

P. 17 70 226.6
IV Teilanmeldung



3609181

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-

**POOR
QUALITY**



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

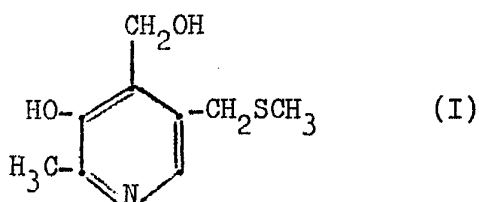
5. 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina muestran una clara mejora de la resistencia frente a la falta de oxígeno. Es en especial notable, que el efecto se produce en los ensayos inmediatamente, mientras que en un ensayo de comparación con iguales dosis del disulfuro bis-
10. [2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-piridil-(5)-metílico] 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.

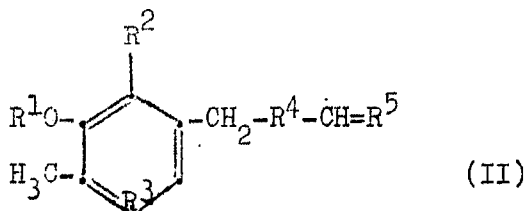
Estos compuestos se pueden preparar mediante hidrogenólisis según un procedimiento técnicamente sencillo de aplicar. El objeto de la presente invención es por consiguiente un procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de piridina de la fórmula I

5.



10.

y de sus sales, que consiste en que un compuesto de partida de la fórmula II



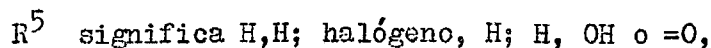
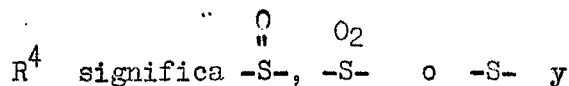
15.

en la que

R¹ significa hidrógeno o un radical escindible mediante hidrogenólisis o eventualmente también por un medio ácido o alcalino,

20.

R² significa hidroximetilo; hidroximetilo protegido, que se pone en libertad hidrogenolíticamente o eventualmente también por un medio ácido o alcalino; formilo protegido o libre; COOH o COO-alquilo



- 5. con la particularidad de que no es simultáneamente R¹ = H, R² = CH₂OH, R³ = N, R⁴ = S y R⁵ = H,H,

o sus sales se tratan con un agente de hidrogenólisis.

- 10. Además según el procedimiento de la presente invención, puede transformarse eventualmente la base libre obtenida de la fórmula I anterior mediante adición de ácidos en sus sales de adición de ácido o bien las sales de adición de ácido mediante adición de bases en las bases I libres.

- 15. En los productos de partida II pueden obtenerse radicales escindibles mediante hidrogenólisis (reducción) por ejemplo como radicales R¹, bencilo, trifenilmetilo, carbobenzoxi, p-nitrocarbobenzoxi, p-clorocarbobenzoxi, p-fenilazobenziloxicarbonilo y p-(p'-metoxifenilazo)
- 20. benciloxicarbonilo, acilo, en especial acilo inferior, como acetilo, o benzoilo u otros. En igual forma puede presentarse un grupo hidroximetílico R² en forma protegida. Además puede también obtenerse todavía un grupo formílico R² o bien -CH=R⁵(R⁵=O) en el producto de partida en forma
- 25. protegida, en especial en forma de un acetal, por ejemplo un dimetilacetal, dietilacetal, o dibencilacetal. En caso



de que R^2 sea COO alquilo, alquilo significa de preferencia alquilo inferior, como metilo o etilo. Asimismo, las sales de los compuestos II, por ejemplo sales de adición de ácido, como el clorhidrato, bromhidrato o sulfato

5. pueden utilizarse para el procedimiento según la presente invención, en calidad de productos de partida.

Los radicales R^1 a R^5 se transforman mediante hidrogenólisis en los radicales correspondientes del producto final de la fórmula I anterior. En especial es apropiada la hidrogenación catalítica para la escisión de

10. los radicales indeseados. Como catalizadores se utilizan los catalizadores de metal pesado o de metal noble usuales, por ejemplo paladio, óxido de platino, níquel Raney, platino, eventualmente sobre un soporte apropiado como
15. carbón finamente dividido.

También se pueden utilizar otros agentes de hidrogenólisis apropiados para la transformación de los productos de partida II en los productos finales I deseados.

Por ejemplo puede transformarse un producto de

20. la partida II, que contiene los radicales $R^1 = H$, $R^2 = CH_2OH$,
 $R^3 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$, $R^4 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ y $R^5 = H, H$ mediante tratamiento con zinc/ácido clorhídrico diluido o hierro/ácido acético diluido o tricloruro o tribromuro de fósforo en el compuesto de la fórmula I anterior, que no contiene más en la forma oxidada al
25. nitrógeno de la piridina o bien al azufre. Por ejemplo la re-



- ducción transcurre muy completamente mediante el calentamiento con sulfuro de amonio o calentamiento con tricloruro de fósforo, por ejemplo en cloroformo, o mediante tratamiento con polvo de hierro en ácido acético caliente o con un
5. trialquilborano inferior, por ejemplo trietilborano o tri-n-butilborano o trifenilfosfina o NaBH_4 . Asimismo es apropiada una reducción catalítica con los catalizadores usuales, por ejemplo paladio-carbono al 5% o níquel Raney en disolventes apropiados, como etanol o anhídrido acético
10. para la transformación de un producto de partida de la fórmula II, que contiene los substituyentes $\text{R}^3 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$ o bien $\text{R}^4 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{O}_2 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$, en un producto final I, que no contiene más el nitrógeno de la piridina y el azufre en la forma oxidada. Esta reducción se realiza bajo las condiciones usuales.
15. Por ejemplo puede trabajarse bajo las condiciones indicadas en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, Tomo 11/2, página 200 y siguientes, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Un compuesto de partida II, en el que R^5 significa:
20. H, halógeno, en especial H, Br o H, Cl, puede transformarse según el procedimiento de acuerdo con la invención en el compuesto I correspondiente mediante zinc/ácido clorhídrico diluido en solución alcohólica o sodio en alcohol o amalgama de sodio/agua o con hidruros metálicos
25. complejos, en especial hidruro de litio y aluminio o

- hidruro de sodio y boro, o mediante hidrogenación catalítica. Como catalizadores son apropiados por ejemplo paladio/carbonato cálcico o paladio/carbono. Las condiciones más detalladas para tal reducción se describen por ejemplo en F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch chemischen Laboratorium, F. Enke-Verlag, Stuttgart (1965), páginas 158-161. Asimismo un radical $R^5 = H, OH$ en un compuesto de partida II puede transformarse mediante hidrogenólisis, por ejemplo catalíticamente o con zinc/ácido acético/ácido clorhídrico diluido en el radical deseado H,H. Además puede transformarse asimismo un sustituyente $R^5 = O$ en un producto de partida II mediante hidrogenólisis usual en el radical deseado H,H. Por ejemplo esto es posible con hidrogenación catalítica o con sodio en alcohol absoluto o con polvo de zinc en solución ácida o alcalina o con hidruros metálicos complejos, en especial con hidruro de litio y aluminio en presencia de cloruro aluminico. Las condiciones, bajo las cuales puede realizarse tal reducción, se describen por ejemplo en Weygand-Hilgetag, Organisch-chemische Experimentierkunst, 3ª edición, ediciones Barth, Leipzig, (1964), página 176.
- Asimismo un grupo formílico en posición 4 en el producto de partida II puede transformarse, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en el grupo hidroximetílico deseado del producto final I. Además puede reducir-
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- se asimismo un grupo formílico alterado funcionalmente en posición 4 del producto de partida II de esta forma para constituir un grupo hidroximetílico. En especial puede entrar en consideración un producto de partida II,
5. en el que el radical formílico R^2 está protegido en forma del grupo (benciloxi) $_2$ CH-. Un radical $R^2 = \text{COOH}$ en el producto de partida II puede transformarse por ejemplo mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y boro/cloruro aluminico y un radical
10. $R^2 = \text{COO}$ -alquilo asimismo mediante tratamiento con hidruro de sodio y boro/hidruro de aluminio en el grupo hidroximetílico.

- Se pueden poner en libertad muy fácilmente, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, el grupo hidroxil
15. en posición 3 o bien el grupo hidroximetílico en posición 4 de los radicales correspondientes R^1 o bien R^2 del producto de partida II, en donde estos grupos están protegidos, por ejemplo mediante benzilo o carbobenzoxi o trifenilmetilo. En caso de que se hidrogene bajo condiciones
20. ácidas o alcalinas, pueden escindirse en el compuesto de partida eventualmente asimismo grupos protegidos escindibles hidrolizantes en posición 3 o bien 4'. Sin embargo en general los grupos protegidos en estas posiciones de los productos de
25. partida II escinden por ejemplo grupos acílicos en la reducción, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio.



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

5. 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.

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

15. 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.

20.

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

25.



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

- 2,13 gramos (0,01 mol) de N-óxido de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina y 400 mg de hidruro de sodio y boro se disuelven en 50 cc de éter dimetílico de dietilenglicol. A esta solución se
10. adiciona lentamente 150 mg de cloruro de aluminio, disuelto en 20 cc de éter dimetílico de dietilenglicol, de forma que la temperatura de la mezcla no rebase 50-60°. Para completar la reacción se agita a continuación durante la noche. La preparación se vierte luego en una mezcla de
15. 250 gramos de hielo y 25 cc de ácido clorhídrico concentrado, con lo que se descompone el compuesto complejo formado y el reactivo en exceso. Después que se ha fundido el hielo en la mezcla, se hace alcalina mediante adición de lejía de sosa semiconcentrada y la 2-metil-3-hidroxi-4-hidroxi-
20. metil-5-metiltiometil-piridina precipitada se filtra. La base obtenida se lava y se transforma en el clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico alcohólico/éter.



EJEMPLO 2

- 15,31 gramos (0,05 mol) de 2-metil-3-hidroxi-4-metoxicarbonil-5-bromometiltiometilpiridina se disuelven en 200 cc de una mezcla de éter dimetílico de dietilenglicol/tetrahidrofurano (1:1) y se adiciona a gotas a una mezcla de 4 gramos (0,11 mol) de LiAlH_4 , que se encuentra en 200 cc de la misma mezcla de disolvente en un matraz de tres cuellos, de 1 litro de capacidad con agitador, refrigerador por reflujo y embudo cuentagotas. La temperatura de la mezcla reaccional se mantiene por debajo de 60-70°. Después que el compuesto a reducir se ha adicionado a gotas y se ha extinguido la reacción exotérmica, se agita durante la noche. El exceso de hidruro se destruye mediante adición a gotas de éster etílico del ácido acético y el disolvente se destila en vacío a una temperatura que no rebase 60°. El residuo se transforma con ácido clorhídrico alcohólico y éter en el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina, punto de fusión 155°.



EJEMPLO 3

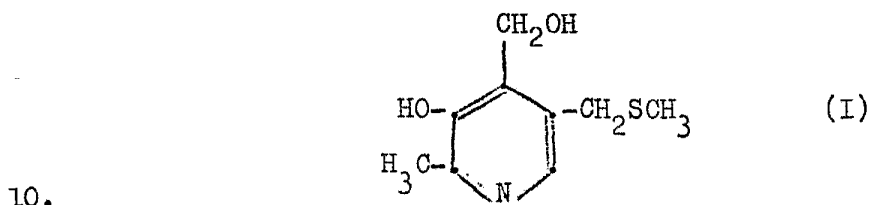
- 5 gramos de 2-metil-4-benciloxi-4-benciloximetil-5-metiltiometil-piridina se disuelven en 50 cc de metanol. A continuación se adiciona 500 mg de paladio-carbono (5%) y se hidrazona en un recipiente agitado en una atmósfera de hidrógeno hasta que se detiene la fijación de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración. Lo filtrado se evapora bajo presión variada y el residuo se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico y éter.
10. El clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-metiltiometil-piridina obtenido tiene un punto de fusión de 155°.



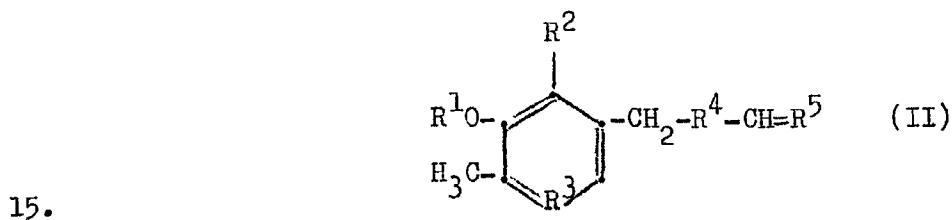
N O T A

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

5. 1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de piridina de la fórmula I



y de sus sales, que consiste en que un compuesto de partida de la fórmula II



en la que

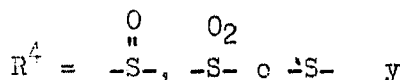
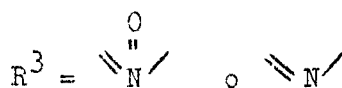
R^1 significa H o un radical desdoblable hidrogeno-
líticamente o eventualmente también por un me-



ácido o alcalino,

R² significa hidroximetilo; hidroximetilo protegido, que se libera hidrogenolíticamente o eventualmente también por un medio ácido o alcalino; formilo libre o protegido; COOH o -COO-alquilo

5.



10.

R⁵ = H,H; halógeno, H; H,OH o =O, con la particularidad de que no son simultáneamente R¹ = H
R² = CH₂OH, R³ = $\begin{array}{c} \diagdown N / \end{array}$, R⁴ = -S- y R⁵ = H,H

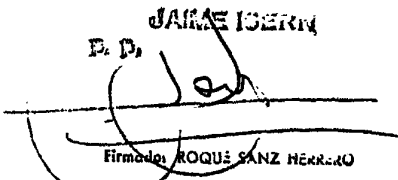
o sus sales se tratan con un agente de hidrogenólisis.

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

Según se describe y reivindica en la presente 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.

JUAN IGERN
E. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERRERO