

11 AGO. 1975

440.175

P.- 60.932

PC cas 44B

Int. Cl. C04D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar SEGUNDO CERTIFICADO DE ADICION

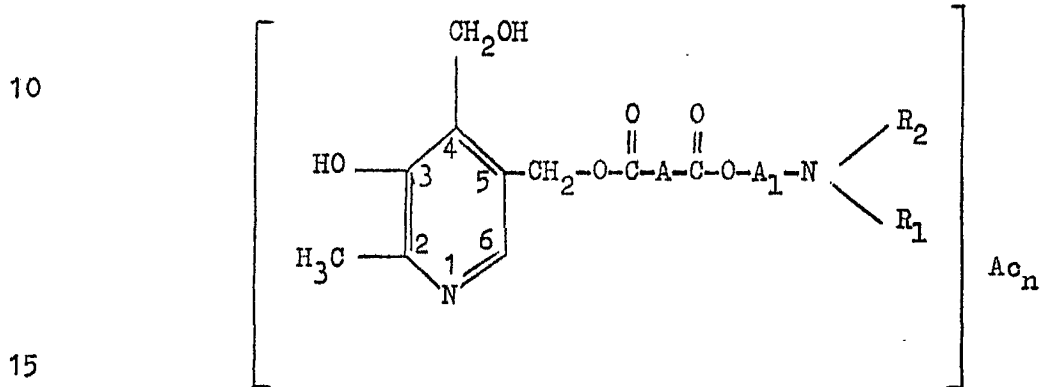
a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

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 NUE
VAS SALES DE MONOESTERES DE PIRIDOXINA"

El presente invento concierne a una variante de los procedimientos descritos en la patente española número 387.410 del 19/1/71 y en la solicitud de 1^{er} Certificado de Adición español número 417.091 del 20/7/73 ambas anteriores, para la preparación de sales de monoésteres de piridoxina que responden a la fórmula general siguiente:



en la cual:

- A y A₁ representan cada uno:

20 . un radical alcohileno que comprende una cadena hasta C₁₆ o

. un radical amino-alcohileno de fórmula $\begin{matrix} -\text{CH}-(\text{CH}_2)_p \\ | \\ \text{NHR} \end{matrix}$ ó

$\begin{matrix} -(\text{CH}_2)_p-\text{CH}- \\ | \\ \text{NHR} \end{matrix}$ en la cual: - R representa un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃ ó

25 - siendo p 1 ó 2,

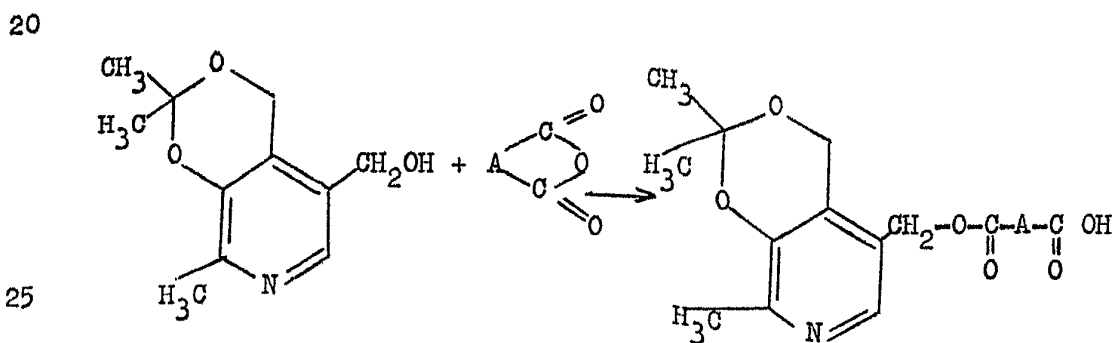
- R₁ y R₂ representan cada uno un radical alcohilo que comprende hasta 5 átomos de carbono, estando dichos radicales separados o incorporados en un heterociclo que engloba el átomo de nitrógeno contiguo;
- 5 - Ac representa un ácido farmacéuticamente aceptable;
- n es un número entero igual a 1, 2 ó 3.

La preparación se efectúa igualmente en varias etapas, de las cuales la primera, -es decir el bloqueo de las funciones alcohol en posiciones 3 y 4 de la piri-

10 doxina- es idéntica a la que se describe en la solicitud de 1^{er} Certificado de Adición español 417.091. Por el con-

trario, las dos etapas siguientes son diferentes en el sentido de que en lugar de condensar el derivado isopro-

15 pilidénico con un cloruro de ácido complejo que constituye la parte que falta de la molécula, se condensa este derivado isopropilidénico con el anhídrido de ácido correspondiente a la parte central de la molécula, según el esquema de reacción siguiente;



Este procedimiento conduce a excelentes rendimientos, comprendidos entre 75 y 90%, y constituye una variante interesante con respecto a los procedimientos descritos en las solicitudes de patente precedentes.

5 El invento se comprenderá además mejor gracias a la descripción del ejemplo que sigue:

Ejemplo 1: Succinato de 5- α -piridoxina y de dimetilaminoetanol

10 El bloqueo de las funciones alcohol en posiciones 3 y 4 de la piridoxina se realiza como en la solicitud de 1^{er} Certificado de Adición español 417.091; se obtiene así la α -4-3-0-isopropiliden-piridoxina, que seguidamente es tratado del siguiente modo:

15 En un reactor de 1 litro se prepara la suspensión, a 50°C, de 40 g (0,4 moles) de anhídrido de ácido succínico en 350 ml de dicloroetano. Agitando, se añaden 83,6 g (0,4 moles) de α -4-3-0-isopropiliden-piridoxina y se pone en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Se añaden sucesivamente, gota a gota, controlando la ebullición, 29 ml (0,4 moles) de cloruro de tioni-
20 lo. Se prosigue la ebullición durante 30 minutos, y se añaden gota a gota, controlando la ebullición, 40 ml (0,4 moles) de dimetilaminoetanol. Se deja enfriar con agitación y se vierte en 500 ml de hielo/agua. Se neutraliza a pH 10 por adición de 100 ml de lejía de sosa
25

y se decanta. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de dicloroetano. Se lavan dos veces con 200 ml de agua los extractos en dicloroetano reunidos. La fase en dicloroetano se extrae con una solución de 116 g (1 mol) de ácido maleico en 200 ml de agua. Se lleva durante 30 minutos a 90°C la solución acuosa maleica y se añaden 6 g de negro I 2 S. Se mantiene todavía durante 5 minutos a 90°C y se filtra. Se elimina el agua por concentración en vacío, arrastrando los últimos vestigios de agua por adición de dos veces 100 ml de etanol absoluto. Se recoge el aceite residual en 1 litro de etanol y se deja cristalizar. Se filtra con succión el producto formado. Se lava con etanol y se seca.

Se obtienen 185,4 g (81%) de dimaleato ácido de α -5-piridoxil-succinato de dimetilaminoetilo en forma de un polvo blanco. Punto de fusión: 134°C.

El análisis de este compuesto pone de manifiesto una perfecta correspondencia con la fórmula $C_{23}H_{32}O_{13}N_2$. El N-acetil aspartato se obtiene exactamente como el maleato, pero utilizando el ácido N-acetil-aspartico.

Ejemplo 2 Glutarato de 5- α -piridoxina y dimetilaminoetanol

Este compuesto se obtiene como en el ejemplo 1 pero se reemplaza el anhídrido de ácido succínico por

el anhídrido de ácido glutárico. Se obtiene un producto oleoso, al que se trata con anhídrido de ácido maleico, lo cual proporciona un producto cristalino cuyo punto de fusión es de 100°/101°C. Rendimiento 77%.

5 Ejemplo 3 Succinato de 5-(X-piridoxina y N-metil-N'-etanol-piperazina

Este compuesto se obtiene como en el ejemplo 1 pero se reemplaza el dimetilaminoetanol por la N-metil-N'-etanol-piperazina. Se obtiene entonces un producto oleoso, el cual, tratado con anhídrido de ácido maleico, proporciona un producto blanco cristalino que funde a 141/142°C. Rendimiento 88%.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 16 de Abril de 1975, bajo el N° 15 75.11756, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

4.8.75

REIVINDICACIONES

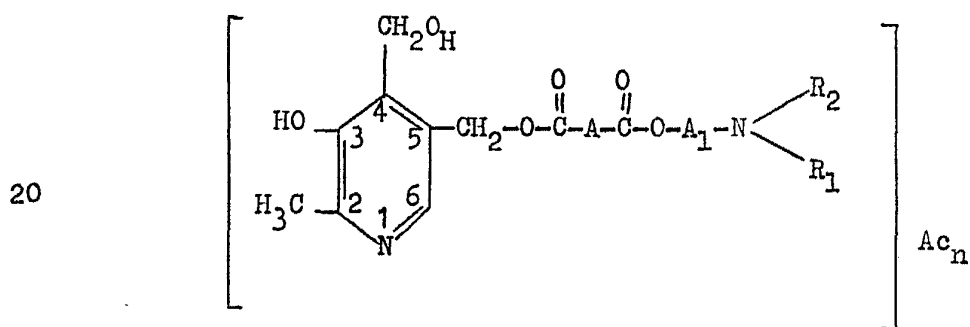
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de 2º Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 387.410 concedida el 8 de Marzo de 1973 por: "Procedimiento de preparación de nuevas sales de monoésteres de piridoxina" que responden a la fórmula general siguiente:

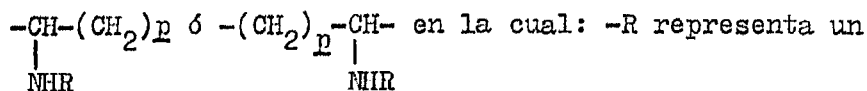
15



25

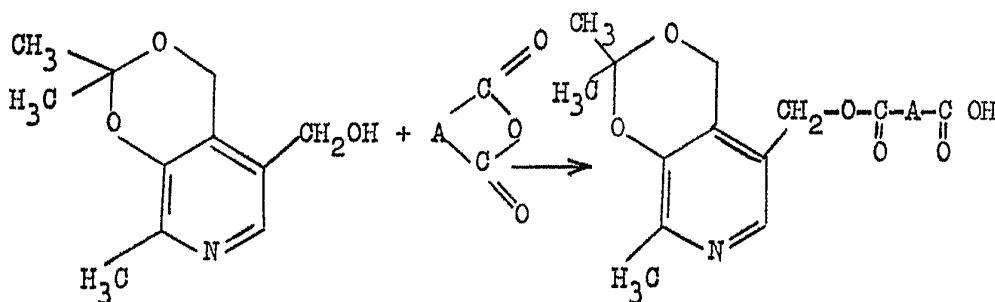
en la cual:- A y A₁ representan cada uno: un radical al

cohileno que comprende una cadena hasta C₁₆ o. un radical aminoalcohileno de fórmula:



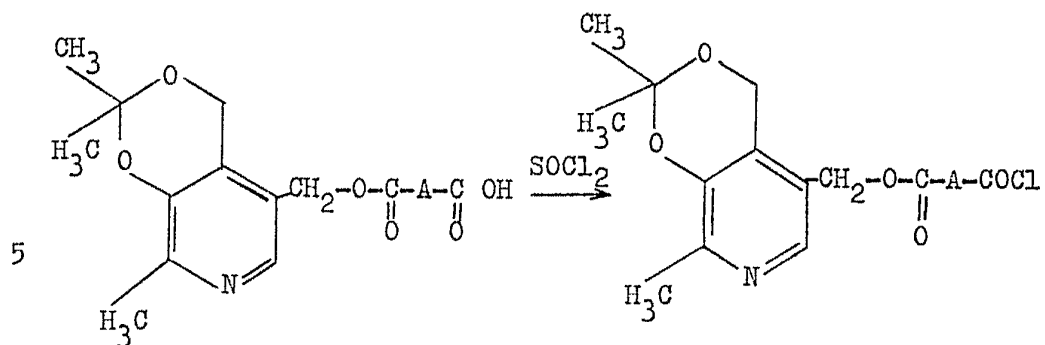
5 átomo de hidrógeno o un grupo CH₃CO; -siendo p 1 ó 2; -R₁ y R₂ representan cada uno un radical alcohilo que comprende hasta 5 átomos de carbono, estando dichos radicales separados o incorporados en un heterociclo que engloba el átomo de nitrógeno contiguo; -Ac representa un ácido farmacéuticamente aceptable; n es un número entero
10 igual a 1, 2 ó 3; dichas mejoras comprenden la sucesión de etapas siguientes: a) condensación de la α-4-3-O-isopropiliden-piridoxina con el anhídrido de ácido correspondiente según la fórmula:

15

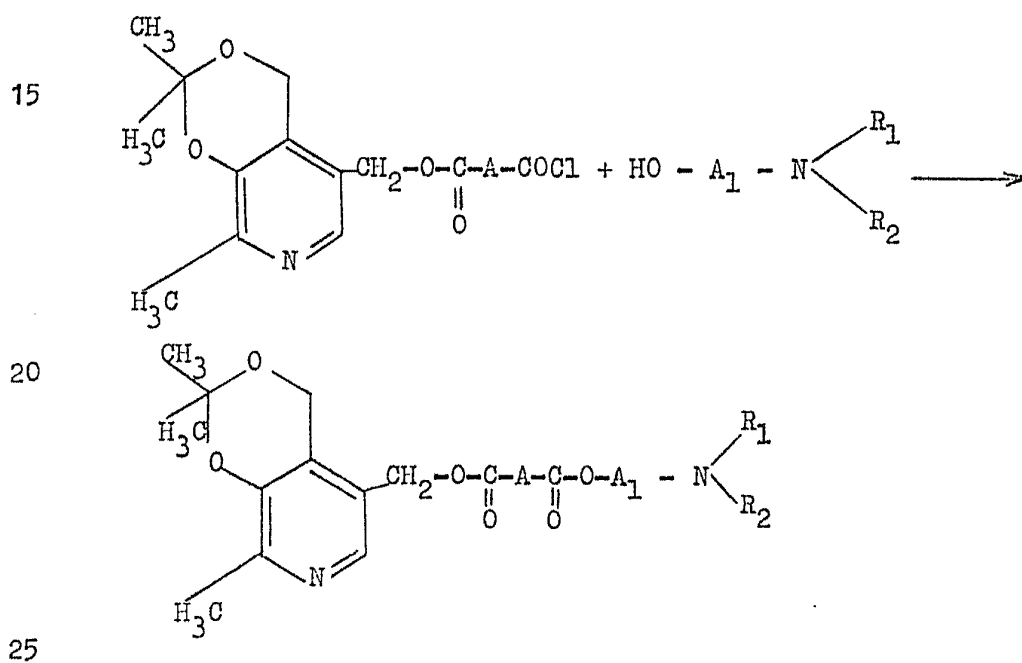


20

b) transformación del ácido complejo obtenido en su cloruro de ácido con ayuda del cloruro de tionilo, según
25 el esquema siguiente:



c) condensación del cloruro de ácido con la porción
 10 dialcoholaminoalcohólica correspondiente, según el es
 quema



2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracte-
rizadas porque la etapa a) se efectúa en un medio de
dicloroetano a reflujo.

5 3ª.- 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 sa-
les de monoésteres de piridoxina".

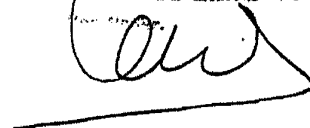
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de once hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 11 AGO 1975

P.A.

Oscar de Elizaburu

15 

20

25

4.8.75
EBI. -