



Patente de Invención

pe - 24 47 053

Ini. Cl.:	C07D
-----------	------

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-METIL-3-HIDROXI-
4-ETILAMINOMETIL-5-METILMERCAPTOMETIL-PIRIDINA

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a un nuevo y ventajoso procedimiento para la obtención de la 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (I) y de sus sales de adición de ácido.

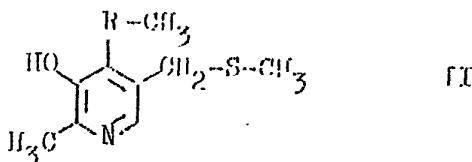


Estos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas y, por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos. En especial muestran efectos favorables sobre el encefalograma eléctrico.

5 Ya se conocen algunos procedimientos para la obtención de estos compuestos. Estos procedimientos presentan sin embargo distintas desventajas; en parte no conducen a productos puros, en parte los rendimientos resultan insatisfactorios.

10 Se ha descubierto ahora que estos compuestos se pueden obtener con ayuda de un nuevo procedimiento de obtención especial en unos rendimientos muy altos y con una pureza excelente.

15 El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (I) y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un derivado de piridina de fórmula general II



20 donde R significa $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-$, o una sal de un compuesto de estos se trata con hidruro de sodio-boro o con zinc y un ácido o con hidrógeno en presencia de níquel Raney.

25 En los derivados de piridina de fórmula II se trata de las bases de Schiff 2-metil-3-hidroxi-4-etiliminometil-5-metilmercaptometil-piridina (IIa) y 2-metil-3-hidroxi-4-etilidenaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (IIb).



El compuesto IIa es conocido; se puede obtener facilmente de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metilmercaptometil-piridina y etilamina. El compuesto IIb se obtiene de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-metilmercaptometil-piridina y acetaldehido.

5

La reducci3n con hidruro de sodio-boro se efectua convenientemente en presencia de un disolvente inerte, preferentemente en presencia de agua y/o de un alcohol tal como metanol o etanol. Las temperaturas de reacci3n se encuentran entre unos 0 y 50°, preferentemente en 10 a 30°.

10

En la reducci3n con zinc y un 3cido se emplea el zinc ventajosamente en forma de polvo de zinc. Como 3cidos son especialmente adecuados los 3cidos carbox3licos alif3ticos con hasta 4 3tomos de carbono, especialmente el 3cido ac3tico, adem3s, tambi3n el 3cido f3rmico, 3cido propi3nico, 3cido

15

but3rico, asi como tambi3n los 3cidos minerales, tales como el 3cido clorh3drico o el 3cido sulf3rico. En este m3todo se trabaja convenientemente a temperaturas entre unos 20 y unos 100°, ventajosamente entre unos 40 y 70°. La hidrogenaci3n con niquel Raney se efectua convenientemente en zona 3cida,

20

neutra o b3sica en presencia de un disolvente inerte; como disolventes son adecuados, preferentemente, los alcoholes tales como metanol o etanol, adem3s, los 3steres, tales como acetato de etilo, los 3cidos carbox3licos, tales como 3cido f3rmico, 3cido ac3tico o 3cido propi3nico, los 3teres, ta-

25

les como tetrahidrofurano o dioxano. La hidrogenaci3n se efectua convenientemente a temperaturas entre unos -20 y +150°, preferentemente entre temperatura ambiente y +100°, y a presiones entre 1 y 100, preferentemente entre 1 y 10 atm3sferas.

30

Una forma de realizaci3n especialmente venta-

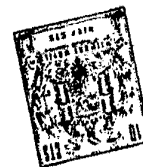


josa del procedimiento consiste en preparar los productos de partida de fórmula II in situ de los correspondientes aldehidos y de las correspondientes aminas y reducirlos a continuación sin aislamiento, como indicado.

5 La base I obtenida se puede, si se desea, transformar con un ácido en la forma usual en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos
10 ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, además, los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono-
15 ó polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimelínico, ácido fumárico, ácido maléinico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico,
20 ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascorbínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido nicobínico, ácido metano- ó etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalin-mono- y -di-
25 sulfónico.

La base libre de fórmula I se puede, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes; tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

30 El procedimiento de la presente invención su-



5 ministra la base I y sus sales de adición de ácido en rendimientos muy altos y en una forma muy pura, prácticamente libre de productos secundarios. Los compuestos así obtenidos se pueden elaborar directamente, sin ulterior elaboración de purificación, a los preparados farmacéuticos usuales.

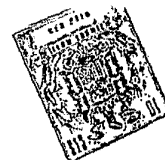
Ejemplo 1

22,4 g de 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (IIa; p.f. 43°, obtenible de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metilmercaptometil-piridina y etilamina) se disuelven en 100 cc de metanol y, en porciones, se agregan, bajo enfriamiento, 3,7 g de hidruro de sodio-boro. A continuación se filtra, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico etanólico bajo enfriamiento y se mezcla con éter. El dihidrocloruro de la 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (I-dihidrocloruro) obtenido se separa por succión, se lava con éter, se seca y se recristaliza en metanol/éter. P.f. 245°. El producto obtenido es puro según el cromatograma de capa delgada. El rendimiento es cuantitativo.

20 El mismo producto se obtiene en forma análoga a partir de 2-metil-3-hidroxi-4-etilidenaminometil-5-metilmercaptometil-piridina (IIb).

Ejemplo 2

25 19,7 g de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metilmercaptometil-piridina se disuelven en 200 cc de etanol, se agregan 20 cc de etilamina y se hierve brevemente. Después de enfriar se agregan otros 6 cc de etilamina. Se evapora, el IIa en bruto obtenido se disuelve en 100 cc de etanol, ba-



jo enfriamiento se introducen en porciones 3,7 g de borohidruro sódico y se elabora análogo al ejemplo 1. Se obtiene asimismo I-dihidrocloruro, p.f. 245°.

5 El mismo compuesto se obtiene por reacción de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-metilmercaptometil-piridina con acetaldehído y ulterior reducción del IIb en bruto obtenido.

Ejemplo 3

10 19,7 g de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metilmercaptometil-piridina se disuelven con 26 cc de etilamina en 200 cc de metanol, se hierve durante 15 minutos, se evapora y el IIIa en bruto obtenido se disuelve en 650 cc de ácido acético. En el plazo de 5 minutos se agregan 32,5 g de polvo de zinc. Se calienta a 70°, se enfría entonces a 40°, se
15 agregan otros 32,5 g de polvo de zinc, se vuelve a calentar a 70°, se enfría de nuevo a 40° y se agregan 32,5 g de polvo de zinc. Después de un breve calentamiento a 50° se enfría, se filtra, el filtrado se evapora, se acidifica con ácido clorhídrico etanólico y el I-dihidrocloruro, obtenido después
20 de agregar éter, se separa por succión y se recrystaliza en metanol/éter. P.f. 245°.

25 El mismo compuesto se obtiene por reacción de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-metilmercaptometil-piridina con acetaldehído y ulterior reducción del IIb en bruto obtenido.

Ejemplo 4

197 g de 2-metil-3-hidroxi-4-formil-5-metilmercaptometil-piridina se disuelven en 2000 cc de metanol,



se agregan 195 g de etilamina, se hierve durante algunos minutos, se enfría y se mezcla con otros 60 g de etilamina. La solución así obtenida se hidrogena en 40 g de níquel Raney a 3 atmósferas y 20° durante 3 horas. Se filtra, se evapora, se elabora análogo al ejemplo 1 y se obtiene el I-dihidrocloruro, p.f. 245°, en rendimiento cuantitativo.

El mismo compuesto se obtiene por reacción de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-metilmercaptometil-piridina con acetaldehído y ulterior reducción del IIb en bruto obtenido.

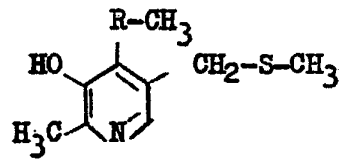
NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, se debe hacer constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 2 de octubre de 1974, nº P 24 47 053.9, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que se solicita como patente de invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 2-METIL-3-HIDROXI-4-ETILAMINOMETIL-5-METILMERCAPTOMETIL-PIRIDINA, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un derivado

de piridina de fórmula general II



II

5 donde R significa -CH=N-CH₂- ó -CH₂-N=CH-, o una sal de un compuesto de estos se hace reaccionar con hidruro de sodio-
10 boro, en presencia de un disolvente inerte a temperaturas entre unos 0 y 50° ó con zinc y un ácido carboxílico ó un ácido mineral a temperaturas entre unos 20 y unos 100°C o con hidrógeno en presencia de níquel Raney y en zona ácida, neutra ó básica en presencia de un disolvente inerte a temperaturas entre unos -20 y +150°C y presiones entre 1 y 100 atmósferas.

2.- Procedimiento para la obtención de 2-metil-3-hidroxi-4-etilaminometil-5-metilmercaptometil-piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 FEB. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

GOMEZ AGUIRRE Y RUBIO
A. y C. Filiales L. Goetz Frères