



360.818

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.

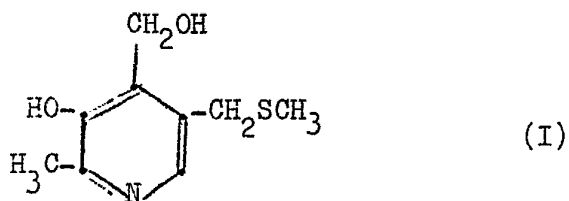
- Dictámenes farmacológicos indican además que la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina o bien sus sales tienen acción de disminuir el nivel de lípidos, en especial disminuir el nivel de coles-
25. terina.



Ahora se ha hallado que puede prepararse este compuesto en forma muy sencilla y en buen rendimiento sin grandes gastos a partir de los compuestos correspondientes, que contienen uno o ambos grupos hidroxilo en forma protegida.

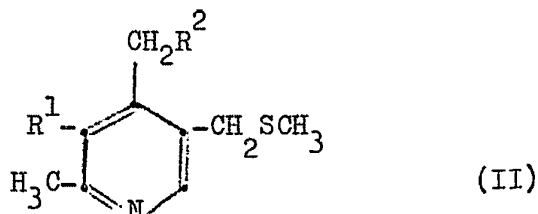
5. El objeto de la presente invención es por consiguiente un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de piridina de la fórmula I

10.



15.

y de su sales, que se caracteriza porque se trata un compuesto de partida correspondiente con grupos hidroxilo protegidos de la fórmula II



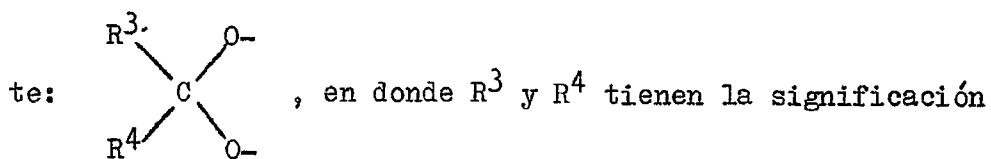
5. en la que
R¹ y R² significan un grupo hidroxilo libre o protegido, que se pone en libertad mediante hidrólisis, en donde por lo menos uno de los radicales R¹ y R² está presente en forma protegida,
10. con un agente hidrolizante.

Según la presente invención, los compuestos I obtenidos tras la hidrólisis, pueden transformarse en sus sales, en especial mediante tratamiento con un ácido,

15. o bien pueden liberarse a partir de las sales mediante tratamiento con una base.

En el producto de partida II, R¹ y R² significan por ejemplo aciloxi, de preferencia aciloxi inferior en especial acetoxi. Además, R¹ y R² pueden representar

20. juntas asimismo un radical de acetal de la fórmula siguiente:





siguiente: H o alquilo inferior (en especial CH_3 o C_2H_5) o eventualmente asimismo juntas $-(\text{CH}_2)_4-$ o $-(\text{CH}_2)_5-$ o C_6H_5 , H.

Los grupos protegidos en los radicales R^1 o bien R^2 del producto de partida II se escinden mediante

5. el tratamiento con un agente hidrolizante. Ventajosamente se pone en libertad los grupos OH de los radicales R^1 y/o R^2 mediante agentes ácidos. Así se utilizan por ejemplo agentes ácidos, cuando un radical alquilidénico debe escindirse de los substituyentes R^1 y R^2 . De un radical R^1 o R^2
10. puede ponerse en libertad OH, por ejemplo con ácidos minerales, en especial ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Además son apropiados para esta escisión asimismo otros agentes ácidos, por ejemplo ácido bromhídrico/ácido acético glacial, clorhidrato de piridina o ácidos Lewis, en especial BF_3 o AlCl_3 , en disolventes como éter o tetrahidrofurano. La escisión de los grupos acílicos se alcanza por ejemplo mediante acción durante $\frac{1}{2}$ hora de ácido clorhídrico a temperatura ambiente. Asimismo mediante tratamiento con agentes alcalinos, por ejemplo con un
20. hidróxido o carbonato alcalino, como hidróxido sódico o carbonato sódico pueden escindirse los grupos acílicos de los radicales R^1 o bien R^2 del producto de partida II.

Los compuestos de partida II son accesibles por ejemplo mediante metilación de un compuesto correspondiente

25. de la fórmula II, en donde sin embargo SH se encuentra en lugar de SOH_3



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 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, ácido naftalín-mono-sulfónico y ácido naftalín-disulfónico, 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.



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.

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

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.

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 de 10 a 500 mg por unidad de dosificación.

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

5.

EJEMPLO 1

En el compuesto utilizado en este Ejemplo como producto de partida, que corresponde a la fórmula II anterior en donde R^1 y R^2 significan juntas $(CH_3)_2C \begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$, se prepara como sigue: en un recipiente de 1 litro se disuelve 11,25 gramos (0,05 mol) de isopropiliden-5'-mercapto-piridoxina (compuesto que corresponde a la fórmula II anterior, en donde R^1 y R^2 significan juntas $(CH_3)_2C \begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$ y en donde SH se encuentra en lugar de SCH_3) en 50 cc de metanol y a continuación se destila mediante un refrigerador descendente, diazometano (preparado a partir de 21,4 gramos (0,1 mol) de sulfonamida N-metil-N-nitroso-p-toluénica) en esta solución. Tras reposo durante la noche se descompone el exceso de diazometano mediante algunas gotas de ácido acético y luego se destila la mezcla de la solución en vacío.

Un residuo así obtenido del producto de partida se trata con 150 cc de ácido fórmico al 50% y se calienta durante una hora a reflujo a 90°. El disolvente se destila en vacío a una temperatura por debajo de 40°. A continuación



- el residuo se transforma mediante el tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico y éter en el diclorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina. Tras recristalizar en ácido clorhídrico alcohólico/éter el producto funde a 155°C.
- 5.

EJEMPLO 2


- Una solución acuoso/metanólica de un producto de partida de la fórmula II anterior en donde R^1 y R^2 significan juntas $(CH_3)_2C \begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$, se sacude durante la noche con 2 gramos de un intercambiador de iones fuertemente ácido (forma H). A continuación se filtra el intercambiador de iones, se lava con metanol y lo filtrado se concentra. La 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina bruta que permanece se transforma con ácido bromhídrico en el bromhidrato (rendimiento cuantitativo).
- 10.
- 15.

- La solución citada, empleada del producto de partida se prepara como sigue: 2,25 gramos (0,01 mol) de isopropiliden-5'-mercaptopiridoxina (compuesto que corresponde a la fórmula II anterior, en donde R^1 y R^2 significan juntas $(CH_3)_2C \begin{matrix} \diagup O- \\ \diagdown O- \end{matrix}$ y en donde SCH_3 está substituída por SH) se disuelven en un recipiente sacudidor en una pequeña dosis de metanol y se trata con una solución etérica de diazometano hasta que se obtiene en forma permanente el
- 20.
- 25.



- color amarillo en la mezcla. Tras 4 horas de reposo se destruye el exceso de diazometano con ácido acético y el disolvente se destila. El residuo se trata con 100 cc de agua y adicionalmente con metanol hasta que se forma una
5. solución clara.

EJEMPLO 3

- Un producto de partida II obtenido a partir de
10. 5,625 gramos de isopropiliden-5'-mercapto-piridina (compuesto de la fórmula II anterior, en donde R¹ y R² significan juntas (CH₃)₂ ) mediante reacción con diazometano se trata con 100 cc de una solución 2 N de ácido sulfúrico en ácido acético. La mezcla se calienta durante una
15. hora a 90°. Luego se trata con 500 cc de agua y se destila 400 cc de la mezcla. A la solución concentrada se adiciona de nuevo 500 cc de agua, se hace alcalina con lejía de sosa 2 N y se extrae con un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo. Las fases del disolvente orgánico
20. lavadas se secan y concentran. El residuo anterior se trata con ácido clorhídrico alcohólico y éter, con lo que se obtiene el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina deseado. A partir de este clorhidrato puede precipitar mediante adición de
25. una base el compuesto piridínico libre y éste se transfor-



ma mediante tratamiento con otros ácidos en sales de adición de ácido correspondientes, por ejemplo con ácido cítrico, ácido p-toluensulfónico o ácido maleico en el citrato, sulfonato p-toluenico o bien malonato.

5.

EJEMPLO 4

En este ejemplo se utiliza como producto de partida 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-5-metiltiometil-piridina. El producto de partida se prepara como sigue:

10. 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-5-bromometil-piridina se transforma en forma usual en solución acuosa/alcohólica con sulfhidrato sódico en el compuesto 5-mercaptometílico correspondiente. 2,7 gramos (0,01 mol) de la 2-metil-3-

15. acetoxi-4-acetoximetil-5-mercaptometil-piridina obtenida se disuelve en 30 cc de metanol y se trata con solución etérica de diazometano hasta que permanece el color amarillo y disminuye el desarrollo de nitrógeno. Tras varias horas de permanencia en reposo se destruye el exceso de

20. diazometano con algunas gotas de ácido acético y la mezcla del disolvente se evapora, con lo que permanece la 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-5-metiltiometil-piridina.

El compuesto 5-metiltiometilico así obtenido se calienta durante 30 minutos al baño de vapor con 50 cc

25. de lejía de sosa 2 N. La mezcla enfriada se neutraliza con



- ácido clorhídrico 2 N, a continuación se evapora en vacío hasta sequedad y se trata varias veces con alcohol absoluto caliente. Los extractos alcohólicos reunidos se concentran. A continuación se hace pasar por el concentrado ácido clorhídrico seco. Se obtiene así el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-5-metiltiometil-piridina deseado (punto de fusión 155°C).

EJEMPLO 5

10. 13,46 gramos (0,05 mol) de 2-metil-3-acetoxi-4-acetoximetil-5-mercaptometil-piridina se suspenden en agua helada. A continuación se adiciona lejía de sosa 2 N hasta que se alcanza un valor de pH de 8-9. El valor de pH se mide con el electrodo de vidrio. A la mezcla se adiciona lentamente bajo buena agitación y a una temperatura por debajo de 10°C, 0,06 mol de sulfato dimetílico. El valor de pH de la mezcla se mantiene a 8-9 mediante adición a gotas simultáneamente de lejía de sosa 2 N. A continuación se agita durante 2 horas con mantenimiento de temperatura y valor de pH.
15. Para la escisión de los grupos protegidos se lleva la solución seguidamente a un valor de pH de 10-11, luego se calienta durante 30 a 60 minutos en baño de vapor y a continuación se deja reposar durante la noche en la cámara frigorífica. La 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-
- 20.
- 25.



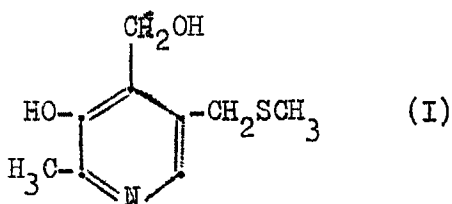
metil-5-metiltiometil-piridina obtenida se filtra, se lava, se seca y se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico. Tras recristalizar en alcohol/éter el producto final muestra un punto de fusión de 155°C.



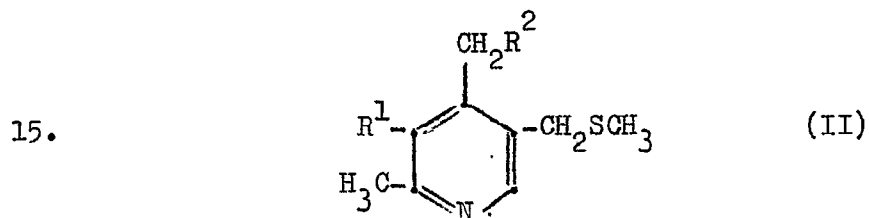
N O T A

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 de la fórmula I
- 5.



10. y de sus sales, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de partida con grupos hidroxil protegidos que corresponde a la fórmula II



15.



en donde

- R^1 y R^2 significan un grupo hidroxilo libre o protegido, que se pone en libertad mediante hidrólisis, en donde por lo menos uno de los radicales R^1 y R^2 se presenta en forma protegida,
5. o una de sus sales.

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

- Según se describe y reivindica en la presente
10. memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1968

p.a.

JAIMESERN,

P. P.

~~Jaime Sanz Hebrero~~