



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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina o bien sus sales son activas farmacológicamente. Aumentan, como se ha mostrado en el ensayo con animales, en especial la resistencia frente a la carencia de oxígeno.

5.

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 metros. A continuación el electroencefalograma de los animales de ensayo registró por encima de tres revoluciones presentes en la calota. Tras aplicación intraperitoneal de 100 mg de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina en ensayo agudo o bien de 100 mg de la substan-

10.



cia activa cada vez, en 7 días consecutivos en ensayo crónico se repitió el esfuerzo de depresión y a continuación el registro del electroencefalograma.

Los animales tratados de esta forma con por ejemplo

5. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina 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 iguales dosis del disulfuro bis-
10. [2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] conocido, próximo químicamente y utilizable para la misma indicación no se obtiene tal acción inmediata.

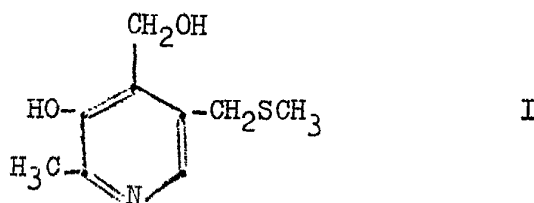
- Además, el compuesto según la invención se caracteriza en comparación al disulfuro bis-[2-metil-3-hidroxi-4-
15. hidroximetil-piridil-(5)-metílico] previamente conocido y arriba citado por su solubilidad al agua. Así por ejemplo, la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina según la invención es 10 veces más soluble al agua que el disulfuro previamente conocido; utilizado para comparación
20. en el ensayo arriba descrito.

- Dictámenes farmacológicos indican además que la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina o bien sus sales tienen acción de disminuir el nivel de lípidos, en especial disminuir el nivel de coles-
25. terina.



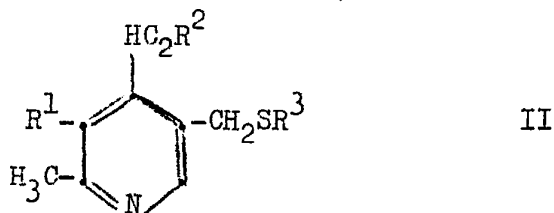
Ahora se ha encontrado, que estos compuestos según un procedimiento en especial ventajoso de metilación pueden obtenerse en buen rendimiento y con pureza elevada, en especial cuando se metila a una temperatura entre -80° y $+180^{\circ}\text{C}$.

5. El objeto de la presente invención es según ello, un procedimiento para la preparación de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina de la formula I



y de sus sales, que consiste en que se metila un producto de partida de la fórmula II

15.



en la que

20.

R^1 y R^2 significan grupos hidroxil libres o acilados,
y
 R^3 significa H, un catión de metal alcalino o de metal alcalinotérreo



o sus sales.

Según la presente invención pueden transformarse además los compuestos I obtenidos tras la metilación, en especial mediante tratamiento con un ácido, en sus sales o bien liberarse de las sales mediante tratamiento con una base.

Para la introducción del radical metílico se trata el compuesto de partida II con un agente de metilación, en especial un éster metílico apto para reacción, p con diazometano. La metilación se realiza ventajosamente a una temperatura -80° y $+180^{\circ}$ C, de preferencia de 0 a 30° C.

Como éster metílico apto para reacción es sobre todo apropiado un haluro metílico, como yoduro, bromuro o cloruro metílico, un éster de ácido metilsulfónico, en especial éster metílico del ácido p-toluensulfónico, o sulfato dimetílico.

Un producto de partida II apropiado es junto al [2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil(5)]-metil-mercaptano sobre todo una mercaptida correspondiente, en especial la mercaptida sódica. En tanto que los substituyentes R^1 o bien R^2 en el producto de partida II signifiquen acilo, estos radicales tienen de preferencia la significación de acilo inferior o de benzoilo, Aquí son ventajosos los radicales acéticos. Un producto de partida II es obtenible por ejemplo mediante reacción de los compuestos 5-halógeno-metil-piridínicos correspondientes con sulfhidrato alcali-



- no, tiurea o tiocarbonato potásico y eventualmente a continuación reacción con alcali. Eventualmente también se puede formar primero un compuesto de partida II en la mezcla reaccional en el procedimiento según la invención. Así puede obtenerse por ejemplo el compuesto II a partir de un compuesto correspondiente a la fórmula II, en el que sin embargo $-SR^3$ está substituido por un radical, que como es sabido en la realización del procedimiento según la invención, se convierte en medio alcalino en $-SH^3$, en especial $-SNa^{\oplus}$. En este caso se hace reaccionar este producto previo directamente con el agente de metilación. Luego se forma en la mezcla el producto de partida II, que se metila bajo las condiciones descritas a continuación:

- La metilación de los compuestos de partida II se realiza convenientemente mediante adición de los participantes reaccionales en un disolvente inerte, eventualmente bajo refrigeración. Por ejemplo se presenta una mercaptida II en solución acuosa o alcohólica y el agente de alquilación, por ejemplo un haluro metílico o el sulfato metílico se adiciona en dosis equivalentes en un ligero exceso. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente al dejar descansar durante un largo tiempo la mezcla reaccional. Eventualmente puede asimismo trabajarse a temperatura elevada, por ejemplo se puede realizar la alquilación bajo calentamiento de la mezcla por algunas horas a



baño de vapor.

Caso de que existan productos de partida II, en los que los radicales R^1 o bien R^2 signifiquen un grupo OH libre, se recomienda no utilizar en exceso el agente de metilación, con el fin de evitar O-metilación indeseada.

5.

Tras finalizar la reacción se neutraliza usualmente la mezcla. El producto final deseado precipita luego en general de la solución al enfriar o puede obtenerse mediante evaporación del disolvente.

10.

La mezcla puede neutralizarse tras finalizar la reacción. El producto final deseado precipita en general de la solución al enfriar o puede obtenerse mediante evaporación del disolvente.

15.

Además puede también metilarse por ejemplo un mercaptano II en agua o bien en un alcohol en presencia de un hidróxido alcalino o alcalinotérreo o de un alcoholato de metal alcalino, como metilato o etilato sódico, en donde se forma primero una mercaptida de la fórmula II (X = cation de metal alcalino o alcalinotérreo). Tras finalizar la

20.

reacción se elimina en la alquilación en alcohol el disolvente en forma conveniente mediante evaporación de la mezcla. A continuación puede eliminarse las sales obtenidas en la mezcla mediante tratamiento con agua y aislarse los compuestos formados del residuo mediante extracción con

25.

un disolvente orgánico apropiado, como acetato de etilo o



un hidrocarburo clorado, como cloroformo, cloruro metilénico, tricloroetileno, o éter, y evaporación del agente de extracción.

- En la utilización de diazometano como agente de metilación se parte ventajosamente de productos de partida II, en los que R^3 significa H. Estos productos de partida se metilan en S, por ejemplo en un disolvente inerte, como éter dietílico, dioxano, alcohol mediante adición de la dosis requerida de diazometano. Aquí se puede utilizar por ejemplo 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.
5.
10.

- Para la metilación pueden utilizarse en calidad de productos de partida, junto a los compuestos de base de la fórmula II arriba citada, asimismo sus sales, en especial las sales de adición de ácido correspondientes.
- 15.

- En general se desdobra un radical acílico contenido en el producto de partida, en los substituyentes R^1 y R^2 en la metilación realizada bajo condiciones alcalinas. Eventualmente se puede desdoblar uno de tales grupos acílicos, por ejemplo un grupo acetílico o benzoílico, asimismo posteriormente mediante tratamiento con agentes ácidos o alcalinos. Sin embargo, en general esto no se requiere.
20.
25.



- Un producto final I obtenido según el procedimiento de la invención puede, en caso deseado, transformarse en forma usual en una sal. Por ejemplo el compuesto I 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 tolerables fisiológicamente. Así pueden utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, 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 lactico, 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, ácido naftalin-mono-sulfónico y ácido naftalindisulfónico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico, o ácidos de fósforo, como ácido ortofosfórico, etc. Aquí son ventajosos los ácidos minerales, como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

- Además los compuestos I también pueden ponerse en libertad a partir de una sal correspondiente mediante adición de compuestos básicos.



7

Así puede ponerse en libertad a partir de una sal de adición de ácido indeseada, la base 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 éste se transforma eventualmente a continuación de nuevo en otra sal de adición de ácido indeseada.

- 5.

Los compuestos I o bien sus sales pueden utilizarse en mezcla con vehículos usuales para medicamentos, eventualmente junto con otras sustancias activas.

10.

Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas e inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentérica o entérica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselinas, 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.

15.

20.

25.

Las substancias obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención se aplican de preferencia en un dosi



ficación de 1 a 500, en especial a 10 a 500 mg por unidad de dosificación.

Los ejemplos siguientes se utilizan para aclarar en detalle la invención.

5.

EJEMPLO 1

- 55 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptometil-6-metil-piridina se tratan con 33 gramos de sulfato dimetílico. A continuación se adiciona lejía potásica diluida hasta que se alcanza un pH de 6,5. La mezcla se mantiene luego a una temperatura entre 10 y 15° C. Tras reposo durante la noche precipita en buen rendimiento la 5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-metiltiometil-piridina deseada. La base obtenida puede recristalizarse en forma usual y se transforma en sus sales de adición de ácido mediante adición de los ácidos correspondientes, por ejemplo en el p-toluensulfonato, el sulfato metílico, el citronato, el maleinato o el fumarato. Punto de fusión de la base:
10. 134,5° C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

- 22 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-mercaptometil-6-metil-piridina se adicionan a una
- 25.



- mezcla de 8 gramos de NaOH en 200 cc de isopropanol y se trata con 12 gramos de bromuro metílico bajo refrigeración. La temperatura de la mezcla se mantiene así a 0-5°C. Tras una hora de permanencia en reposo a 0°C. Se calienta a
5. temperatura ambiente y a continuación una vez más se deja reposar durante 24 horas. La solución se concentra, se trata con agua y se extrae con acetato etílico. A continuación la solución se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora. El residuo de 5-hidroxi-4-hidroximetil-3-metil-
10. tio-metil-6-metil-piridina funde, tras recristalización en alcohol, a 135°. Rendimiento 15,8 gramos. Clorhidrato punto de fusión 155° (descomposición).

EJEMPLO 3

- 15.
- 9 gramos de clorhidrato de 5-hidroxi-4-hidroxi-metil-3-mercaptometil-6-metil-piridina se calientan hasta ebullición con 10 gramos de éster metílico del ácido p-toluen-sulfónico. A continuación se adiciona 4 gramos de NaOH
20. en 100 cc de metanol en forma de porciones en el término de 1 hora. Tras adición de la lejía de sosa se calienta hasta ebullición durante otra hora. La elaboración se efectúa como se indica en el Ejemplo 2. Se obtiene en buen rendimiento la 5-hidroxi-4-hidroximetil-6-metil-3-
25. metiltiometil-piridina deseada, que recristaliza en alcohol.

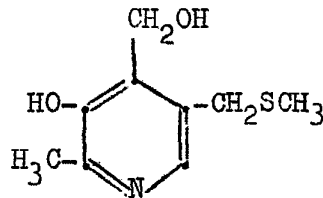


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones,

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de piridina, en especial 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina de la fórmula I

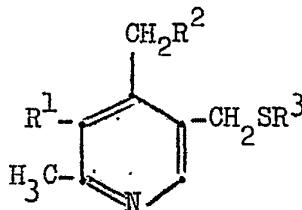
10.



I

y sus sales, caracterizado porque consiste en que se metila un producto de partida de la fórmula II

15.



II



en la que

R^1 y R^2 significan grupos hidroxilares libres o acilados
y

R^3 significa H, o un catión de metal alcali-
no o de metal alcalinotérreo,

5.

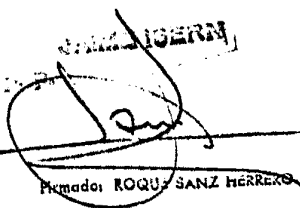
o una de sus sales.

2. Procedimiento para la preparación de un
nuevo derivado de piridina.

10. Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1968

p.a.


Firmado: ROQUE SANZ HERRERO