

RAN 4220,3/44



1963

293 991

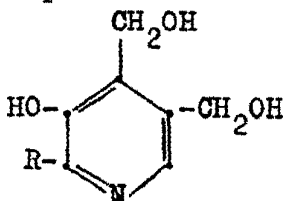
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo método
para preparar compuestos de la fórmula:



en que R es alquilo inferior,
y sus sales de adición de ácido

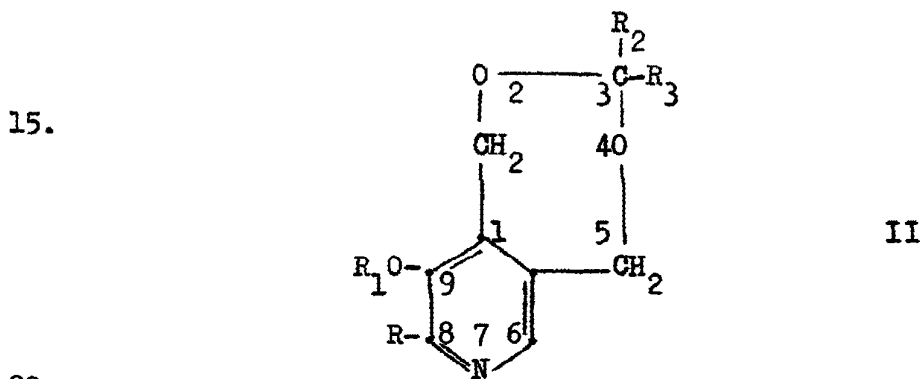


293991

Los compuestos de la fórmula anterior son una clase de compuestos conocida. El miembro más valioso de esta clase es aquel en el que R es metilo, y de ahí que se prefieran los compuestos en que R es metilo. Dicho compuesto es la vitamina B₆, o sea el piridoxol (algunas veces llamado también piridoxina).

El invento que aquí se expone comprende también nuevos intermediarios implicados en la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior.

10. Según una modalidad de realización del invento, los compuestos de la fórmula I anterior se preparan a partir de los compuestos de la fórmula:



20. en la que R tiene el mismo significado que antes, R₂ y R₃ representa, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y arilo y, tomados juntos, alquilenos inferior, mientras que R₁ es hidrógeno o alcanilo inferior,

25.

X



293991

y a partir de sus sales de adición de ácido. ✓

Los compuestos de las fórmulas I y II anteriores forman sales de adición de ácido tanto con los ácidos orgánicos como con los ácidos inorgánicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido oxálico, el ácido pícrico, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido toluensulfónico, y similares.

Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" representa grupos hidrocarburos saturados, tanto de cadena recta como ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. La expresión "alcanoilo inferior" comprende radicales, tanto de cadena recta como ramificada, de ácido alquilcarboxílicos inferiores, como acetilo, propionilo y análogos. La expresión "alquenilo inferior" comprende grupos hidrocarburos insaturados, tanto de cadena recta como ramificada, como 2-propenilo y análogos. La expresión "alquilenilo inferior" comprende grupos hidrocarburos saturados, tanto de cadena recta como ramificada, que tienen dos átomos de carbono terminales, como un polimetileno, por ejemplo, pentametileno.

Según el invento aquí expuesto, los compuestos de la fórmula I anterior se preparan a partir de los

25.

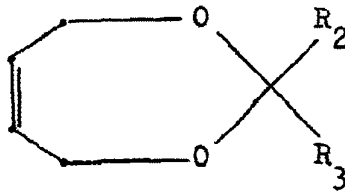


293991

compuestos de la fórmula II anterior por hidrólisis
ácida.

Además, según el invento aquí expuesto,
los compuestos de la fórmula II anterior se preparan
5. de preferencia a partir de 4,7-dihidro-1,3-dioxepinas
de la fórmula:

10.



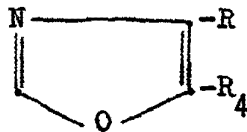
III

donde R_2 y R_3 tienen el mismo
significado que antes,

15.

por condensación con un oxazol de la fórmula:

20.



IV

donde R tiene el mismo significado que antes y R_4
es un miembro del grupo constituido por alcoxi
inferior y ciano.

25.

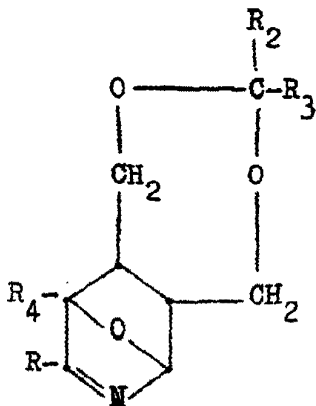


293991

La expresión "alcoxi inferior" comprende radicales alcohólicos, tanto de cadena recta como ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi y análogos.

La reacción de un compuesto de la fórmula 5. III con un compuesto de la fórmula IV da por resultado la formación de un intermediario de la fórmula:

10.



V

15.

donde R , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes.

20.

Este intermediario de fórmula V colapsa en las condiciones de la reacción, con pérdida de HR_4 , resultando la formación de un compuesto de la fórmula II en que R_1 es hidrógeno. Los compuestos de la fórmula II en que R_1 es alcoilo inferior

25.

pueden prepararse realizando la condensación en presencia de un agente alcooilante o por alcooilación subsiguiente.



293991

Los compuestos de la fórmula III son, en su mayor parte, compuestos conocidos. Sin embargo, ciertos miembros del grupo están inéditos y su preparación se expone en los ejemplos que siguen. Estos

5. nuevos materiales de partida entran en la esfera del invento.

La reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de fórmula IV, que representa un importante aspecto del invento aquí expuesto, se

10. realiza convenientemente a temperatura elevada, de preferencia a temperatura superior a unos 80°C, pero menor de unos 250°C. El límite superior de temperatura está determinado, desde luego, por la

15. estabilidad de los materiales, es decir, la reacción no debe efectuarse a temperatura tal que resulte la descomposición del material de partida de las fórmulas III y IV o del producto final de la fórmula II deseado. Se prefiere en especial realizar la reacción a temperatura entre unos 150°C y unos 200°C.

20. La reacción puede llevarse a cabo empleando un exceso del compuesto de la fórmula III o un exceso del compuesto de la fórmula IV, o bien utilizando ambos materiales de partida en cantidades equimolares. Sin embargo, se prefiere realizar la reacción utilizando

25. un exceso del material de partida de la fórmula III.



293991

La reacción puede efectuarse con o sin empleo de disolventes. En una modalidad de realización del invento, el compuesto de la fórmula III sirve de disolvente para la mezcla reaccional. En otra modalidad de realización, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte para los materiales de partida de las fórmulas III y IV y para el producto final de la fórmula II. Además, se ha comprobado que la reacción condensadora de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula III se cataliza con ácido. Por ejemplo, la reacción puede catalizarse empleando ácidos como el ácido acético, el ácido tricloroacético, el ácido p-toluensulfónico o análogos. El uso de tales agentes, sin embargo, no se prefiere, porque los materiales oxazólicos de partida, de la fórmula IV, son sensibles a los ácidos a las temperaturas que se utilizan para la reacción. No obstante, se ha comprobado que la reacción se autocataliza ventajosamente, es decir, el producto final de la fórmula II sirve para catalizar la reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV para producir el producto final de la fórmula II. Esto puede atribuirse tal vez al carácter ácido del compuesto de la fórmula II.



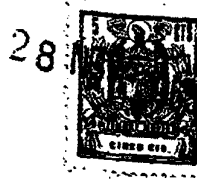
1963

293991

Los compuestos de la fórmula II preparados por la reacción que acaba de exponerse pueden hidrolizarse para formar compuestos de la fórmula I. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando ácidos.

5. Así, la hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula II dará un compuesto correspondiente de la fórmula I. La hidrólisis puede efectuarse tanto mediante ácidos orgánicos como mediante ácidos inorgánicos. Por ejemplo, pueden emplearse ácido acético, ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico alcohólico (tal como ácido clorhídrico metanólico o ácido clorhídrico etanólico), ácido acético acuoso/ácido perclórico o análogos. La intensidad del ácido no es crítica, pero el aumento de intensidad del ácido ocasiona
10. mayor rapidez de hidrólisis. Los compuestos de la fórmula II en que tanto R_2 como R_3 son distintos de hidrógeno, son los más sensibles a la hidrólisis. Los compuestos de la fórmula II en que uno de los símbolos R_1 y R_2 es hidrógeno, son menos sensibles a la hidrólisis ácida, y se ha comprobado que los compuestos de la fórmula II en que tanto R_2 como R_3 son hidrógeno, son los de hidrolización más lenta.

La hidrólisis ácida puede efectuarse a cualquier temperatura, pero el aumento de la temperatura incrementa la rapidez de la hidrólisis.



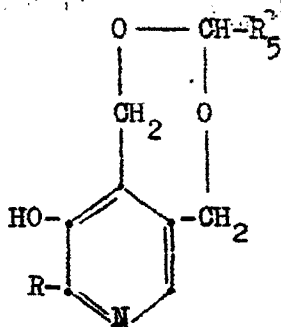
293991

En una modalidad de este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan directamente a partir de compuestos de las fórmulas III y IV sin aislamiento de los compuestos intermediarios de la fórmula II.

5. En otras palabras, el producto de la condensación de un compuesto de la fórmula III y un compuesto de la fórmula IV se somete a hidrólisis ácida in situ, sin aislarlo. Esto puede efectuarse por simple adición de ácido a la mezcla reaccional.

10. En una modalidad preferida del invento, un compuesto de la fórmula III en que uno por lo menos de los símbolos R_2 y R_3 es hidrógeno, se condensa con un compuesto de la fórmula IV. La reacción da un intermediario de la fórmula:

15.



VI

20.

donde R tiene el mismo significado que antes y R_5 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y arilo.

25.



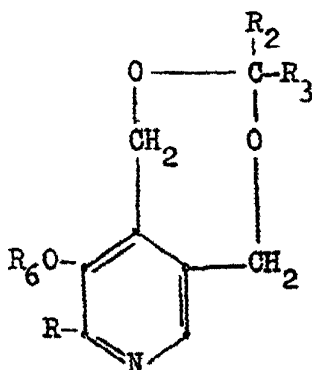
293991

Este intermediario de la fórmula VI puede someterse luego a hidrólisis ácida, con o sin aislamiento, según se ha descrito antes, para obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I. Se prefiere

5. en especial el uso de materiales de partida tales que en el compuesto de la fórmula VI R_5 sea hidrógeno o alquilo inferior, particularmente isopropilo.

- En otra modalidad de realización del invento, la reacción de un compuesto de la fórmula III con un
10. compuesto de la fórmula IV se efectua en presencia de un agente de alcanoilación inferior, por ejemplo un haluro de alcanoil inferior o un anhídrido de alcanoil inferior. Como resultado de llevar a cabo la reacción en presencia de tal agente, se obtiene
15. un intermediario de la fórmula II en el que el grupo 9-hidroxi está esterificado, o sea un compuesto de la fórmula:

20.



VII

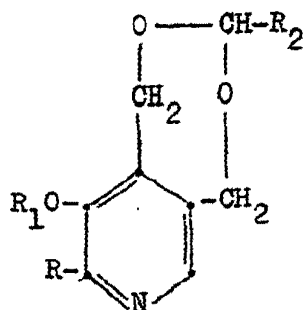
25.

donde R , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes y R_6 es alcanoil inferior.



5. Con la hidrólisis ácida de este compuesto, en las mismas condiciones que se usan para hidrolizar un compuesto de la fórmula II a fin de formar un compuesto de la fórmula I, se ha comprobado que el sustituyente 9-alcanoiilo inferior se hidróliza convirtiéndose en grupo 9-hidroxi. Esta hidrólisis simultánea del anillo dioxepínico y del grupo 9-alcanoiilo inferior puede realizarse con o sin aislamiento del compuesto de la fórmula VII.

10. El nuevo procedimiento aquí descrito da por resultado la formación de una variedad de nuevos compuestos. Así pues, algunos de los materiales de partida de la fórmula III son nuevos. Además, los intermediarios de fórmula V preparados por condensación
15. de un compuesto de la fórmula III y un compuesto de fórmula IV son compuestos nuevos, Asimismo son nuevos los productos de esta reacción, o sea los compuestos de la fórmula II. Dentro del grupo genérico de
20. compuestos de la fórmula II, los compuestos de la fórmula



25.



293991

constituyen un subgrupo preferido. Se ha comprobado que la actuación a través de dichos intermediarios, con o sin aislamiento de ellos, tiende a dar los mejores rendimientos de productos finales de la fórmula I.

5. Los ejemplos que siguen son ilustraciones del invento, pero no lo limitan. Todas las temperaturas están expresadas en grados cenográfados.

EJEMPLO 1.

10. Se agita durante 21 horas una mezcla de 300 g de cis-2-buten-1,4-dio, 3,0 litros de acetona, 200 g de sulfato sódico anhidro y 13 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se neutraliza el ácido por adición de 500 g de carbonato de plomo, con agitación,
15. en un período de 20 horas. Se separan las sales inorgánicas por filtración y se agita el filtrado con 125 g de carbonato potásico anhidro durante 1 1/2 horas. Se concentra a presión atmosférica la solución filtrada y se destila el residuo en vacío.
20. Recogiendo la fracción que hierve a 45-51,5°/20,5-22 mm de Hg y fraccionándola a presión atmosférica, se obtiene 4,7-dihidro-2,2-dimetil-1,3-dioxepina, en forma de un líquido incoloro, de punto de ebullición 144,5-147°/755 mm de Hg, $n_D^{24,5} = 1,4465$.
- 25.



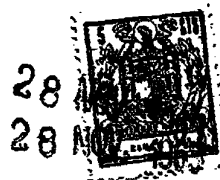
293991

EJEMPLO 2.

- Se combinan 2,16 g de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo, 2,4 g de 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y 50 mg de ácido tricloroacético, se encierra la mezcla en un
5. tubo y se la calienta a 150° durante 20 horas. Se enfria el tubo, se le abre y se trata la mezcla reaccional con 200 cc de cloruro de metileno. El material insoluble se separa por filtración y se desecha. Se lleva la solución hasta sequedad completa por medio
10. de un evaporador giratorio, y queda un residuo parcialmente cristalino. La cristalización en éter proporciona 1,5-dihidro-8-metilpirido/3,4-e/1,3dioxepin-9-ol bruto. La sublimación de este material en alto vacío da material purificado, de punto de
15. fusión 175-176°.

EJEMPLO 3.

- Se disolvieron en una pequeña cantidad de etanol absoluto caliente 100 mg de 1,5-dihidro-
20. -8-metilpirido/3,4-e/1,3dioxepina-9-ol. La adición de cloruro de hidrógeno etanólico y de éter proporcionó, después del enfriamiento consecutivo, clorhidrato de 1,5-dihidro-8-metilpirido/3,4-e/1,3dioxepina-9-ol. La sublimación de este material
25. en vacío y la cristalización en etanol absoluto/éter



293991

dió el producto purificado de punto de fusión 208-208,5°.

EJEMPLO 4.

5. Se introdujeron 1,0 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo y 6,0 g de 4,7-dihidro-1,3-dioxepina en un tubo que se cerró y se calentó durante 17 horas a 180°. Después del enfriamiento, se pasó la mezcla reaccional a un matraz de 500 cc, de fondo redondo, se la
10. evaporó en alto vacío hasta sequedad completa y se disolvió el residuo en cloruro de hidrógeno etanólico caliente. Después de adición de éter y de enfriamiento consecutivo, se produjo la cristalización, que proporcionó clorhidrato bruto de 1,5-dihidro-8-metilpirido
15. $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol. La cristalización repetida en etanol absoluto/éter dió producto purificado, de punto de fusión 208-208,5°.

EJEMPLO 5.

20. Se introdujeron 6 g de 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y 1 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo en un tubo que se cerró y se calentó durante 34 horas a 180°. Después del enfriamiento, se pasó la mezcla reaccional a un matraz de 500 cc y de fondo redondo
25. y se la llevó hasta sequedad en vacío. Se disolvió el residuo en 250 cc de anhídrido acético caliente



293991

- y se la hirvió en reflujo durante una hora. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, se extrajo el residuo repetidamente con éter y se llevó la solución hasta sequedad completa después
5. de tratarla con carbón y con sulfato magnético. El tratamiento del residuo con cloruro de hidrógeno etanólico y con éter proporcionó acetato purificado del clorhidrato de 1,5-dihidro-8-metilpirido $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol, en forma de cristales blancos,
10. de punto de fusión 194-195°.

EJEMPLO 6.

- Se disolvió 1,0 g de acetato del clorhidrato de 1,5-dihidro-8-metilpirido $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol
15. en 20 cc de agua y se ajustó el pH de la solución a 7,0 con hidróxido sódico.

- La solución neutralizada se extrajo repetidamente con éter y los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato magnético. Se llevó la solución
20. hasta sequedad y se cristalizó el residuo en éter/éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°), lo que dió acetato purificado de 1,5-dihidro-8-metilpirido $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol, de punto de fusión 86,5-87,5°.



EJEMPLO 7.

- Se combinaron 3 cc de 4-metil-5-oxazolcarbo-
nitrilo y 25,6 g de 4,7-dihidro-2-isopropil-1,3-
-dioxepina y se calentó el conjunto a 180°, durante
5. 48 horas, en un tubo cerrado. Se enfrió la mezcla
reaccional y se la llevó hasta sequedad completa
en alto vacío. Se disolvió el residuo en 800 cc de
éter y el material insoluble se separó por filtra-
ción y se desechó. El filtrado se trató con carbón y
10. sulfato magnético, se filtró y se concentró a presión
reducida hasta pequeño volumen. Después de añadir éter
de petróleo (de punto de ebullición 30-60°) se pro-
dujo la cristalización, que proporcionó 1,5-dihidro-
-3-isopropil-8-metil-pirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-
15. -9-ol bruto. Dos recristalizaciones en la misma mezcla
de disolvente dieron producto purificado, de punto de
fusión 164-164,5°.

EJEMPLO 8.

20. Se disolvieron en 300 cc de éter 500 mg.
de 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]
dioxepin-9-ol. Después de añadir cloruro de hidrógeno
alcohólico, se produjo la precipitación del clorhidrato
de 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]
25. dioxepin-9-ol. La recristalización en etanol absoluto



293991

dió producto purificado, de punto de fusión 190-191° (descomposición).

EJEMPLO 9.

- 5. Se hirvieron en reflujo 200 mg. de 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol, durante 30 minutos, con anhídrido acético. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se disolvió el residuo en éter, se le extrajo el disolvente con bicarbonato sódico acuoso, se le lavó con
- 10. agua y se le secó sobre sulfato sódico. Se hizo pasar por la solución etérea cloruro de hidrógeno gaseoso y se obtuvo un clorhidrato amorfo, que fué cristalizado en etanol absoluto/éter. El producto cristalino aquí
- 15. obtenido, acetato del clorhidrato de 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol, fundió a 173-173,5°.

EJEMPLO 10.

- 20. Se combinaron 1 cc de 4-metil-5-oxazolcarbocnitrilo y 10,6 g de 4,7-dihidro-2-fenil-1,3-dioxepina y se calentó el conjunto a 180°, durante 51 horas, en un tubo cerrado. Se enfrió la mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad completa en alto vacío. Se
- 25. extrajo el residuo con 0,5 litros de éter y el material insoluble se separó por filtración y se desechó. El

28 NOV



- 18 -

293991

- filtrado se trató con carbón y con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío hasta sequedad completa por medio de un evaporador giratorio. Se cromatografió el residuo sobre sílice (Florisil, de la Floridin Co., Tallahassee, Florida) y se eluyó el producto con éter. La cristalización en éter dió 1,5-dihidro-8-metil-3-fenilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol, que, después de dos recristalizaciones en éter/éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°), proporcionó producto purificado, de punto de fusión 160-160,5°.

EJEMPLO 11.

- Se combinaron 3 cc de 4-metil-5-oxazolcarbocnitrilo y 30,3 g de 4',7'-dihidrospiro[ciclohexan-1,2'-[1,3]-dioxepina] y se calentó el conjunto a 180°, durante 40 horas, en un tubo cerrado. Se enfrió la mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad completa en alto vacío. El residuo se extrajo con 800 cc de éter y el material insoluble se separó por filtración y se desechó. El filtrado se trató con carbón y con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida hasta pequeño volumen. Después de añadir éter de petróleo (punto de ebullición, 30-60°), se produjo la cristalización, que proporcionó 1',5'-dihidro-8'-metilspiro-[ciclohexan-3'-pirido[3,4-e] [1,3]dioxepina]-



293991

-9'-ol bruto. Dos recristalizaciones en el mismo sistema disolvente dieron producto purificado, de punto de fusión 167-169° (en vacío).

5. EJEMPLO 12.

100 mg de 1',5'-dihidro-8'-metilspiro[ciclohexan-3'-pirido[3,4-e] [1,3]dioxepin/-9'-ol se disolvieron en 10 cc de cloruro de hidrógeno l-n, se calentaron en baño de vapor durante 15 minutos y se evaporaron hasta sequedad, lo que dió clorhidrato bruto de piridoxol. Después de una cristalización en etanol absoluto, el producto resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol.

15. EJEMPLO 13.

Se calentó en baño de vapor, durante 15 minutos, una solución de 100 mg de 1,5-dihidro-8-metil-3-fenilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol en 10 cc de ácido clorhídrico l-n. La evaporación de la solución acuosa dió un residuo que fue cristalizado en etanol absoluto, para obtener clorhidrato bruto de piridoxol, cristalino y de punto de fusión 202-203° (descomposición), que resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica del clorhidrato de piridoxol después de una recristalización en etanol absoluto.



293991

EJEMPLO 14.

Se disolvieron 200 mg de 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol en 20 cc de cloruro de hidrógeno l-n, se calentó la solución en baño de vapor durante 15 minutos y se la evaporó hasta sequedad, lo que dió clorhidrato bruto de piridoxol. Después de una cristalización en etanol absoluto, el producto resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol.

EJEMPLO 15.

Se disolvieron 50 mg de 1,5-dihidro-8-metilpirido $\overline{[3,4-e]}$ $\overline{[1,3]}$ dioxepin-9-ol en una mezcla de 5 cc de ácido acético, 1 cc de agua y 0,1 cc de agua y 0,1 cc de ácido perclórico (al 72%) y se calentó esta solución a temperatura de reflujo durante 3 horas. Luego se eliminaron los disolventes en vacío y se recristalizó el residuo en cloruro de hidrógeno etanólico, lo que dió clorhidrato bruto de piridoxol, que fundió a 197° (descomposición). La recristalización en etanol dió una sustancia, de punto de fusión 208-209° (descomposición), que resultó idéntica en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol.



293991

EJEMPLO 16.

- Se introdujeron 1 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo y 8,5 mg de 4,7-dihidro-2-isopropil-1,3-dioxepina en un tubo que se cerró y se calentó durante
5. 64 horas a 180°. Después de enfriar, se pasó la mezcla reaccional a un matraz de 500 cc y fondo redondo y se la llevó hasta sequedad en vacío. El residuo, después de disuelto en acetato de etilo, fue tratado con carbón y llevado hasta sequedad completa. El resi-
10. duo así obtenido se disolvió luego en 50 cc de ácido clorhídrico 1-n caliente y llevado hasta sequedad. La cristalización del residuo proporcionó clorhidrato de piridoxol cristalino, bruto, de punto de fusión 202-203° (descomposición). Después de una recristali-
15. zación en etanol, se obtuvo material que resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol.

EJEMPLO 17.

20. Se combinaron 2 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo y 21,2 g de 4,7-dihidro-2-fenil-1,3-dioxepina y se calentó el conjunto a 180° en un tubo cerrado, durante 34 horas. Se enfrió la mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad completa en
25. alto vacío. El residuo se extrajo en 800 cc de éter, y el material insoluble fue separado por filtra-



293991

- ción y desechado. El filtrado se trató con carbón y con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío hasta sequedad por medio de un evaporador giratorio. El tratamiento del residuo con cloruro de
5. hidrógeno etanólico proporcionó directamente clorhidrato de piridoxol cristalino, bruto, de punto de fusión 197-199° (descomposición), que resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol después de una recristalización en etanol absoluto.
- 10.

EJEMPLO 18.

- Se combinaron 3 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo y 30,3 g de 4',7'-dihidrospiro/ciclohexan-
15. -1,2' $\sqrt{1,3}$ -dioxepina y se calentó el conjunto a 180° en un tubo cerrado, durante 40 horas. Se enfrió la mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad completa en alto vacío. El residuo se extrajo con 800 cc de éter y el material insoluble se separó por filtra-
20. ción y se desechó. El filtrado se trató con carbón y con sulfato magnésico, se filtro y se evaporó en vacío hasta sequedad por medio de un evaporador giratorio. El tratamiento del residuo con cloruro de hidrógeno etanólico proporcionó directamente clorhidrato
25. de piridoxol cristalino, bruto, de punto de fusión



293991

201-203° (descomposición), que resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol después de una recristalización en etanol absoluto.

5.

EJEMPLO 19.

Se combinaron 3 cc de 4-metil-5-oxazolcarbocitrilo y 25,2 g de 4,7-dihidro-2-propenil-1,3-dioxepina y se calentó el conjunto a 180° en un tubo cerrado, durante 17 horas. Se enfrió la mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad completa en alto vacío. El residuo se extrajo con 800 cc de éter y el material insoluble se separó por filtración y se desechó. El filtrado se trató con carbón y con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó en vacío hasta sequedad por medio de un evaporador giratorio. El residuo se cromatografió sobre sílice (Florisil, de la Floridin Co., de Tallahassee, Florida) y el producto se eluyó con éter. No se realizó ningún intento de cristalizar el producto (1,5-dihidro-8-metil-3-propenil-pirido[3,4-e][1,3]-dioxepin-9-ol). El tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico proporcionó directamente clorhidrato de piridoxol cristalino, bruto, de punto de fusión 202-204° (descomposición), que resultó idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxol después de una recristalización en etanol absoluto.



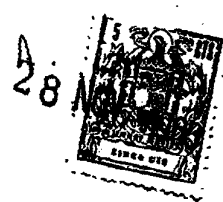
293991

EJEMPLO 20.

- Se combinaron 3 cc de 4-metil-5-oxazolcarbo-
nitrilo y 23,1 g de 4,7-dihidro-2,2-dimetil-1,3-
-dioxepina y se calentó el conjunto a 180° en un
5. tubo cerrado, durante 34 horas. Se enfrió la
mezcla reaccional y se la llevó hasta sequedad com-
pleta en alto vacío. El residuo se extrajo con
800 cc de éter y el material insoluble se separó por
filtración y se desechó. El filtrado se trató con
10. carbón y con sulfato magnésico, se filtró y se
evaporó en vacío hasta sequedad por medio de un
evaporador giratorio. No se realizó ningún intento
de cristalizar el producto (1,5-dihidro-3,3,8-trimetil-
-pirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol). El tratamiento con
15. cloruro de hidrógeno etanólico proporcionó directamente
clorhidrato bruto y cristalino de piridoxol, de punto
de fusión 202-202,5° (descomposición), que resultó
idéntico en todos los aspectos a una muestra auténtica
de clorhidrato de piridoxol después de una recrista-
20. lización en etanol absoluto.

EJEMPLO 21.

- En una autoclave se calentó a 180°, durante
30 horas, una mezcla de 4-metil-5-etoxioxazol (6,4 g)
25. y 4,7-dihidro-2-isopropil-1,3-dioxepina (42,6 g). Se
dejó enfriar la mezcla y luego se la sacó del recipien-



293991

te arrastrándola con 135 cc de metanol. Se obtuvo una solución oscura que contenía 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol, que fue concentrada en vacío. Luego se disolvió el residuo, oscuro y viscoso, en 25 cc de ácido clorhídrico 2-n y se concentró esta solución en vacío. El residuo fue disuelto en 25 cc de etanol y a esta solución se añadieron 25 cc de ácido clorhídrico etanólico (al 37%) y 7 cc de agua. La cristalización del clorhidrato de piridoxol se produjo casi inmediatamente. Se enfrió la mezcla a 0° durante varias horas y se la filtró, lo que dió clorhidrato bruto de piridoxol, de punto de fusión 194,5-196° (sin corregir).

15.

EJEMPLO 22.

Se combinaron 3,0 cc de 4-metil-5-oxazolcarbonitrilo y 18,0 g de 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y se calentó el conjunto a 100° durante 7 días. Después del enfriamiento, se llevó la mezcla reaccional a sequedad completa en alto vacío y se disolvió el residuo en cloruro de hidrógeno etanólico caliente. Después de añadir éter y del enfriamiento consecutivo, se produjo la cristalización, dando clorhidrato bruto de 1,5-dihidro-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol. La cristaliza-

25.



283991

ción repetida en etanol absoluto/éter dió producto purificado, de punto de fusión 208-208,5°.

EJEMPLO 23.

5. Se disolvieron 400 mg de acetato de clorhidrato de 1,5-dihidro-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol en 20 cc de cloruro de hidrógeno metanólico 12-n y se hirvió la solución en reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento se produjo la cristalización,
10. dando clorhidrato de piridoxol, de punto de fusión 207-208° (descomposición).

EJEMPLO 24.

- En una autoclave, se calentó a 180°
15. durante 24 horas una solución de 24,0 g de 4-metil-5-metoxiazol en 180,9 g de 4,7-dihidro-2-isopropil-1,3-dioxepina. No se aisló el intermedio 1,5-dihidro-3-isopropil-8-metilpirido[3,4-e] [1,3]dioxepin-9-ol, sino que se concentró en vacío la mezcla reaccional
20. para eliminar el exceso de 2-isopropil-1,3-dioxep-5-eno y al residuo oscuro se añadieron 150 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se calentó la mezcla en baño de vapor durante 30 minutos y luego se la concentró en vacío. El residuo fue disuelto en 200 cc de ácido clorhídrico
25. alcohólico (al 18%) y enfriado hasta 0°. Por filtración, se obtuvo clorhidrato de piridoxol, de punto



1963

293991

de fusión 195-196° (sin corregir), que no cambia en mezcla con una muestra auténtica.

El 4-metil-5-metoxioxazol antes mencionado y su preparación no constituye parte de este invento,

5. pero se explican a continuación a fin de que esta memoria sea completa.

10. 20 g del éster metílico de N-formil-alanina en 200 cc de cloroformo seco se tratan con 80 g de pentóxido fosfórico y se agitan en reflujo durante 5 horas. Luego se descompone la mezcla con hielo y con solución de hidróxido sódico 2-n y se la extrae por dos veces con cloroformo. Se evapora el cloroformo y se destila el residuo, lo que da 3,24 g de 4-metil-5-metoxioxazol, de punto de ebullición 140-142°C/760 mm.

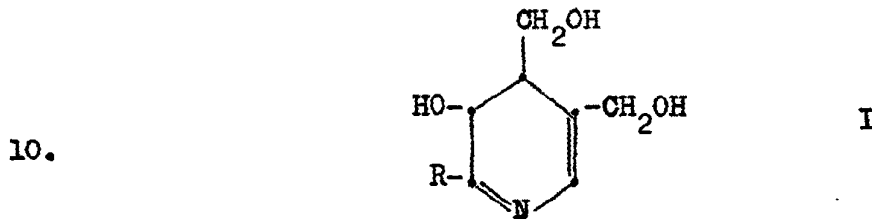


203991

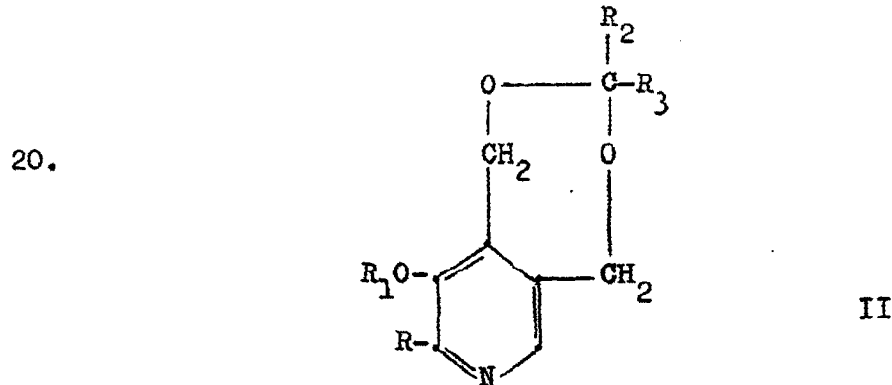
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 241.019 del 29 de noviembre de 1.962.

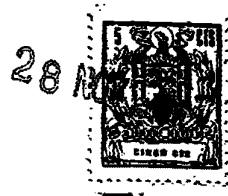
5. 1. Un procedimiento para fabricar derivados de piridina, que corresponden a la fórmula



15. en que R es un grupo alquilico inferior, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende el someter un compuesto de la fórmula



25.

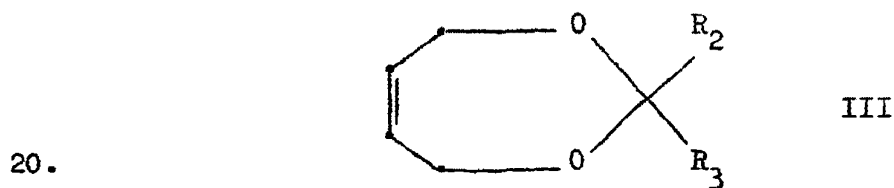


293991

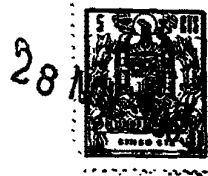
5. en que R tiene el mismo significado que antes, R_1 es hidrógeno o alcanilo inferior y R_2 y R_3 son, individualmente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o arilo o, tomados juntos, alquileo inferior,

10. o una sal suya de adición de ácido, a hidrólisis ácida y, si se desea, el convertir el producto resultante en una sal de adición de ácido.

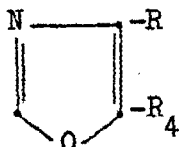
15. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara el compuesto de la fórmula II condensando una 4,7-dihidro-1,3-dioxepina de la fórmula



25. en que R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, con un oxazol de la fórmula



293991



IV

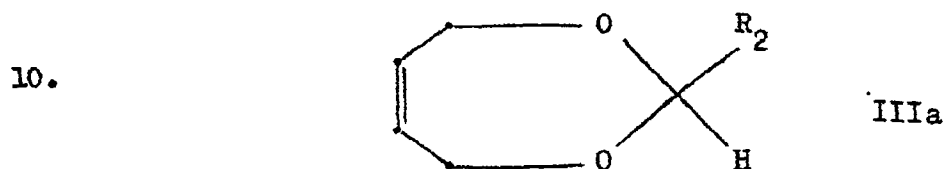
5. en que R tiene el significado expuesto en la reivindicación 1 y R₄ es un grupo alcoxi inferior o el grupo ciano.
10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que la condensación se efectúa en condiciones hidrolizantes, formándose in situ el compuesto de la fórmula I.
15. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por prepararse el compuesto de la fórmula II por condensación de una dioxepina de la fórmula III con un oxazol de la fórmula IV en presencia de un agente de alcanoilación inferior.
20. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por efectuarse la condensación en presencia de un agente de alcanoilación inferior.
25. 6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse



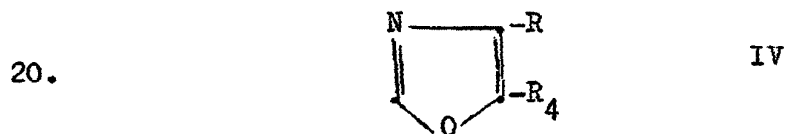
293991

un compuesto de la fórmula II en el que uno por lo menos de los sustituyentes R_2 y R_3 es hidrógeno.

5. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que se prepara el compuesto de la fórmula II por reacción de una dioxepina de la fórmula



15. en que R_2 es hidrógeno o alquilo inferior
con un oxazol de la fórmula



25. en que R es un grupo alquílico inferior y R_4 es un grupo alcoxi inferior o el grupo ciano.



293991

8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 y 7, caracterizado por efectuarse la condensación a temperatura elevada, de preferencia a temperatura superior a unos 80°C, pero inferior a unos 250°C.

9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 7 y 8, caracterizado por emplearse un exceso del material de partida de la fórmula III.

10. Un procedimiento para fabricar derivados de piridina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 32 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de noviembre de 1.963.

p. a.

JAMIE ISEEN MIRALLES
P.P.