

417091

Fe. 3-7-75



Int. Cl.:	007D	P. - 54.835
		PC cas 44A

MEMORIA DESCRIPTIVA

417091

para solicitar ler. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

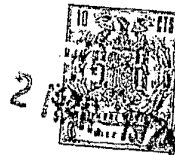
sociedad anónima francesa

establecida en 16 rue Kléber, 92130 Issy-les-Moulineaux,  
Francia.

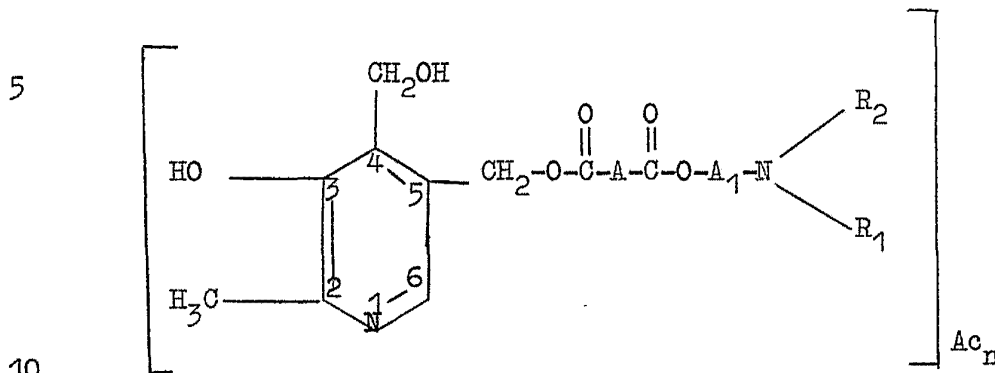
por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 387.410, concedida el 8 de Marzo de 1973, por:  
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS SALES DE MG-  
NOESTERES DE PIRIDOXINA"  
(Clase Internacional 007d)

12.7.73  
C.M.H.

417091



La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de monoésteres de piridoxina de la fórmula general:

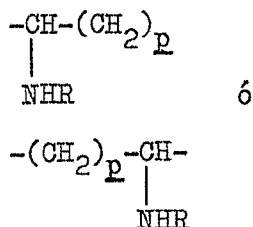


en la cual:

- A y A<sub>1</sub> representan, cada uno:

un radical alcohilo o alcohileno hasta C<sub>16</sub>, ó  
un resto amino-alcohilo de la fórmula

15



20

en la cual:

- R es un átomo de hidrógeno o un grupo CH<sub>3</sub>CO,  
- siendo p 1 ó 2,

25

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un radical alcohilo de has

20-2-74.

417091



ta cinco átomos de carbono, siendo dichos radicales distin  
tos o formando un resto heterocíclico con el átomo de ni-  
trógeno,

- Ac es un ácido farmacéuticamente aceptable,

5

- n es un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3.

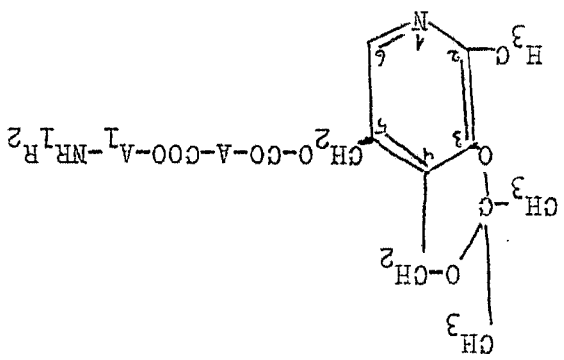
El solicitante ha modificado el procedimiento des  
crito en su patente principal con objeto de aumentar sustan-  
cialmente el rendimiento que alcanza 70-90%, y mejorar la  
síntesis empleando las mismas materias primas que en la pa-  
10 tente principal pero reemplazando un disolvente por otro más  
adecuado y permitiendo reducir el número de etapas de la reac-  
ción. Además, la rotura del puente de isopropilideno en la  
última etapa se consigue más fácilmente por simple calenta-  
miento moderado de la sal del derivado de isopropilideno de  
15 la etapa 3.

a) Etapa 1 :

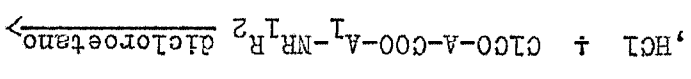
El bloqueo de las funciones alcohol situadas en  
las posiciones 3 y 4 de la piridoxina se obtiene en las mis  
mas condiciones que se describen en la patente principal; la  
20 única diferencia es que el compuesto obtenido en forma de  
clorhidrato no se neutraliza sino que se utiliza como tal;  
el esquema de la reacción es:

25

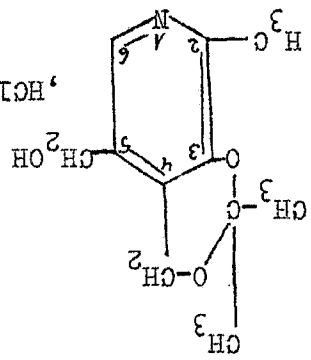
(II)



20



15

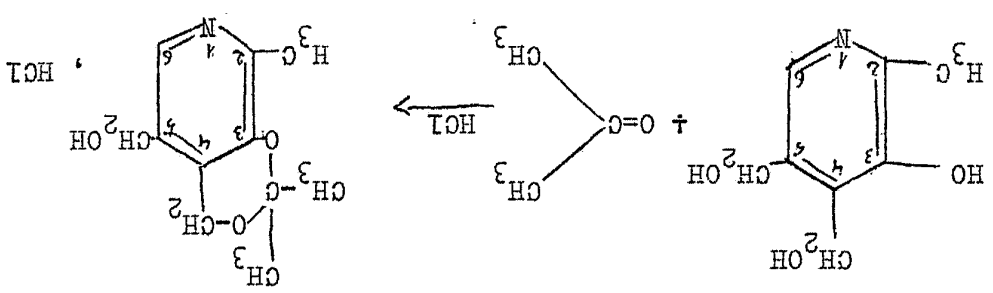


10

b) Etapa 2 :

5

(I)



417091



417091



La segunda etapa ilustrada por el esquema de reacción arriba  
indicado se lleva a cabo en condiciones ligeramente diferen  
tes, en comparación con las de la patente principal: el di  
solvente de piridina se reemplaza por dicloroetano. Es par  
5 ticularmente interesante cambiar el disolvente, dado que la  
piridina es ligeramente más básica de lo admisible y no pue  
de utilizarse en las etapas que siguen, en tanto que ello es  
posible en el caso del dicloroetano. Además, el compuesto de  
isopropilideno obtenido en esta etapa es soluble en dicloroe  
10 tano pero insoluble en fase acuosa, mientras que su clorhi  
drato es soluble en fase acuosa e insoluble en dicloroetano.  
Esto hace posible encontrar, en la etapa de neutralización,  
en fases diferentes, el producto obtenido inicialmente en la  
forma de clorhidrato (en fase acuosa) y el producto neutrali  
15 zado resultante (en dicloroetano), y conseguir, por consi  
guiente, una separación automática de los compuestos. El clo  
ruro de ácido del esquema de reacción arriba mencionado se  
obtiene como se ha descrito en la patente principal pero reem  
plazando la acetona por el dicloroetano.

20 c) Etapa 3 :

Al final de la etapa anterior se obtiene un deriva  
do de isopropilideno que se trata directamente por medio del  
ácido seleccionado (utilizando eventualmente el anhídrido de  
dicho ácido) que da la sal del derivado de isopropilideno.  
25 La sal del derivado mono-éster de la piridoxina se obtiene

417091

20



por simple calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente 90°C.

5 En este procedimiento de preparación, desaparece una etapa de la síntesis en comparación con la síntesis descrita originalmente y, además, el empleo del mismo disolvente para la obtención del cloruro de ácido y la condensación del mismo en la isopropiliden-piridoxina hace el procedimiento más fácil, con un aumento correlativo del rendimiento, el cual, según cuál sea el compuesto, está comprendido entre  
10 70 y 90%.

La invención se comprenderá mejor con ayuda de los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1 - Succinato de Dimetilaminoetanol y 5- $\alpha$ -Piridoxina

15 a) Bloqueo de las funciones alcohol en las posiciones 3 y 4 de la piridoxina

Se consigue esto como se ha descrito en la patente principal, excepto que no se efectúa tratamiento alguno con carbonato de sodio y que el clorhidrato obtenido se separa, se lava con acetona y se seca a vacío a la temperatura  
20 ambiente antes de ser utilizado en la etapa que sigue.

El rendimiento del clorhidrato de isopropiliden-piridoxina es del 95% con respecto al clorhidrato de piridoxina inicial.  
25

417091



b) Preparación y reacción del cloruro de monosuccinato de dimetilaminoetanol

Se obtiene el clorhidrato suspendiendo, en 1,2 litros de dicloroetano, 0,3 kg de anhídrido succínico en un reactor seco provisto de medios de secado. Se añaden, lentamente, 0,3 litros de dimetilaminoetanol con agitación, elevándose la temperatura hasta 50-55°C; al cabo de unos cuantos minutos de agitación, se ha completado la disolución y se calienta la mezcla de reacción a 60°C, añadiéndose a la misma 0,415 litros de cloruro de tionilo (es decir, un exceso del 100%). Terminada la adición, se deja la mezcla en reposo durante dos horas a aproximadamente 50°C, y se eliminan el exceso de cloruro de tionilo y el dicloroetano a presión reducida.

Para la purificación del producto, luego de obtenido, se trata éste finalmente dos veces con 0,3 litros de dicloroetano, el cual se elimina de nuevo a vacío.

El producto resultante se disuelve ahora en 0,4 litros de dicloroetano y se trata con 0,615 kg (2,5 moles) del cloruro de isopropiliden-piridoxina obtenido en la etapa a). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 30 minutos, resultando homogénea a simple vista. Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, y luego se elimina una parte del ácido clorhídrico a una presión ligeramente reducida. La mezcla de reacción recibe luego una

417091



mezcla de 0,8 litros de agua y 1,700 kg de hielo a pH 10 (lavado con sosa). Después de agitación y decantación, el clorhidrato del correspondiente derivado de isopropilideno del succinato de 5- $\alpha$ -piridoxina y dimetilaminoetanol se encuentra en solución acuosa, en la que se neutraliza y da el isopropiliden-succinato de 5- $\alpha$ -piridoxina y dimetilaminoetanol insoluble en agua y que pasa en la fase de dicloroetano. La fase acuosa se extrae luego dos veces con 0,6 litros de dicloroetano, y las soluciones dicloroetánicas obtenidas se lavan por medio de agua ligeramente alcalina (sulfato de sodio), se tratan con negro de humo y se filtran. Se obtiene así una solución dicloroetánica del derivado de isopropilideno del succinato de 5- $\alpha$ -piridoxina y dimetilaminoetanol.

c) Formación de sales

1. Maleato

La solución obtenida al final de la etapa anterior se trata con anhídrido maleico disuelto en agua, con agitación. Por ser soluble en agua el maleato, la sal correspondiente puede encontrarse en solución acuosa que se decolora con negro de humo, se filtra, y se calienta después a 90°C (para la transformación de la forma de isopropiliden-piridoxina en la forma de piridoxina) durante aproximadamente 30 minutos. Se deja que se enfríe la solución a 60°C a presión reducida para la eliminación de agua.

Se obtiene así un compuesto aceitoso que se trata

417091



dos veces con 1,25 litros de etanol y se disuelve a ebullición en 7,5 litros de etanol; después de la separación y del lavado con etanol, el producto resultante se seca a 50°C.

5 Se obtienen finalmente 1,200 kg de maleato de 5- $\alpha$ -  
-piridoxina y dimetilaminoetanol con un rendimiento superior al 80% en producto de etanol referido al clorhidrato de piridoxina que es el material de partida de mayor precio.

Punto de fusión: 134°C.

2. N-acetil-aspartato

10 Se obtiene esta sal exactamente igual que el maleato, pero empleando el ácido N-acetil-aspartico.

Ejemplo 2 - Glutarato de Dimetilaminoetanol y 5- $\alpha$ -piridoxina

15 Se obtiene este compuesto como en el ejemplo 1, excepto que el anhídrido glutárico reemplaza al anhídrido succínico en la etapa b).

Se obtiene un producto aceitoso que se trata con anhídrido maleico y da un producto cristalino que funde a 100-101°C.

20 Ejemplo 3 - Succinato de N-metil-N'-etanol-piperazina y 5- $\alpha$ -  
-piridoxina

Se obtiene este compuesto como en el ejemplo 1, excepto que la N-metil-N'-etanol-piperazina reemplaza al dimetiletanol en la etapa b).

25 Se obtiene así un producto aceitoso que, tratado

417091



con anhídrido maleico, da un di-maleato, producto blanco cristalino que funde a 141-142°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 31 de Marzo de 1973, bajo el Nº 15.613/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

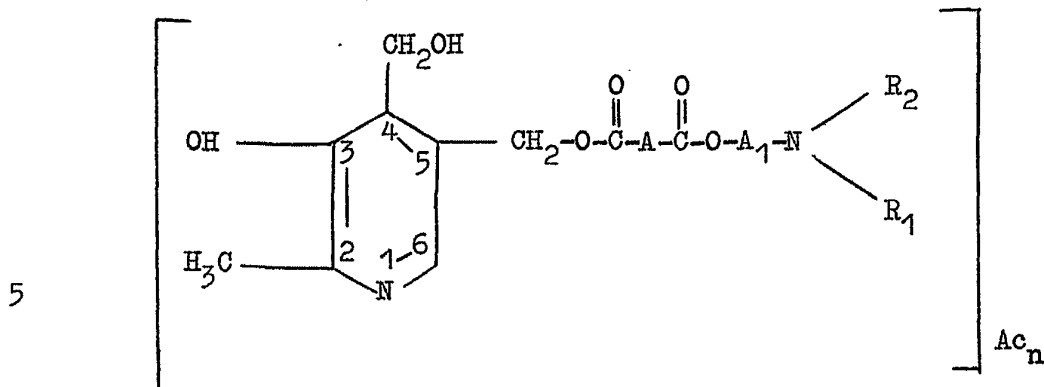
20

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 387.410 concedida el 8 de marzo de 1973 por: Un procedimiento de preparación de nuevas sales de monoésteres de piridoxina, según las cuales cuando dichos monoésteres tienen la fórmula general:

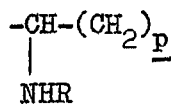
12.7.73  
C.M.H.



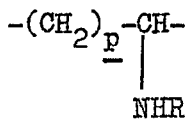
417091



10 en la cual: - A y A<sub>1</sub> representan, cada uno: un radical alcoholo o alcoholeno hasta C<sub>16</sub>, ó un resto amino-alcoholo de la fórmula:



ó



15

20

25

en la cual: R es un átomo de hidrógeno o un grupo CH<sub>3</sub>CO, siendo p 1 ó 2, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un radical alcoholo de hasta cinco átomos de carbono, siendo dichos radicales distintos o formando un resto heterocíclico con el átomo de nitrógeno, Ac es un ácido farmacéuticamente aceptable, n es un número entero que tiene el valor 1, 2 ó 3, el procedimiento de preparación consiste en bloquear las dos funciones alcohol localizadas en las posiciones 3 y 4, hacer reaccionar

20-2-74.

417091



luego el compuesto así formado con el compuesto de la fórmula  
la  $C1CO-A-COO-A_1-NR_1R_2$  en el cual A, A<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tienen los  
mismos significados que se han indicado anteriormente en es  
ta memoria, llevándose a cabo la reacción en dicloroetano,  
5 y obtener la sal correspondiente con el ácido Ac por el mé-  
todo usual, rompiendo después el bloqueo de las dos funcio-  
nes alcohol localizadas en las posiciones 3 y 4 por calenta  
miento hasta aproximadamente 90°C.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-  
tente principal nº 387.410, concedida el 8 de Marzo de 1973,  
10 por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS SALES DE MO  
NOESTERES DE PIRIDOXINA"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede, y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid,

P.A.

Cooperación Internacional  
de España

12.7.73  
C.M.H.