



Int. Cl. C07D/A61K

412609

PATENTE 412609

DE

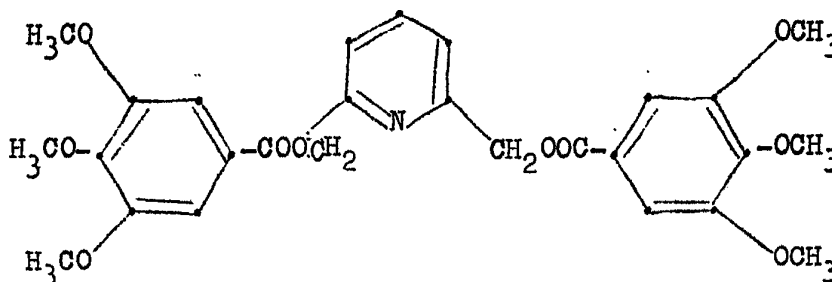
INVENCIÓN

para "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE BIS(3,4,5-TRIMETOXI-BENZOATO) DE PIRIDIN-2,6-DIMETANOL", a favor de la firma española INSTITUTO INTERNACIONAL TERAPEUTICO, S.A. INSTINTER-SA, domiciliado en BARCELONA, Provenza 385-387.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de bis(3,4,5-trimetoxibenzoato) de piridin-2,6-dimetanol, de la fórmula



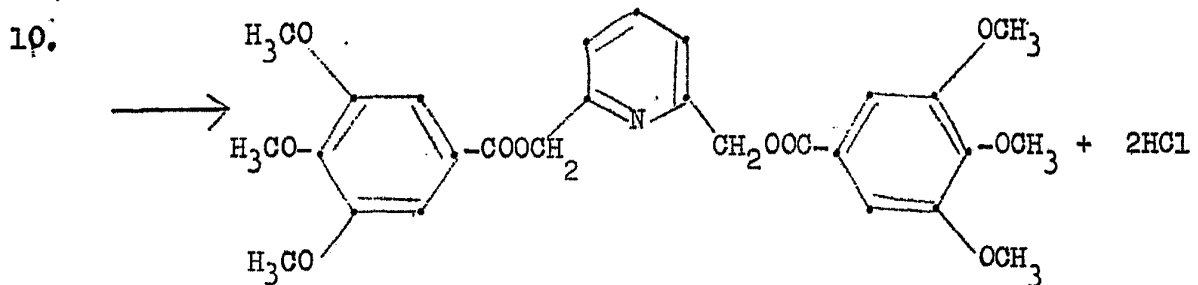
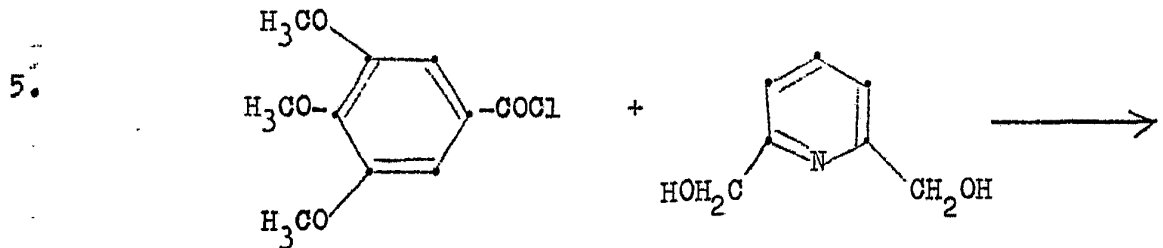
44876

= 2 =

412609



Dicha obtención se lleva a cabo haciendo reaccionar piridin-2,6-dimetanol con cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, según el siguiente esquema:



15. La materia prima cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, procede de la reacción entre el ácido correspondiente y un exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido resultante puede ser utilizado directamente crudo, sin precisar su purificación por destilación.

20. Para cada mol de piridin-2,6-dimetanol se utilizan en la reacción preparativa 3 moles de cloruro del 3,4,5-trimetoxibenzoico. Esta reacción puede verificarse en distintos disolventes inertes y en presencia de una amina terciaria, como por ejemplo trietilamina, piridina, tri-n-butilamina, etc., que absorben el clorhídrico formado durante la reacción.

25. Se obtienen muy buenos resultados utilizando piridina, que

412609



actúa simultáneamente como disolvente y absorbente del clorhídrico, en una proporción oscilante entre 9 y 10,8 litros por Kg. de piridin-2,6-dimetanol.

5. En su realización, la reacción se conduce preferentemente uniendo la solución del piridin-2,6-dimetanol con el cloruro de ácido a la temperatura ambiente, para a continuación calentar la masa a una temperatura en el baño de calefacción de unos 80°C, durante el tiempo necesario para completar la reacción, normalmente comprendido entre 2 y 3 horas.

10. Una vez se ha completado la reacción, se adiciona agua, se filtra la masa de reacción y se recoge en el filtro el producto crudo que se recristaliza. De este modo los rendimientos operatorios oscilan entre 60 y 68%.

15. Para la obtención de un éster de buena calidad es importante efectuar un lavado con agua sobre el producto crudo de la reacción, con objeto de eliminar las impurezas coloreadas que lo suelen acompañar y que luego resultan difícilmente separables por recristalización, incluso utilizando carbón activo.

20. La recristalización final del producto crudo se lleva a cabo en distintos tipos de disolventes, preferentemente se utilizan en esta operación metanol, etanol e isopropanol, teniendo presente que la solubilidad del producto en caliente aumenta desde el metanol al isopropanol.

25. La estructura del bis éster, obtenido según la presente invención, ha sido confirmada por el examen de sus espectros de resonancia magnética nuclear y el de infrarrojos.

El éster 3,4,5-trimetoxibenzoato de piridina-2,6-dimetanol presenta interesantes propiedades cardiovascula-

44575



res de aplicación terapéutica.

Con objeto de facilitar la explicación, los siguientes ejemplos comprenden formas de realización, únicamente con carácter ilustrativo y no limitativo de la invención.

5.

Ejemplo 1

En un reactor se introducen 15 kg (70,7 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y 65 litros de benceno y, a continuación, 27,4 litros de cloruro de tionilo. Se calienta la masa durante 5 horas a 65 - 70°C. Se destila el benceno y cloruro de tionilo excedente a vacío. El residuo se mantiene a vacío durante 1 hora a 120-123°C, quedando un sólido cristalino duro.

10.

Al residuo obtenido se adiciona una solución constituida por 3,24 kg. (23,3 moles) de piridin-2,6-dimetanol en 35 litros de piridina absoluta y se calienta la masa durante 2,5 horas a 80°C. La masa de reacción adquiere una coloración marrón. Se deja enfriar y se cristaliza el clorhidrato de piridina formado. A continuación se vierte la masa procedente de la reacción sobre agua, filtrando el precipita

15.

do formado que se lava repetidas veces con agua para, finalmente, disolverlo en 400 litros de metanol y filtrar la solución con carbón activo. Del filtrado se destilan 50 litros de metanol a presión normal y se deja cristalizar. Se obtienen 8,35 kg. (15,8 moles) de piridin-2,6-dimetanol trimetoxibenzoato, que representa un rendimiento del 68%.

20.

25.

El producto es un sólido cristalino blanco, que funde a 119-126°C. Recristalizado sobre metanol se obtiene un producto que funde a 126-127°C y cuyo análisis elemen-



412609

tal es:

C = 61,24 % ; H = 5,46 % ; N = 2,82 %

mientras el calculado para la fórmula $C_{27}H_{29}NO_{10}$, es:

C = 61,47 % ; H = 5,54 % ; N = 2,65 %.

5. Espectro infrarrojo: La estructura del éster está confirmada por una absorción C=O a 1720 cm^{-1} y fuerte absorción de C-O-C. La banda a 760 cm^{-1} se atribuye a los 3 hidrógenos del anillo de piridina.

Resonancia magnética nuclear: ($CDCl_3$, TMS):

10. 3,94 τ singlete $-OCH_3$; 5,52 τ singlete $-OCH_2$; 8,00 - 7,27 τ multiplete protones aromáticos.

Ejemplo 2

15. En un reactor se introducen 15 kg. (70,7 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y 65 litros de benceno y, a continuación, 27,4 litros de cloruro de tionilo. Se calienta la masa durante 5 horas a $65-70^\circ\text{C}$. Se evapora el benceno y cloruro de tionilo excedente a vacío. El residuo se sigue calentando a vacío durante 1 hora a $120-123^\circ\text{C}$, quedando un sólido cristalino duro.

20. El residuo obtenido se disuelve en 60 litros de benceno y se le adicionan 3,24 Kg. (23,3 moles) de piridin-2,6-dimetanol y 8 litros de piridina. Se calienta la masa durante 5 horas a reflujo. Seguidamente se eliminan los disolventes por destilación a vacío y el residuo se vierte sobre agua, filtrando el precipitado obtenido y lavándolo repetidas veces con agua, para, posteriormente disolverlo en 400 litros de metanol y filtrarlo con carbón activo.

25.

412609

= 6 =



412609

Del filtrado se destilan 50 litros de metanol a presión normal y se deja cristalizar. Se obtienen así 8,98 Kg (17 moles) de piridin-2,6-dimetanol trimetoxibenzoato, que representa un rendimiento del 73%. Rocrystalizado de metanol se obtiene un producto que funde a 126-127°C, cuyo análisis elemental arroja:

$$C = 61,24 \% ; H = 5,46 \% ; N = 2,82 \%$$

frente al calculado para la fórmula $C_{27}H_{29}NO_{10}$:

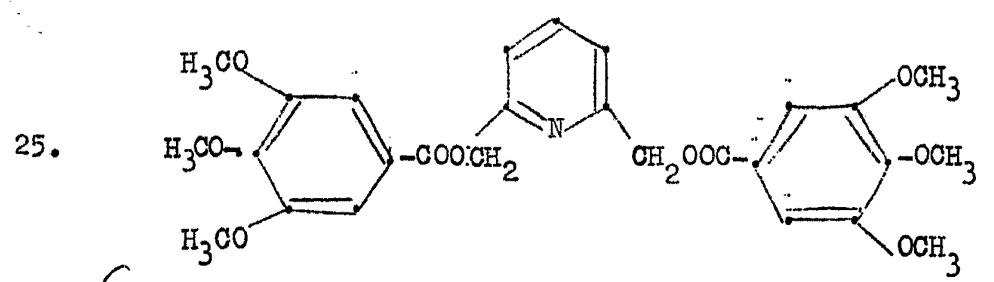
$$C = 61,47 \% ; H = 5,54 \% ; N = 2,65 \%$$

10. La invención, dentro de su esencialidad, se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la expuesta en la descripción a título de ejemplo y a las cuales alcanzará las mismas ventajas que se solicitan para las comprendidas en la siguiente nota reivindicatoria.

REIVINDICACIONES

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

20. 1.- Procedimiento para la obtención de bis(3,4,5-trimetoxibenzoato) de piridin-2,6-dimetanol, de fórmula

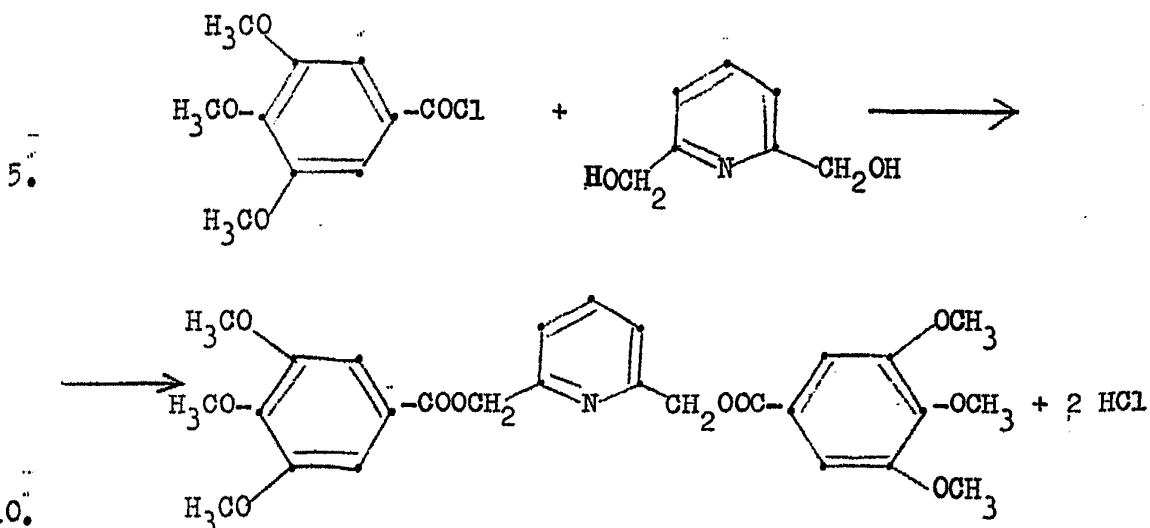


MCE

412609



caracterizado por hacerse reaccionar cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo con piridin-2,6-dimetanol, según el esquema



15.

conduciéndose la reacción en un medio disolvente orgánico inerte y en presencia de una amina terciaria como agente aceptor del ácido clorhídrico desprendido en la reacción, separando el producto crudo por adición de la masa reaccional sobre agua y recristalizando sobre disolventes acuomixcibles.

20.

2. Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque como aminas terciarias, aceptoras del ácido formado en la reacción, se eligen preferentemente trietilamina, piridina o tri-n-butilamina.

25.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una modalidad preferente de la invención se elige piridina como disolvente orgánico de la masa reaccional, constituyendo simultáneamente el agente aceptor del ácido formado en la reacción.

ME

44576

412609



4. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se conduce, en forma preferente, comenzando a la temperatura ambiente y elevando posteriormente la temperatura hasta los 80°C, en que se mantiene durante un periodo de tiempo oscilante entre 2 y 3 horas; y porque la recristalización final del producto obtenido se realiza preferentemente sobre metanol, etanol o isopropanol.

5. Procedimiento para la obtención de bis (3,4,5-trimetoxibenzoato) de piridin-2,6-dimetanol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Marzo de 1973

P. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: ENRIQUE PRIETO

mfe