

RAN 4220,3/40 k



283877

PATENTE
DE
INVENCION

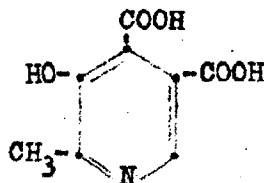
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE
PIRIDINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& C O. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la fabricación de derivados de piridina. Más particular-
mente, el invento se refiere a un nuevo procedimiento
para sintetizar un ácido de la fórmula

5.



10.

y sus derivados funcionales, y a la conversión de estos
compuestos en vitamina B₆.



= 2 =

283877

5. El procedimiento de este invento comprende el calentar ácido fumárico o maléico, o un derivado funcional de ellos, con 4-metil-oxazol, añadir un agente deshidrogenante y, si se desea, convertir en vitamina B₆ el producto resultante.

10. El material de partida 4-metil-oxazol puede prepararse por cloración de acetoacetato de etilo, ciclización con formamida y ácido fórmico del alfa-cloro-acetoacetato de etilo resultante, hidrólisis del 4-metil-5-etoxicarbonil-oxazol resultante y descarboxilación del ácido así formado.

15. Derivados funcionales convenientes del ácido fumárico y el ácido maleico son, por ejemplo, sus ésteres de alquilo inferior (tales como el éster dimetilico y el dietilico, con preferencia por el éster dimetilico o dietilico del ácido fumárico); el fumaronitrilo o el maleonitrilo; el anhídrido de ácido maleico; las amidas primarias, secundarias o terciarias (por ejemplo, provistas, si se desea, de N-sustituyentes de alquilo inferior, tales como metilo o etilo); o los haluros de ácido (de preferencia los cloruros).

25. Según una modalidad preferida del invento, los componentes de la reacción se calientan en presencia de un agente deshidrogenante.



283877

Ejemplos de agentes deshidrogenantes que pueden emplearse en el procedimiento son los nitrobenzenos halogenados y/o alquilados, como el 2,5-dicloro-nitrobenzeno, el 1,3-dicloro-4-nitrobenzeno, el 1,2-dicloro-3-nitrobenzeno, el 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, el 1-cloro-2-nitrobenzeno, el 1-cloro-4-nitrobenzeno, el 1-cloro-2-metil-3-nitrobenzeno, el 1,2-dimetil-3-nitrobenzeno, el 1-metil-2-nitrobenzeno y el 1-metil-4-nitrobenzeno, las cetonas halogenadas, como la hexacloro-acetona, ciertas sales como el acetato mercurico, los catalizadores de deshidrogenación tales como el carbón paladiado en pseudocumeno, el bromo y las quinonas, tales como el cloranilo. Se da la preferencia al primero de estos agentes, pero el cloranilo, el bromo, el carbón paladiado en pseudocumeno y el acetato mercurico son perfectamente eficaces.

Quando se usa hexacloro-acetona como agente deshidrogenante, es deseable mantener la temperatura alrededor de 60-80°C e incluir en la mezcla reaccional un ácido tal como el acético o el propiónico. Sin embargo, esta reacción puede efectuarse también en metanol, dioxano, dietilamina o N,N-dimetilformamida.

El calentamiento prolongado de la mezcla reaccional a temperaturas elevadas puede conducir a la destrucción del producto, por lo que debe tenerse precaución. El calen-



= 4 =

283877

tamiento a 110-120°C durante 6 horas, o a 150°C durante 2 horas, no perjudica indebidamente el producto.

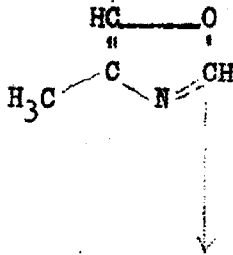
Quando se parte de un éster alquílico del ácido

5. fumárico o maleico, se cree que la reacción se desarrolla de acuerdo con el esquema siguiente:



+

15.



20.

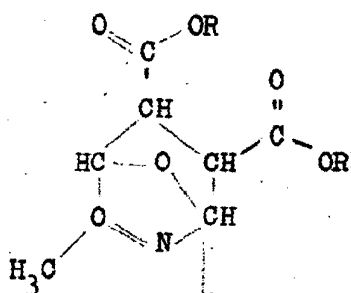
25.



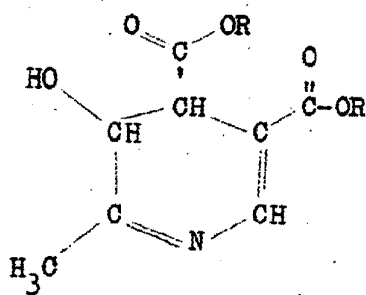
= 5 =

283877

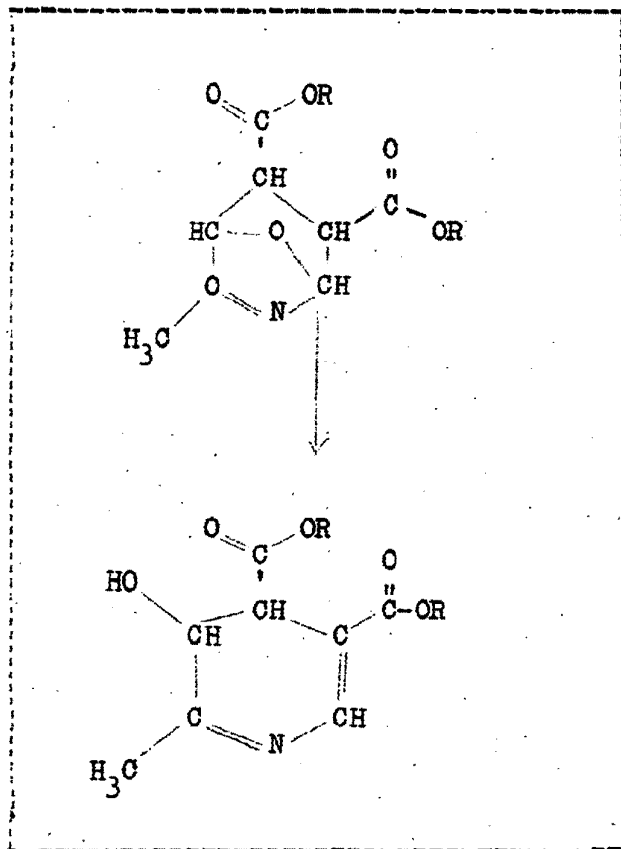
5.



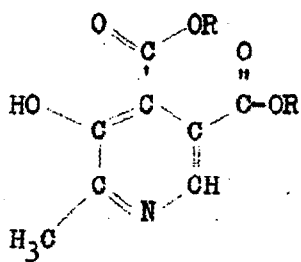
10.



15.



20.



25.



- 6 -

283877

5. donde R representa un grupo alkilo, y la porción circun-
dada por una línea de trazos significa intermediarios
hipotéticos y no aislados. Se entiende, sin embargo, que
el invento no se limita al mecanismo representado en este
esquema.

10. Cuando se parte de dinitrilo de ácido fumárico o
maleico, el compuesto dinitrílico resultante está contami-
nado con 5-mononitrilo en mayor o menor grado. A veces el
producto está contaminado con el derivado 3,4-dihidro del
compuesto diciano. Los contaminantes pueden separarse de
manera ya de sí conocida.

15. Los derivados de piridina resultantes, que llevan
en posición 4,5 sustituyentes carboxilo, o sus derivados
funcionales, pueden convertirse en vitamina B₆ de manera
ya de sí conocida. Si existen sustituyentes carboxilo o
carbalooxi libres, pueden transformarse estos en radicales
20. hidroximetilo por medio de hidruros metálicos complejos,
tales como el hidruro de litio-aluminio. Los mismos agen-
tes reductores pueden usarse para la conversión en vitami-
na B₆ de los derivados piridínicos resultantes de la reac-
ción de 4-metil-oxazol con anhídrido de ácido maleico. La
25. reducción de grupos haluros de ácido carboxílico puede efec-
tuarse por hidrogenación catalítica y asimismo por medio
de hidruros metálicos complejos. Las amidas pueden some-



= 7 =

283877

terse a deshidratación, con lo que se obtienen nitrilos que, como se sabe, son convertibles en vitamina B₆.

EJEMPLO 1.

5. En un matraz de fondo redondo, de 100 cc y provisto de un buen condensador de superficie doble, se depositaron 8,3 g (0,1 mol) de 4-metil-oxazol, 14,4 g (0,1 mol) de éster dimetilico del ácido fumárico y 20 cc de nitrobenceno. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 110-120°C durante 6 horas. Se enfrió la solución, de color pardo oscuro, se añadieron 20 cc de metanol y se trató la solución con cloruro de hidrógeno etéreo hasta la presencia de ácido libre. Se añadió un poco de éter hasta enturbiamiento, en cuyo instante se produjo inmediatamente la cristalización del clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metoxicarbonil)-piridina. Se mantuvo la mezcla a 0°C durante 1,5 horas, se la filtró, se la lavó bien con metanol/éter y se la secó. El clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metoxicarbonil)-piridina, de color amarillo pálido, presentó un punto de fusión de 189°C (contracción y espuma), con descomposición final a 215-217°C. Una muestra pura obtenida por cristalización en isopropanol presentó un punto de fusión de 176-178°C; descomposición a 222°C.

La base obtenida a partir del clorhidrato (o directamente de la mezcla reaccional) cristalizó del éter de petróleo (punto de ebullición, 60-80°C) en forma de agujas plumosas, de punto de fusión 140,5°-141,5°C.



- 8 -

283877

EJEMPLO 2.

5. En un matraz de fondo redondo, de 100 cc y provisto de un buen condensador de superficie doble, se depositaron 8,3 g (0,10 moles) de 4-metil-oxazol, 18,9 g (0,11 moles) de éster dietílico del ácido fumárico y 24,95 g (0,13 moles) de 1,3-dicloro-4-nitrobenceno. Se calentó la mezcla ligeramente y la solución resultante se sacudió a fondo hasta homogeneidad. Se calentó esta solución en un baño de aceite

10. a 120°C durante 6 horas y la solución de color pardo oscuro se enfrió y se disolvió en 30 cc de etanol. A esta solución se añadió, enfriando, una solución de 30 cc de éter saturados a 5°C con cloruro de hidrógeno y luego 50 cc de éter. Cristalizó inmediatamente el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-

15. -di(etoxicarbonil)-piridina, que, después de almacenamiento a 5°C durante 16 horas, fue filtrado y lavado con una mezcla de 5 cc de etanol y 20 cc de éter, seguido por dos lavados con 25 cc de éter cada uno. Se secó en vacío a 45°-50°C

20. el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(etoxicarbonil)-piridina, casi incoloro, y se obtuvo un punto de fusión de 138-142°C (descomposición). La cromatografía de papel, el espectro infrarrojo y el ultravioleta demostraron que

25. este material era fundamentalmente puro.

EJEMPLO 3.

Se calentaron a 80-85°C durante 1⁰ horas 8,3 g (0,1 mol) de 4-metil-oxazol, 18,9 g (0,11 moles) de éster



283877

- diétilico del ácido fumárico, 31,6 g (0,12 moles) de hexacloro-acetona y 7,4 g (0,1 mol) de ácido propiónico. A la solución oscura se añadió un pequeño volumen de éter y, después de enfriar, se separó por filtración el clorhidrato cristalino de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(etoxicarbonyl)-piridina, de punto de fusión 137-141°C (descomposición). La recristalización de la sal en metanol/éter dio el clorhidrato puro del éster, de punto de fusión 144-148°C (descomposición).

La comparación con una muestra auténtica, por punto de fusión mixto y por cromatografía de papel, confirmó la estructura.

- Esta reacción se llevó también a cabo con buen resultado empleando ácido acético, ácido butírico y ácido isobutírico en lugar del ácido propiónico.

E J E M P L O 4.

- En un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos y de 10 litros, provisto de agitador, termómetro, condensador de reflujo y admisión de nitrógeno, se colocaron bajo nitrógeno 830 g de 4-metil-oxazol, 1890 g de éster diétilico del ácido fumárico y 2500 g de 2,5-dicloro-nitrobenzeno. Luego se calentó esta mezcla durante 4 horas con un baño de aceite a 120°C.



= 10 =

283877

La mezcla reaccional, enfriada, se vertió en un extractor de 60 litros que contenía 3 litros de tolueno y 6 litros de agua helada. Con agitación enérgica se añadieron gradualmente 800 cc de hidróxido amónico concentrado (al 25% aproximadamente) para formar la sal amónica y establecer un pH de 10,5. Después de agitar durante 2 a 3 minutos, se separó la capa toluénica. La capa acuosa se lavó por cuatro veces con 600 cc de tolueno cada vez, y las soluciones toluénicas combinadas se lavaron por tres veces con 1000 cc cada vez de hidróxido amónico al 8% aproximadamente. Los extractos combinados de hidróxidos amónico diluido se volvieron a lavar por tres veces con 600 cc de tolueno cada vez. Luego se depositaron en un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos y de 22 litros, provisto de agitador, condensador de reflujo, embudo de goteo y termómetro, 2 litros de cloroformo y los extractos acuosos combinados. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo a 5° y se formó la base libre por adición lenta de unos 1850 cc de ácido clorhídrico concentrado, para establecer un pH de 4,5-5,0. Después de separar la capa clorofórmica, se extrajo la fase acuosa con tres veces 1 litro de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas combinadas se lavaron por dos veces con 500 cc cada vez de agua y esta última se volvió a lavar con 500 cc de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas combinadas se evaporaron a 60° y en vacío de aspirador de agua. El residuo bruto resultante (1910 g) fue disuelto en 1 litro de alcohol etílico



= 11 =

283877

- anhidro, colocado en un matraz de fondo redondo, un cuello, boca ancha y 12 litros de capacidad y convertido, con enfriamiento mediante agua helada y agitando, en el clorhidrato, por la adición lenta de 2 litros de cloruro de hidrógeno alcohólico
5. al 35-40%. Se prosiguió la agitación y se añadieron lentamente, con enfriamiento eficaz, 4,5 litros de éter anhidro, para completar la cristalización. Luego se dejó la mezcla en reposo en el refrigerador, a 0°, durante la noche. A la mañana siguiente se aisló el precipitado por filtración en
10. un gran embudo de Buchner y se le lavó sobre el embudo por dos veces retirándolo y mezclándolo perfectamente con 3 litros de éter anhidro. El clorhidrato humedecido con éter (punto de fusión, 147-148°) ascendió a 2400 g. El filtrado combinado y el éter de lavado se evaporaron bajo presión reducida
15. (aspirador de agua) hasta un volumen de 1 a 2 litros aproximadamente y luego se añadió éter hasta enturbiamiento incipiente. Después de reposo en el refrigerador a 0° durante la
20. noche se aisló por filtración, tal como se ha descrito antes, la segunda partida de clorhidrato cristalino, de punto de fusión 138°, que ascendió a 100 g (humedecido con éter). Se volvió a tratar el filtrado tal como se ha descrito antes
25. y se obtuvo una tercera partida: 21 g, de punto de fusión 124°.

En un matraz de fondo redondo, cuatro cuellos y 10 litros de capacidad, provisto de agitador, embudo de goteo y termómetro, se disolvió la primera partida, humedecida con éter (2400 g), en 2,4 litros de agua y se la cubrió con 2 litros



= 12 =

283877

- de cloroformo. Agitando y enfriando con agua helada, se convirtió el clorhidrato en la base con unos 580 cc de hidróxido amónico concentrado, ajustando el pH a 4,5-5,0. Después de separar la capa clorofórmica, se extrajo la fase acuosa por
5. tres veces con 1 litro de cloroformo cada vez. y las soluciones clorofórmicas combinadas se volvieron a lavar por dos veces con 500 cc de agua cada vez. Las soluciones clorofórmicas combinadas se evaporaron luego a 60° y en vacío de aspirador de agua, y el residuo resultante se sometió a destilación en alto vacío. Se obtuvo 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(etoxicarbonil)-piridina, de punto de ebullición 109-113° (0,02 mm) y punto de fusión 46°.
- 10.
15. EJEMPLO 5.
- En un matraz de 2 litros, cuidadosamente secado y provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y tubo para la admisión de nitrógeno, que contenía 300 cc de tetrahydrofurano perfectamente seco, se añadieron en porciones, agitando
20. despacio y haciendo pasar nitrógeno, 12,33 g (0,325 moles) de hidruro de litio-aluminio. La cantidad de hidruro de litio-aluminio empleada fue del 30% en exceso sobre la teórica. La solución caliente, un poco nebulosa, se enfrió
25. a -10°C en una mezcla de hielo y sal y se le añadió, en el curso de 20 minutos, una solución de 50,65 g (200 cc = 0,2 moles) de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(etoxicarbonil)-piridina en 200 cc de tetrahydrofurano. Durante la adición, la tempe-



= 13 =

283877

- ratura se remontó hasta 10°C. La mezcla amarilla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta -5°C. Se añadió gota a gota, en el curso de 15 a 20 minutos, una mezcla de 40 cc de agua y 150 cc de tetrahidrofurano y a esto
5. siguió la adición de 600 cc de cloruro de hidrógeno etanólico aproximadamente 6-n. Luego se calentó a 45-50°C la suspensión resultante, durante $\frac{1}{2}$ hora y agitando. A continuación se la mantuvo a 20°C durante 16 horas, se filtró y se lavó con
10. etanol y consecutivamente con éter. El clorhidrato bruto de piridoxina se secó a 45°C en vacío y presentó un punto de fusión de 208-210°C (descomposición). Por cromatografía de papel se vio que consistía en una mancha principal, junto con una cantidad escasamente perceptible de la 5-lactona.
15. Para eliminar las sales inorgánicas, 35,0 g del clorhidrato anterior se suspendieron en 110 cc de etanol y se calentaron en reflujo en baño de maría durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla, se la filtró y se lavó el residuo con
20. etanol y éter. El clorhidrato puro de piridoxina presentó un punto de fusión de 208-210°C.

E J E M P L O 6.

- Se calentaron en un baño de aceite, a 65°C, durante
25. 27 horas y bajo nitrógeno, 8,3 g de 4-metil-oxazol, 7,8 g de fumaronitrilo, 52,8 g de hexacloro-acetona y 6,0 g de ácido acético. Se filtró la mezcla y se lavó la materia sólida, de color oscuro, con ácido acético glacial. Se obtuvo



283877

2-metil-3-hidroxi-5-ciano-piridina, de punto de fusión 248°-253°C, que por cristalización en metanol dio el nitrilo puro, de punto de fusión 254-255°C (descomposición). El espectro de absorción ultravioleta mostró $\lambda_{\text{EtOH max}} 231$ y 296 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 443$ y 429).

5. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida a 60-80°C, hasta obtener una goma espesa, y entonces se sublimó en el condensador un poco de fumaronitrilo no convertido (2,0 g). Se trató el residuo con benceno (que luego se decantó) y a continuación se le disolvió en metanol. Después de enfriar hasta 0°C, cristalizó la 2-metil-3-hidroxi-4,5-diciano-piridina. La recristalización en metanol o la sublimación a 170°C/0,1 mm dieron el dinitrilo puro, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 188-189°C (descomposición); $\lambda_{\text{EtOH max}} = 208,6, 218,3$ (inflexión), y 322,6 y 391 milimicras ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1,400, 1,020, 421$ y 5,9).

10. La comparación con una muestra auténtica confirmó la estructura de este compuesto. Esta reacción podría efectuarse igualmente bien empleando la mitad de la cantidad de hexacloro-acetona.

E J E M P L O 7.

20. Se calentaron a 120°C, durante 4,5 horas, 1,66 g de 4-metil-oxazol, 1,56 g de fumaronitrilo y 3,84 g de 2,5-dicloro-nitrobenzeno. La mezcla reaccional, oscura, se



23877

5. trató con benceno, se enfrió y se filtró. El producto, de color oscuro, fue disuelto en metanol y, por filtración, se separó 2-metil-3-hidroxi-5-ciano-piridina cristalina, de punto de fusión 246-251°C (descomposición). Las aguas madres metanólicas revelaron, por cromatografía de papel en tres sistemas distintos de disolvente, contener 2-metil-3-hidroxi-4,5-diciano-piridina y esta fue separada por cristalización fraccionada empleando metanol. El producto
10. final, sin embargo, contenía todavía vestigios del contaminante mononitrilo.

E J E M P L O 8.

15. Se calentaron a 110-115°C, durante 16 horas, 0,83 g de 4-metil-oxazol, 0,78 g de fumaronitrilo y 1,5 cc de nitrobenceno. Se añadió una mezcla de isopropanol/éter de petróleo (40-60°C) y se separó por filtración la materia
20. sólida, de color oscuro. Se extrajo el filtrado varias veces con éter de petróleo caliente (punto de ebullición, 40°C-60°C), que eliminó el alquitrán. Se concentró el filtrado, de color anaranjado claro, y el sólido cristalino, de punto de fusión 36-39,5°C, fue filtrado y recristalizado del éter de petróleo para obtener la 2-metil-4,5-
25. -diciano-piridina, de punto de fusión 60-61°C.

La capa nitrobencénica, después de extracción con isopropanol/éter de petróleo, depositó una materia sólida rojiza. Después de recristalización, este material demostró, por cro-



= 16 =

283877

matografía de papel y punto de fusión mixto, ser la 2-metil-3-hidroxi-5-ciano-piridina. Luego se comprobó, por cromatografía de papel, que la solución nitrobencénica contenía vestigios de la 2-metil-3-hidroxi-4,5-diciano-piridina.

5.

E J E M P L O 9.

Se calentaron en baño de aceite a 110°-120°C durante 16 horas, 4,15 g de 4-metil-oxazol, 7,2 g de éster dimetílico del ácido maleico y 10 cc de nitrobenceno. A la mezcla, de color oscuro, se añadieron 10 cc de metanol y luego un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. Los cristales que se separaron al enfriar la solución a 0°C fueron apartados por filtración y lavados con éter. Este clorhidrato bruto de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metoxicarbonil)-piridina, de punto de fusión 220°C (espuma a 178°C) fue purificado por recristalización en metanol/éter.

10.

15.

E J E M P L O 10.

Se calentaron en baño de aceite a 110°C, durante 5 horas, 0,83 g de 4-metil-oxazol y 1,44 g de éster dimetílico del ácido maleico. Se añadió esta mezcla a una solución de 6,37 g de acetato mercuríico en 5 cc de ácido acético y 10 cc de agua a 30-40°C. Se produjo un precipitado inmediato de 1,54 g de acetato mercurioso y a continuación se mantuvo la mezcla a 20°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se

20.

25.



= 17 =

283877

5. trató el filtrado con sulfuro de hidrógeno durante 1/4 de hora. La solución filtrada fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo secado por tratamiento con isopropanol, que luego se eliminó también bajo presión reducida. El residuo, en isopropanol, se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, y el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metoxicarbonil)-piridina, de punto de fusión 223-226°C (espuma a 174-176°C) fue separado por filtración y secado.

10.

E J E M P L O 11.

15. Se calentaron durante 6 horas, a 120°C, 2,08 g de 4-metil-oxazol, 3,24 g de éster dimetilico del ácido maleico y 197 g de 1-cloro-4-nitrobenceno. Se enfrió la mezcla reaccional y se la trató con metanol y con cloruro de hidrógeno etéreo. Luego se separó por filtración el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metilcarbonil)-piridina, de punto de fusión 223-227°C.

20.

E J E M P L O 12.

25. Se calentaron a 120°C, durante 4 horas, 2,08 g de 4-metil-oxazol, 3,24 g de éster dimetilico del ácido fumárico y 5 g de 1-cloro-4-nitro-benceno. Se formó de la manera ordinaria el clorhidrato del producto y el clorhidrato de 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(metoxicarbonil)-piridina, de punto de fusión 224°C, fue separado por filtración, lavado con éter y secado.



- 18 -

283877

EJEMPLO 13.

5. Se calentaron en baño de aceite a 120°C, durante 6 horas, 2,08 g de 4-metil-oxazol, 4,32 g de éster dimetilico del ácido fumárico y 6,4 g de 1,3-dicloro-4-nitro-benceno. El clorhidrato de la 2-metil-3-hidroxi-4,5-(meto-xicarbonil)-piridina se preparó de la manera ordinaria y presentó un punto de fusión de 223°C.



= 19 =

283877

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes británicas N° 209/62 del 3 de enero de 1.962 y N° 38356/62 del 10 de octubre de 1.962, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de derivados de piridina, que comprende el calentar ácido fumárico o maleico, o un derivado funcional suyo, con 4-metil-oxazol, añadir un agente deshidrogenante y, si se desea, convertir en vitamina B₆ el producto resultante.

10.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el calentamiento se efectúa en presencia de un agente deshidrogenante.

15.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se calienta un éster alifático de ácido fumárico o ácido maleico con 4-metil-oxazol en presencia de un agente deshidrogenante y, si se desea, se convierte en vitamina B₆ la 2-metil-3-hidroxi-4,5-di(alcoxicarbonil)-piridina resultante por reducción con hidruro de litio-aluminio.

20.



283877

4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el éster mencionado es un éster dimetilico o dietilico del ácido fumárico.
5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3 o la 4, caracterizado por el hecho de que como agente deshidrogenante se emplea un nitrobenzeno halogenado, por ejemplo el 2,5-dicloro-nitrobenzeno, y la mezcla reaccional se calienta a unos 110-150°C.
6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3 y la 4, caracterizado por el hecho de que como agente deshidrogenante se emplea una cetona halogenada, tal como la hexacloro-acetona, y el calentamiento se efectúa a unos 80°C en presencia de un ácido alcanoico.
7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el ácido alcanoico mencionado es un ácido alcanoico inferior, por ejemplo el ácido acético o el propiónico.
8. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se calienta el dinitrilo del ácido fumárico o maleico con 4-metil-oxazol en presencia de un agente deshidrogenante y, si se desea, se convierte en vitamina B₆ la 2-metil-3-hidroxi-4,5-diciano-piridina resultante.



283877

9. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que como agente deshidrogenante se usa un nitrobencono halogenado y la mezcla reaccional se calienta a unos 110-150°C.
5. 10. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que como agente deshidrogenante se usa una cetona halogenada, tal como la hexacloro-acetona, y se lleva a cabo la reacción a unos 60-80°C en presencia de un ácido alcanico.
10. 11. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que el ácido alcanico mencionado es un ácido alcanico inferior, por ejemplo el ácido acético.
15. 12. Un procedimiento para la fabricación de derivados de piridina.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- Madrid, a 2 de enero de 1.963.
- F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.
- p. a.

JAIIME ISERN MIRALLES

R. P.