



Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 05. VIII. 1968 (P 128 504)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. VII. 1971

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d, 31/48

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Schnayder, Zofia Kosiara

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania hydratu dwuchlorowodoru dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo- -3-metylowego)

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania hydratu dwuchlorowodoru dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowego), o budowie przedstawionej wzorem 1.

Związek o wzorze 1 znajduje szerokie zastosowanie jako środek wzmacniający metabolizm mózgu. Stosowany jest w stanach wyczerpania nerwowego, zaburzeniach ukrwienia mózgu, w zapaleniu nerwu trójdzielnego, migrenie, parkinsonizmie itp. Znanym jest kilka sposobów wytwarzania związku o wzorze 1.

Jeden z nich polega na wytwarzaniu dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowego) o wzorze 2 w reakcji nieorganicznego dwusiarczku z kwaśną solą addycyjną 3,4-dwubromometylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny, względnie z 3-bromometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny. Sposób ten jest uciążliwy z uwagi na konieczność stosowania bromu do otrzymywania produktów wyjściowych, ponadto stwierdzono, że uzyskany dwusiarek o wzorze 2 wymaga specjalnego oczyszczenia od tworzącej się siarki i dodatkowego przemywania acetonem co powoduje przedłużenie procesu i podraża kosztu produkcji w skali przemysłowej.

Inne znane sposoby polegają na tym, że pochodne merkaptometylopirydyny lub jej sole utlenia się przez traktowanie środkami utleniającymi jak powietrze, nadtlenek wodoru, jod, względnie na chlorowcopochodne metylopirydydy działają się dwu-

2

siarczkiem sodowym, przy czym w związkach wyjściowych chroni się grupy wodorotlenowe na przykład przez acylowanie i po zakończeniu reakcji odszczybia się grupy ochronne.

Jeszcze inny sposób polega na reakcji dwusiarczku formylopocho-
dnej lub formylochlorowcopo-
dnej pirydoksyny z nieorganicznym dwusiarczkiem, zwłaszcza Na_2S_2 . Dwusiarek formylopo-
dnej pirydoksyny można otrzymać przez utle-
nienie dwusiarczku pirydoksyny względnie merkap-
topocho-
dnych pirydoksyny za pomocą MnO_2 .

Znany jest także sposób, w którym pochodną pirydydy zawierającą siarkę o wzorze 2 można otrzymać przez traktowanie alkali-
ami 3-hydroksy-4-hydroksymetylo-2-metylo-5-siarkocyjanianometylopi-
rydydy lub przez działanie tiomocznikiem, jodkiem potasowym albo rodankiem amonu na 2-metylo-3-hydroksy-4-hydroksymetylo-5-tiosiarczanometylo-
pirydydę w roztworze kwaśnym.

Doświadczalnie stwierdzono, że przez traktowanie alkali-
ami 3-hydroksy-4-hydroksymetylo-2-metylo-5-siarkocyjanianometylopi-
rydydy nie uzyskuje się
żądanego przebiegu reakcji. Produkt końcowy ma
bardzo niską temperaturę topnienia i jest trudny
do wydzielenia w formie krystalicznej.

Znane jest także otrzymywanie związku według wzoru 2 z soli 4,5-dwubromometylo-3-hydroksy-2-metylopi-
rydydy na drodze reakcji z ksantogenia-
nem metalu alkalicznego i następnie przez działanie zasadami, względnie reakcją z nieorganicznym

dwusiarczkiem. Ogólnie biorąc wytwarzanie dwusiarczku o wzorze 2 według znanych sposobów nie zawsze prowadzi do uzyskania zadawalających wydajności i czystości, która przy preparacie stosowanym w lecznictwie jest bardzo ważna, a oczyszczenie końcowego produktu przez kilkakrotne powtarzanie operacji rozpuszczania i krystalizacji zmniejsza ekonomiczność metody i w skali produkcyjnej jest bardzo uciążliwe.

Dalszą ujemną cechą znanych sposobów jest występowanie przykrego zapachu i konieczność żmudnego oczyszczania od zawartej siarki w wypadku użycia siarczków lub soli merkaptanowych. Bez stosowania tych operacji uzyskany dwusiarek o wzorze 2 nie posiada ostrej temperatury topnienia.

W przeciwieństwie do tego, sposób według naszego wynalazku pozwala na otrzymanie związku o wzorze 2 o wysokiej czystości z dobrą wydajnością bezpośrednio z reakcji bez dodatkowych operacji oczyszczania.

Według wynalazku związek o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że 3-chlorometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę o wzorze 3 ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z tiocyjanianem potasowym w stosunku molarnym w temperaturze około 80°C w środowisku rozcieńczonego alkoholu lub wody i uzyskuje się z 96% wydajnością 3-rodanometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę o wzorze 4.

Następnie związek o wzorze 4 zawiesza się w etanolowym roztworze amoniaku i poddaje działaniu gazowego siarkowodoru w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5—2 godzin, po czym osad sący się, przemycwa wodą i otrzymuje czysty, bez zanieczyszczeń siarką dwusiarek bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowy) o wzorze 2, który przeprowadza się w związek o wzorze 1 przez rozpuszczenie w alkoholowym roztworze kwasu solnego w temperaturze 40°—50°C i wydziela w znany sposób.

Przykład I. 30 g 3-chlorometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny, 30 g tiocyjanianu potasowego i 165 ml rozcieńczonego etanolu ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną utrzymując mieszaninę w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu odsąca się utworzony krystaliczny osad i przemycwa rozcieńczonym etanolem, następnie wodą i otrzymuje 25,4 g 3-rodanometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 143°—144°C.

Następnie osad zawiesza się w alkoholowym roztworze amoniaku o stężeniu 12 g/100 ml alkoholu i poddaje działaniu gazowego siarkowodoru. Otrzymuje się dwusiarek bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowy) o temperaturze topnienia 220°—223°C, który przeprowadza się w hydrat chlorowodoru przez rozpuszczenie w temperaturze 40°C w roztworze kwasu solnego w alkoholu etylowym i wydziela znany sposóbem. Otrzymuje się hydrat dwuchlorowodoru dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowego) o temperaturze topnienia 135°—135,5°C.

Przykład II: 20 g 3-chlorometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny, 13,6 g tiocyjanianu potasowego zawiesza się w 110 ml wody i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin utrzymując temperaturę 80°C. Po oziębieniu odsąca się wytworzony krystaliczny osad i przemycwa wodą. Otrzymuje się 21,6 g 3-rodanometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydyny o temperaturze topnienia 143°—144°C. Wydajność 96,3% teorii.

Następnie osad zawiesza się w alkoholowym roztworze amoniaku o stężeniu 10 g/100 ml i poddaje działaniu gazowego siarkowodoru w temperaturze 20°C. Otrzymuje się 16,7 g dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowego) o temperaturze topnienia 220°—223°C. Związek ten przeprowadza się w hydrat dwuchlorowodoru jak w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania hydratu dwuchlorowodoru dwusiarczku bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowego) o wzorze 1, **znamienny tym**, że na 3-chlorometylo-4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydynę o wzorze 3 działa się w stosunku molarnym tiocyjanianem potasowym w temperaturze około 80°C, następnie uzyskany produkt o wzorze 4 zawiesza się w alkoholowym, korzystnie etanolowym roztworze amoniaku i poddaje działaniu gazowego siarkowodoru w temperaturze 20—33°C, po czym otrzymany dwusiarek bis-(4-hydroksymetylo-5-hydroksy-6-metylopirydylo-3-metylowy) o wzorze 2 rozpuszcza się w roztworze kwasu solnego w alkoholu w temperaturze 40°C i w znany sposób wydziela związek o wzorze 1.

