vitamina B₆ puede ver así incrementadas sus propiedades terapéuticas debido a modificarse la capacidad de absorción por las
 10. distintas vías, o bien posibilitando su empleo por vía tópica para el tratamiento de diversos tipos de dermatitis. Por otra parte, la esterificación puede efectuarse con un ácido graso de



propiedades terapéuticas "per se", tales como el ácido propiónico, undecilénico u otro.

Los compuestos terapéuticamente activos obtenidos por esterificación de la vitamina B₆ o sus derivados con un

5. ácido graso responden a la siguiente fórmula general:



10.

en la que R puede ser un grupo aciloxi o hidroxil, R' un grupo aldehído, acilaminometilo, aciloximetilo o hidroximetilo y R'' un grupo aciloximetilo o hidroximetilo.

15.

El método a seguir consiste en efectuar una reacción de acilación, ya sea del tipo Schotten-Baumann entre un compuesto del grupo de la vitamina B₆ y un agente acilante, como el cloruro de ácido, al anhídrido o un anhídrido mixto, todo ello en presencia de base, o bien empleando un derivado halogenado de la vitamina B₆ y una sal metálica del ácido.

20.

El resto ácido, puede ser el correspondiente a cualquier ácido de cadena larga, como el esteárico, láurico, palmítico, undecilénico, oleico, linoleico u otro. De acuerdo con la relación molar del agente acilante al sustrato vitamínico o el grado de halogenación de éste, según el caso, se obtienen selec-

25 .

tivamente mono, di y triésteres.

30.

Como base aceptora de ácido pueden emplearse numerosos compuestos, tales como alquilaminas, alquilanilinas, compuestos heterocíclicos, como piridina, picolinas, lutidinas, morfolina y demás, e incluso compuestos inorgánicos, como carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.



La acilación se ha aplicado con éxito al piridoxal, ¹⁹⁴⁸ piridoxol y piridoxamina y sus derivados halogenados que contienen cloro o bromo.

5. Para la mejor comprensión de la presente memoria descriptiva, a continuación se reseñan dos ejemplos prácticos de ejecución del procedimiento.

Ejemplo 1.

Se disuelven 11,6 gr. de dibromuro de piridoxilo (R=OH, R' = R'' = -CH₂ Br.) en 500 ml. de etanol absoluto. Se añaden agitando 30 gr. de undecilenato sódico y la mezcla se refluxe durante 1 hora. El producto de reacción se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad. El sólido resultante es diundecilenato de piridoxina, que se recristaliza en etanol.

15. Ejemplo 2.

Se dispersan 2,0 gr. de clorhidrato de piridoxol en 30 ml. de cloroformo y se añaden 2,4 ml. de piridina anhidra. Sobre esta dispersión enfriada a -5° se vierte lentamente y agitando, una disolución enfriada de 5,6 gr. de cloruro de undecenoilo en 20 ml. de cloroformo. La dispersión se deja agitando 4 horas, a temperatura ambiente. La solución obtenida se lava con ácido sulfúrico 0,5 N y con agua. La capa orgánica se neutraliza con potasa alcohólica y se lava nuevamente con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se recristaliza en alcohol-agua. Se obtienen 6,5 gr. de triun-
25. decilenato de piridoxol. Punto de fusión = 29-31°.

Debe indicarse que la invención no se limita evidentemente a estos casos particulares de metódica de obtención y purificación, sino que se entiende extendida a todas sus posibles
30. variantes en las cantidades relativas de productos, disolventes



empleados, temperaturas y tiempo de reacción, técnica de extracción y lavado y método de purificación (cromatografía, destilación, recristalización, fusión por zonas y demás).

N O T A

5.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

- 10 . 1ª.-Procedimiento para la obtención de ésteres terapéuticamente activos de ácidos grasos con vitamina B₆ o sus derivados, que se caracteriza esencialmente por el hecho de que para la obtención de los ésteres de dicha vitamina liposolubles se emplean piridoxina, piridoxol o piridoxamina o bien sus derivados halogenados, en forma de base libre o de sal.
15. 2ª.-Procedimiento para la obtención de ésteres terapéuticamente activos de ácidos grasos con vitamina B₆ o sus derivados, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que la vitamina B₆ o su derivado halogenado se dispersa o disuelve en un disolvente inerte, tal como cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano u otro y se hace reaccionar con
20. un agente acilante, como un cloruro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o sal metálica o simplemente el ácido libre.
25. 3ª.-Procedimiento para la obtención de ésteres terapéuticamente activos de ácidos grasos con vitamina B₆ o sus derivados, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de que la reacción de la vitamina B₆ se efectúa en presencia de una base o carbonato como aceptora del ácido liberado en dicha reacción, extrayéndose con ácido diluido las bases presentes que no han reaccionado y neutralizándose y extrayéndose en solución acuosa los ácidos formados, en tanto que el sol-
30. vente empleado se evapora y el producto resultante se purifica



por un método físico adecuado, tal como recristalización, cromatografía, destilación, fusión por zonas o similar.

4^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS DE ACIDOS GRASOS CON VITAMINA B₆ O SUS
5. DERIVADOS.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de cinco páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 23 Octubre de 1968

P. A.