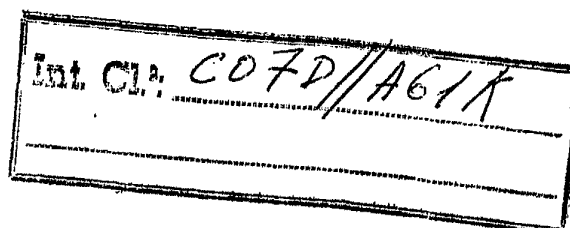




417810



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de MEDICHEM, S.A.

de nacionalidad española

residente en Sta. Maria de Moncada (Barcelona), Cta. Sabadell, km 2,7

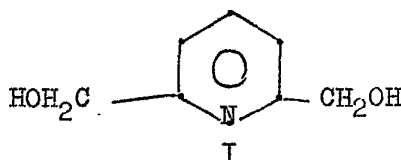
por:

"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA

2,6 BISMETANOLPIRIDINA".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la síntesis de la 2,6 bismetanolpiridina, compuesto de fórmula:

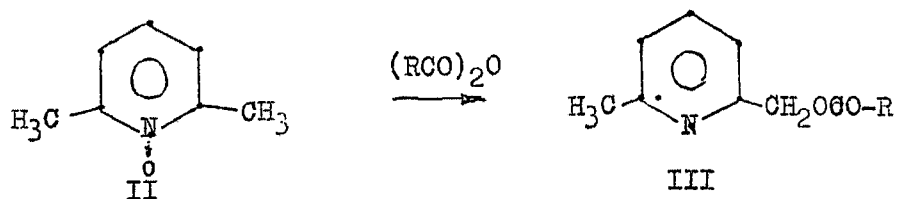


5. cuyos carbanatos gozan de propiedades terapéuticamente útiles como antiateromatosos y antiateroescleróticos.

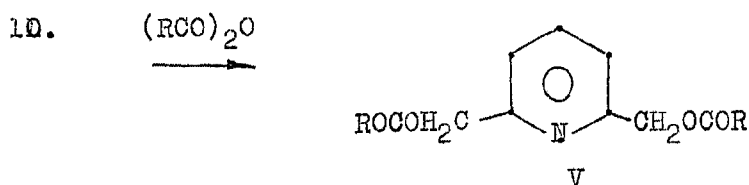
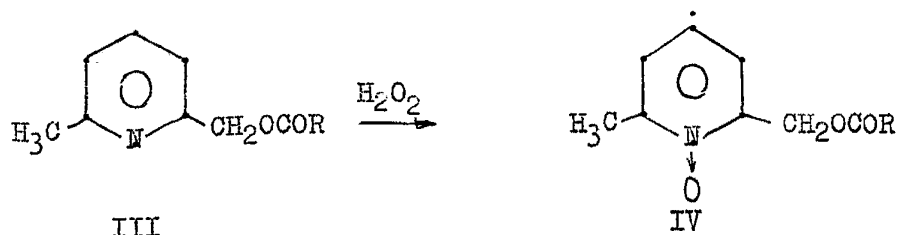
10. El procedimiento cuya protección legal se solicita se caracteriza por utilizar, como producto de partida, el N-Oxido de la 2,6 lutidina (II), el cual, sometido a la acción de un anhídrido de ácido, sufre trasposición para dar el éster de la 2-metil-



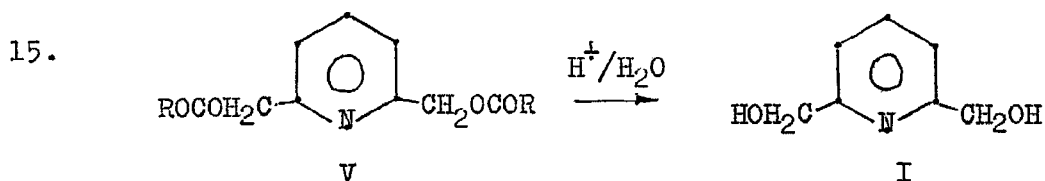
-6-hidroximetil piridina (III)



5. La reiteración del proceso sobre III permite analogamente obtener V



cuya hidrólisis conduce a la 2,6 bismetanol piridina (I)



- El itinerario de síntesis expuesto fué seguido por V. Boekelheide y W. J. Lim (Journal of the American Chemical Society. 76, 1276), utilizando como agente acilante el anhídrido acético.

25. Se ha probado repetidas veces el método de Boekelheide, llegando a la conclusión de que no es de aplicación industrial debido a la violencia de la reacción de trasposición, que hace muy peligrosas las operaciones con cantidades superiores a veinticinco gramos. La reiteración del proceso de trasposición sobre III para llegar a V no resulta asimismo satisfactoria. El rendimiento es pésimo y la reacción poco reproducible en cuanto aparecen numerosos subproductos de reacción en competencia.

417810 3 -



Interesados por la síntesis del producto I, se ha llevado a cabo un profundo estudio de esta trasposición, logrando finalmente un procedimiento industrial para el que se solicita protección legal.

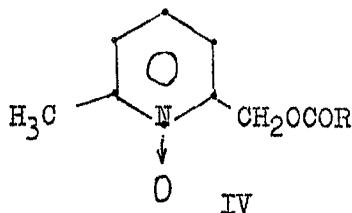
5. La violenta reacción de trasposición transcurre a través de un mecanismo de radicales libres. Se ha investigado la acción de un gran número de disolventes para frenar la velocidad de reacción.

10. La reacción se efectúa preferentemente entre 75° y 140° C° y se ha encontrado que los hidrocarburos aromáticos de punto de ebullición en este intervalo permiten realizar la reacción en condiciones de seguridad total. No obstante, es de temer la formación de peróxidos del solvente, que, de no destruirse "in situ" mediante la ebullición con un agente reductor suave, como el cloruro estannoso, pueden provocar explosiones en la última fase de la destilación de los productos de reacción.

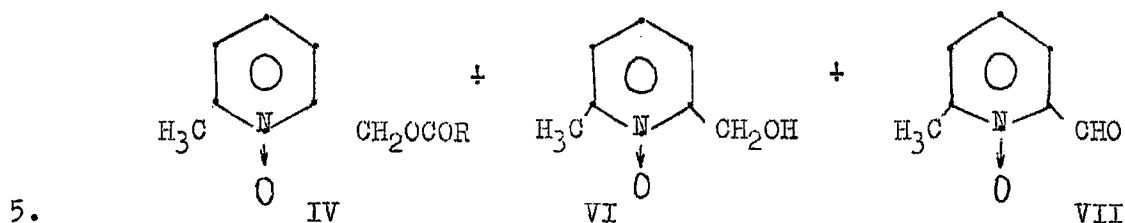
Entre los solventes ensayados se ha encontrado como ideales los ácidos monocarboxílicos de hasta 6 átomos de carbono y, muy especialmente, el ácido acético.

20. Resuelto de esta forma el problema de la violencia de la reacción, se ha estudiado la replicación de la trasposición sobre III para obtener V. Se ha encontrado que en la formación del N-óxido de monoacetato IV, el crudo de la reacción según describe Boekelheide, no es exclusivamente el producto (IV)

25.

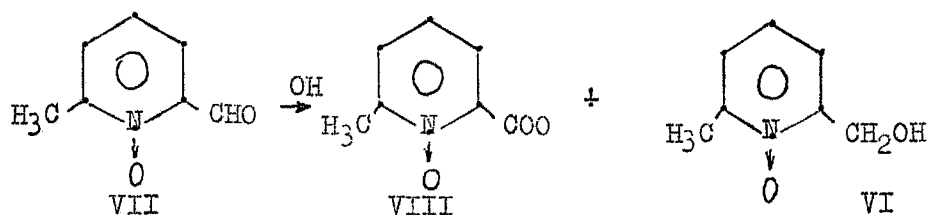


sino un sistema ternario constituido por los productos IV, VI y VII.



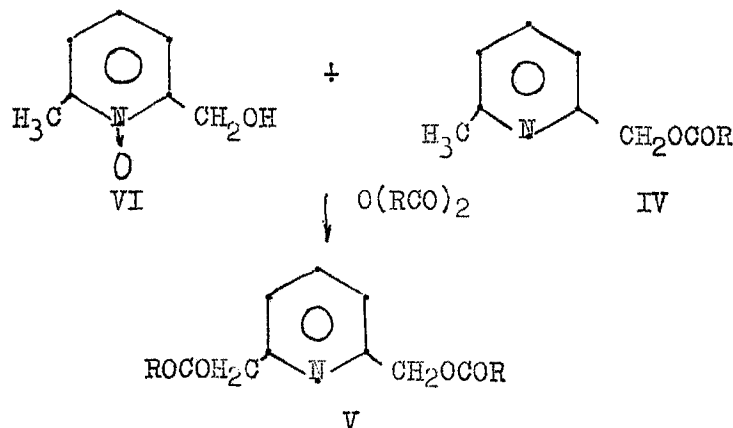
Los productos IV y VI se transforman durante la segunda trasposición en el producto V, pero no así el producto VII, que polimeriza e induce polimerizaciones de forma que no se obtienen productos puros y, además, con mal rendimiento.

10. Este descubrimiento ha permitido aumentar extraordinariamente el rendimiento de la reacción tratando el crudo (IV + VI + VII) con una base mineral, tal como el hidróxido sódico o potásico. De modo que IV y VI quedan inalterados y VII sufre, en su calidad de aldehído sin hidrogenos en alfa, la desproporción de Canizzaro.
- 15.



20. La sal del producto VIII es extraordinariamente soluble en agua, de modo que, mediante extracción con un solvente polar, se obtiene un crudo formado por IV + VI, que reacciona con el anhídrido de ácido, prácticamente de forma cuantitativa y sin producto de competencia, para dar V

25.





El calentamiento en vacío del crudo (VII + VI + IV) permite polimerizar el aldehído y llevar a cabo la reacción sin competencias, si bien con franca reducción del rendimiento.

- Simultáneamente, se ha desarrollado un procedimiento
5. para aislar la 2,6 dihidroximetilpiridina de sus soluciones acuosas obtenidas por hidrólisis de V. En efecto, el método descrito por Boekelheide exige llevar a sequedad las soluciones para obtener así un crudo de clorhidrato de 2,6 bishidroximetilpiridina que se disuelve en medio anhidro y se trata con resinas para liberar la base (I). El nuevo procedimiento permite aislar I de soluciones acuosas, previamente neutralizadas, a las cuales se adiciona cloruro sódico u otro agente salino que disminuya la solubilidad de I en agua.
- 10.

- Se ha encontrado, como más conveniente, la relación en
15. peso

H ₂ O	ClNa	I
10	2,5	1

- En estas condiciones se obtiene la cristalización de la 2,6 bis metanolpiridina de sus soluciones acuosas con un 95% de rendimiento.
20. Pequeñas impurezas de cloruro sódico pueden eliminarse por recristalización en un solvente orgánico, preferentemente alcoholes, cloroformo o benceno.

- El procedimiento aquí descrito se ilustra a continuación con unos ejemplos de síntesis de la 2,6 bishidroximetilpiridina, que, en modo alguno, debe considerarse de carácter limitativo respecto a la protección legal que se solicita.
- 25.

EJEMPLO 1º : Síntesis del monoacetato de la 2-hidroximetil-6-metil piridina.

- En un reactor de 100 mls. se disponen 10 gr. de N-Oxido de lutidina, 50 mls. de tolueno y 20 gr. de anhídrido acético. La
- 30.



reacción se lleva a reflujo 2 horas. Se añaden entonces 2 grs. de cloruro estanoso y se hierve hasta desaparición, comprobando por cromatografía en capa fina, de la mancha debida al peróxido de benzilo. Se filtra, se destila el tolueno y se recoge el monoacetato por destilación en vacío de trompa.

5.

P. eb. 105-135 aprox. a 20-35 mm. Hg. Rto. 8,4 grs.

Análisis elemental

	Calculado para $C_9 NO_2 H_{11}$		
	Calculado	C 65,44	H 6,71 N 8,45
10.	Hallado	C 65,73	H 6,99 N 8,45

I R. 5 (cm^{-1}) 2980, 1740, 1600, 1580, 1470, 1375, 1230.

EjemPLO 2º : Obtención del diacetato de la 2,6 dihidroximetil piridina.

En un reactor de 100 mls. se disponen 8 grs. de acetato de 2-hidroximetil-6-metilpiridina, 20 mls. de ácido acético y 40 mls. de agua oxigenada al 30%. Se mantiene de 6-8 horas en baño maría entre 70-95º. En la hora 3ª se puede añadir 10 mls. más de agua oxigenada si la reacción no progresa de modo suficiente. Se elimina a presión reducida el agua y el acético. Se añaden 40 mls. de Na OH 10% y se agita en frío media hora. Se extrae con cloroformo.

15.

20.

El extracto se evapora y se añaden 40 mls. de tolueno y 15 grs. de anhídrido acético. Se hierve dos horas. Se añade 1 gr. de cloruro stanoso. Se hierve media hora, se filtra, se evapora el tolueno y el residuo se destila en bomba de vacío.

25.

P. eb. 126-129º aprox. 1 mm Hg. Rto. 8 grs.

Análisis elemental

	Calculado para $C_{11} NO_4 H_{13}$		
	Calculado	C 59.19	H 5,87 N.6.27
30.	Hallado	C 59.30	H 6,02 N 6,20

417810 - 7 -



IR. $5 \text{ (cm}^{-1} \text{)}$ 1740, 1600, 1380, 1230, 1030.

EJEMPLO 3º : Obtención de 2,6 bis hidroximetilpiridina.

5. En un reactor de 100 mls. se disponen 4 grs. de diacetato de 2,6 bishidroximetilpiridina y 32,5 grs. de ácido clorhídrico al 20%. Se hierve a reflujo 2 horas. Se añaden 7,1 grs. de Na OH en 1,4 mls. de agua con precaución y la solución se purga a un cristizador. Se obtienen 2,3 grs. de 2,6 bishidroximetilpiridina.

p. f. 113-114º

Análisis elemental

10.	Calculado para $C_7 H_{10} N_2 O_2$			
	Calculado	C 60.42	H 6.52	N 10.07
	Hallado	C 60.62	H 6.50	N 10.24

IR. $5 \text{ (cm}^{-1} \text{)}$ 3375, 1600, 1100, 820.

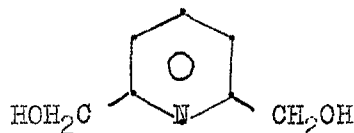
15. Los puntos de invención propia y nueva, para los que se solicita patente de invención se resumen en las siguientes:

N O T A

R E I V I N D I C A C I O N E S

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

20. 1º.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bishidroximetilpiridina, de fórmula:



25. que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar un anhídrido de ácido con el N-óxido de 2,6 lutidina para obtener un éster de la 2-hidroximetil-6-metilpiridina, el cual, tras la formación del N-óxido y un nuevo tratamiento con anhídrido de ácido, se convierte en un diéster de la 2,6 bishidroximetilpiridina cuya hidrólisis permite obtener el producto deseado.



2ª.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bismetanolpiridina, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de hacerse reaccionar el N-óxido de la 2,6 lutidina con el anhídrido de ácido en hidrocarburos o ácidos monocarboxílicos de hasta seis átomos de carbono y por utilizar un agente reductor como el cloruro estanoso para destruir cualquier peróxido orgánico formado como subproducto de la reacción.

5.

3ª.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bismetanolpiridina, según la reivindicación primera, que se caracteriza por el hecho de tratarse el éster de la 2-hidroximetil-6-metilpiridina con un agente oxidante para formar su N-óxido.

10.

4ª.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bismetanolpiridina, según las reivindicaciones 1 y 3, que se caracteriza por tratar este N-óxido con una base mineral en medio acuoso, de tal forma que los subproductos de reacción se conviertan, por desproporción de Cannizzaro, en productos convertibles en el producto deseado.

15.

5ª.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bismetanolpiridina, según las reivindicaciones 1 y 4, que se caracteriza por el hecho de darse al crudo de la reacción de N-oxidación el tratamiento expuesto en la reivindicación 2ª.

20.

6ª.-Un procedimiento de obtención de la 2,6 bismetanolpiridina, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de aislarse la 2,6 bis hidroximetilpiridina por salado de sus soluciones acuosas, previamente neutralizadas.

25.

7ª.-UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA 2,6 BISMETANOLPIRIDINA.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

↳

417810 - 9 -



Consta la presente Memoria descriptiva de nueve páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 11 Agosto 1973

P. A.

01