

26 OCT. 1965



318915

P.- 30.402

Case N. F- 1282 L

318915

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de TANABE SEIYAKU CO., LTD., entidad japonesa, establecida en 21, Doshomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-ALCOXI-1,3-OXAZOL-4-IL-ACETATO DE ALCOHILLO"

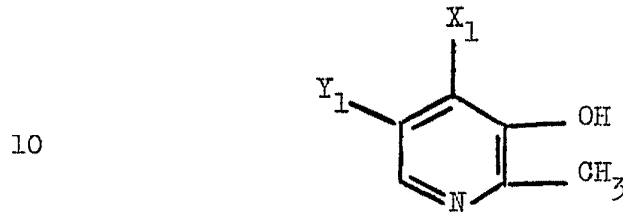
La presente invención se refiere a la síntesis de piridoxina y a nuevos compuestos intermedios en la síntesis.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar piridoxina, en el que se sintetizan nuevos compuestos intermedios. Otro objeto es proporcionar un procedimiento para preparar piridoxina, que es más ventajoso, económica y comercialmente, en comparación con los métodos anteriores.

Según una realización de la presente invención,

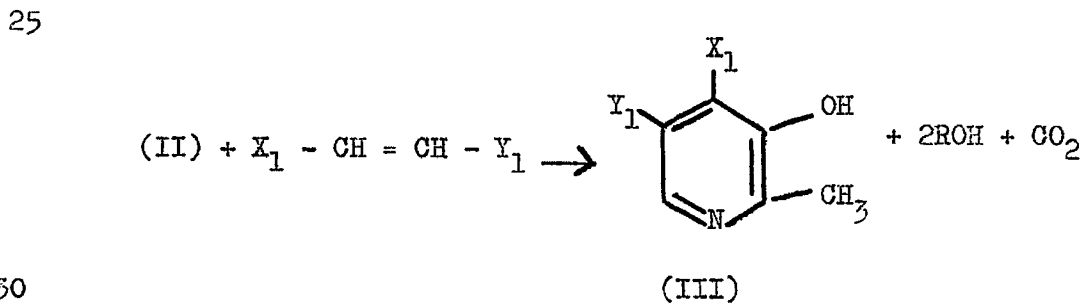
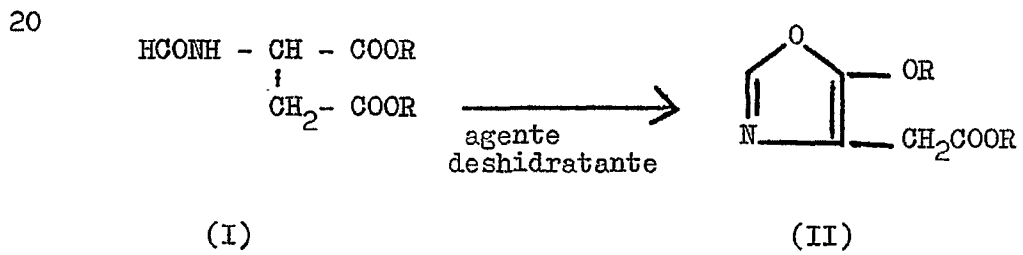


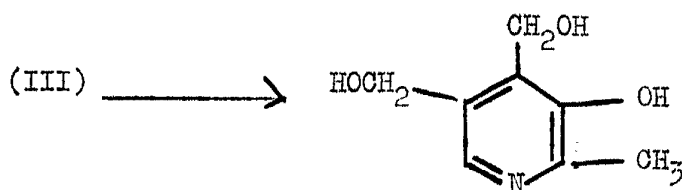
la piridoxina se puede sintetizar por las operaciones de
 convertir N-formilaspartato de dialcoholo en 5-alcóxi-1,3-
 -oxazol-4-il-acetato de alcoholo, condensación del tipo
 Diels Alder del compuesto de oxazol con un compuesto die-
 5 nófilo de fórmula: $X_1 - CH = CH - Y_1$, para producir un
 compuesto de 3-piridinol de fórmula:



donde X_1 e Y_1 representan un sustituyente convertido en
 grupo hidroximetilo por el tratamiento posterior; o repre-
 15 sentan un radical divergente, ya sea $-COOCO-$ o $-CH_2OCH_2-$;
 y tratar el resultante compuesto de 3-piridinol, para pro-
 ducir piridoxina.

El procedimiento se puede ilustrar por las si-
 guientes ecuaciones:





5

Piridoxina

donde R representa un radical alcohilo, y X_1 e Y_1 tienen los mismos significados antes indicados.

La primera operación se puede efectuar calentando N-formilaspartato de dialcohilo (I) y un agente deshidratante tal como pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, en un disolvente inerte tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, dioxano, etc.

El número de carbonos del radical alcohilo en el N-formilaspartato de dialcohilo (I) de partida no afecta esencialmente a la reacción, pero es conveniente emplear aquellos que tienen menos de 6 átomos de carbono. La reacción tiene lugar preferiblemente por calentamiento de la mezcla de reacción, gradualmente, y tratando luego a reflujo durante varias horas.

El 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohilo así producido es el compuesto intermedio clave en la síntesis de piridoxina de la presente invención.

La condensación tipo Diels Alder de la segunda operación se puede efectuar haciendo reaccionar dicho compuesto intermedio con un compuesto dienófilo de fórmula $X_1 - CH = CH - Y_1$, donde X_1 e Y_1 tienen el mismo significado antes indicado.

Son ejemplos de dichos compuestos etilénicos el



ácido maleico, ácido fumárico, nitrilos, anhídridos y ésteres alcohólicos de dichos ácidos, 1,4-dialcoxibuteno-2, 1,4-dialcanóloxibuteno-2, 1,4-diaminobuteno-2, 2,5-dihidrofurano y 4-alcanóloxicrotonitrilo.

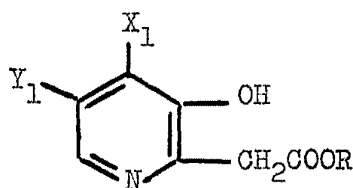
5 En cuanto al otro reaccionante, el compuesto de oxazol (II) que se produce en la primera operación se puede usar en la segunda operación. Como alternativa, dicho compuesto de oxazol (II) se hidroliza para obtener el ácido libre. También se pueden usar el ácido libre resultante, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio o amina.

10

La reacción del tipo Diels Alder se puede efectuar preferiblemente por calentamiento a aproximadamente de 50 a 150°C, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido oxálico o ácido acético. En esta reacción, la escisión del grupo alcoxi correspondiente a la posición 3 del núcleo de piridina tiene lugar simultáneamente, dando el compuesto ácido 4,5-disustituido-3-hidroxi-2-piridilacético (IV).

15

20

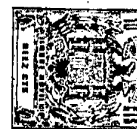


25

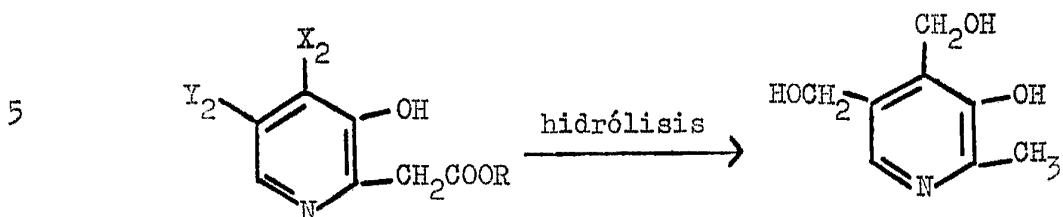
(IV)

Además de lo anterior, puede tener lugar la descarboxilación de dichos compuestos carboxílicos, dando compuestos de 3-piridinol (III) en el caso de que el reac

30



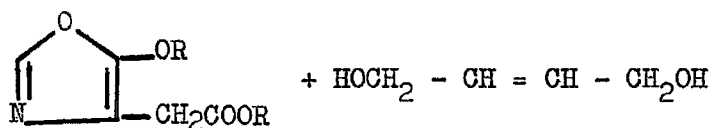
hidroximetilo puede acompañar a la descarboxilación para dar piridoxina.



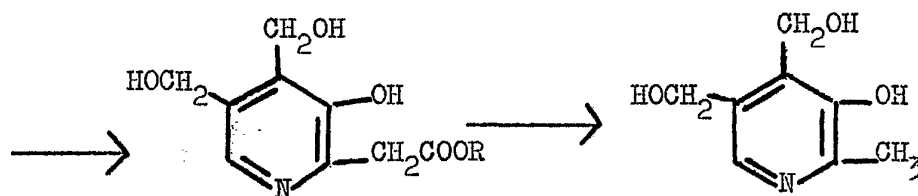
10 (X_2 e Y_2 son grupos hidrolizables, tales como alcoximetilo, o aciloximetilo).

Quando se hace reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcoholo con 1,4-dihidroxi-buteno-2, se puede obtener piridoxina por la posterior hidrólisis que acompaña a la descarboxilación.

15



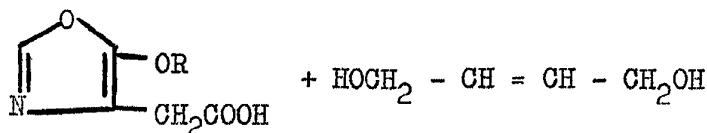
20



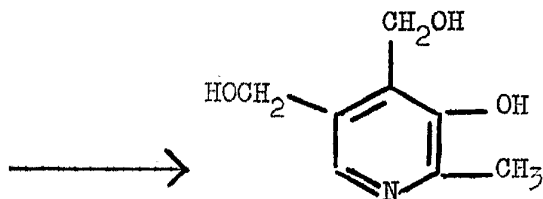
25

Como alternativa, la piridoxina se puede obtener directamente cuando el compuesto ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético se hace reaccionar con 1,4-dihidroxi-buteno-2.

318915



5



10

Como disolvente de reacción empleado en esta reacción tipo Diels Alder, son preferibles el agua, metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, ácido acético, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, benceno y acetonitrilo, etc.

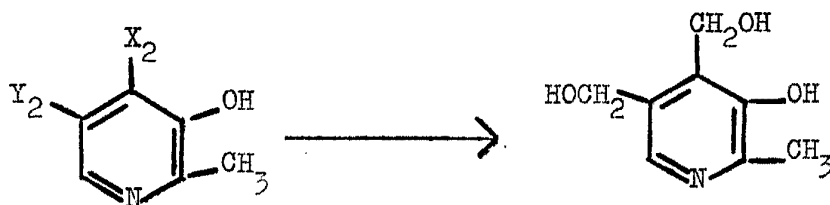
15

La última operación, que es necesaria en los casos en que los sustituyentes de la 4,5-disustituida-3-hidroxi-2-metilpiridina sean distintos de grupos hidroximetilo, se puede efectuar de cualquier manera usual para obtener piridoxina.

20

Cuando se eligen como sustituyentes en el compuesto (III) grupos hidrolizables tales como alcoximetilo o aciloximetilo, la piridoxina se puede obtener por hidrólisis de dichos grupos.

25



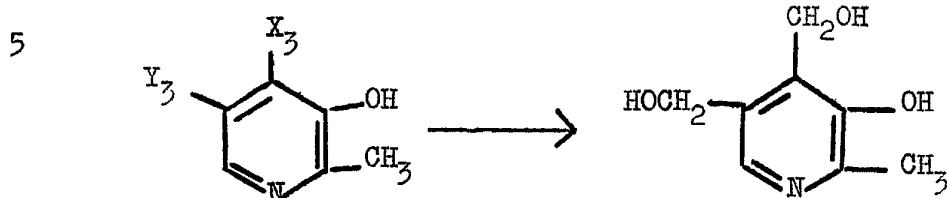
(X₂ e Y₂ tienen el mismo significado antes indicado).

30

Cuando el compuesto (III) tiene sustituyentes



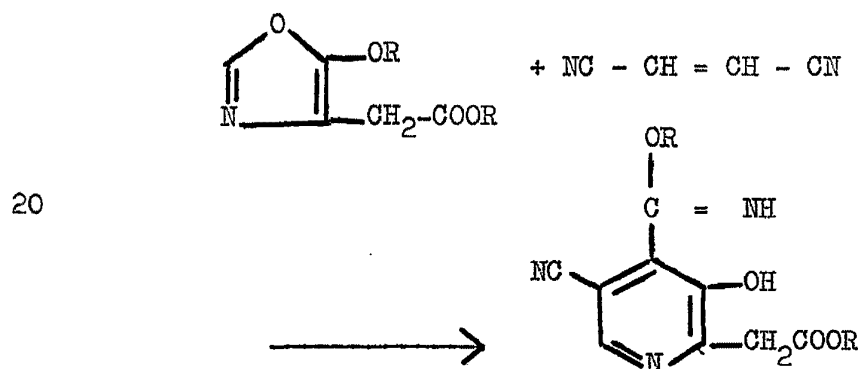
tales como carboxilo, alcoxicarbonilo o alcanóloximetilo, se pueden convertir en piridoxina reduciéndolos, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio.



10 (X_3 e Y_3 son carboxilo, alcoxicarbonilo o alcanóloximetilo).

Quando en la segunda operación se hace reaccionar un fumaronitrilo y 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcoholo, se produce 2-alcoxicarbonil-5-ciano-3-hidroxi-4-piridilimidato de alcoholo.

15



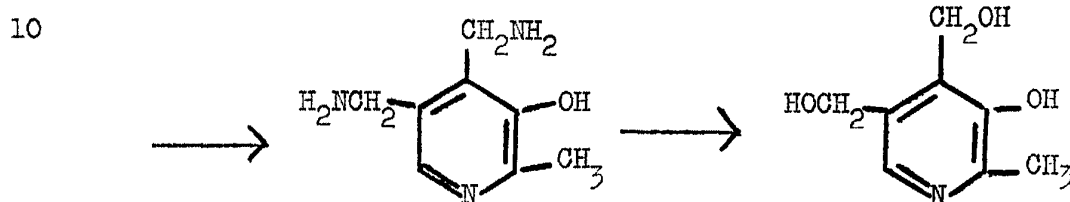
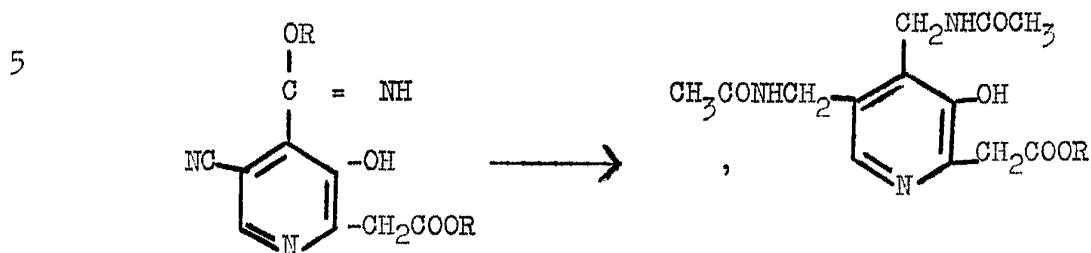
25 El producto se puede derivar también a piridoxina, aplicando el tratamiento conocido que es aplicable a la conversión de grupos ciano en grupos hidroximetilo, antes o después de la descarboxilación.

30 Por ejemplo, se puede producir piridoxina con buen rendimiento, a partir del compuesto, reduciendo cata

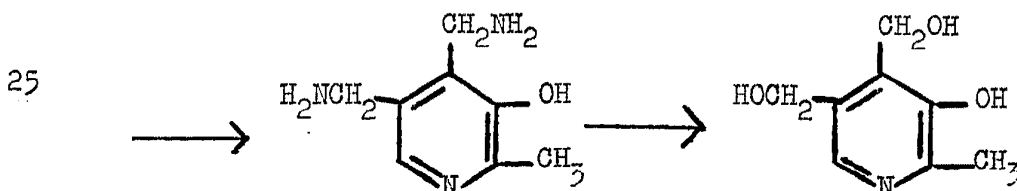
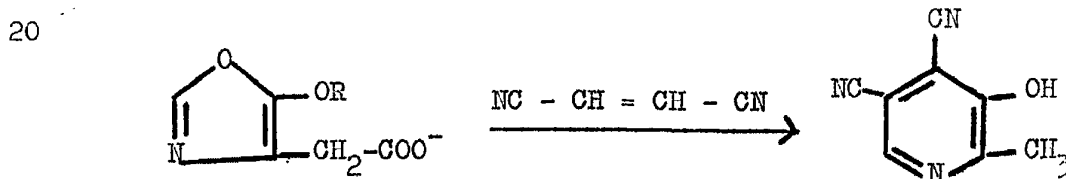
318915



líticamente con níquel Raney en ácido acético, calentando con ácido, y diazotando con ácido nitroso, como se ilustra en la siguiente ecuación.



15 La 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridoxina, que se puede obtener de la reacción entre un fumaronitrilo y el ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético libre, o una sal del mismo, se puede convertir en piridoxina reduciéndola y diazotándola sucesivamente.



Ejemplo 1

30 Se disolvieron 50 g de N-formilaspartato de die

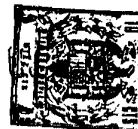


tilo en 100 ml de cloroformo anhidro. La solución se vertió gota a gota en una solución de 45 g de pentóxido de fósforo en 200 ml de cloroformo, con agitación, a una temperatura menor de 50°C, bajo enfriamiento. Después se calentó gradualmente la solución, y finalmente se trató a reflujo durante de 4 a 5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se hizo alcalina con hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa de agua restante se extrajo con éter, después de salificar con cloruro sódico. El extracto se incorporó a la capa de cloroformo. El extracto se secó con sulfato sódico, se evaporó para eliminar disolventes, y se destiló bajo presión reducida. Así se obtuvieron, en forma de líquido incoloro, 25 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de etilo, que hervían a de 108 a 110°C/6 mm Hg.

Análisis.- Calc. para $C_9H_{13}O_4$: C, 54,26; H, 6,58; N, 7,03.
Hallado: C, 54,08; H, 6,32; N, 6,87.

Ejemplo 2

Se añadieron 24 g de maleato de dietilo a 8 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de etilo, y la mezcla se calentó a 130°C durante 3 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de eliminar la cantidad excesiva de maleato de dietilo, bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en etanol, y se añadió a la solución una solución de etanol anhidro que contenía 1,8 g de cloruro de hidrógeno. La solución se evaporó bajo presión reducida para eliminar etanol, el residuo se secó en un desecador, y los cristales resultantes se recrystalizaron con isopropanol/éter. Así se obtuvieron, como prismas in-



coloros, 8,5 g de clorhidrato de 4,5-dietoxicarbonil-3-hi
droxi-2-piridilacetato de etilo, que fundía a de 124 a
125°C.

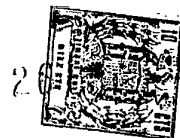
Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{19}NO_7HCl$: C, 51,25; H, 5,68;
N, 4,13.

Hallado: C, 51,61; H, 5,61; N, 4,19.

Se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico al 18%
a 5 g del clorhidrato, y la mezcla se calentó a 80°C du-
rante 5 horas. Después de eliminar por destilación el áci-
do clorhídrico, el residuo se calentó a de 80 a 90°C du-
rante 5 horas, hasta que desaparece el desprendimiento
de gas. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico diluí-
do, se descoloró, filtró y concentró bajo presión reduci-
da. El concentrado se neutralizó con bicarbonato sódico,
con lo que se obtuvieron, en forma de cristales, 2,3 g de
ácido 3-hidroxi-2-metilpiridina-4,5-dicarboxílico, que fun-
día a de 252 a 254°C. La solución en éter, que contenía
2,3 g de cristales, se vertió gota a gota en una solución
de 1,3 g de hidruro de litio y aluminio en 80 ml de éter
absoluto, con enfriamiento por hielo, y la mezcla se tra-
tó a reflujo durante 3 horas. Después de añadir una peque-
ña cantidad de agua de hielo, la mezcla de reacción se
acidificó con ácido clorhídrico, y se evaporó a sequedad
bajo presión reducida. El residuo resultante se extrajo
con metanol. El extracto se descoloró, filtró y concentró,
con lo que se obtuvieron, como cristales, 1,7 g de clorhi-
drato de piridoxina, que fundía a de 200 a 203°C.

Ejemplo 3

Se disolvieron 13 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-



-acetato de etilo y 6,5 g de fumaronitrilo en 20 ml de etanol. Después de añadir 1 gota de ácido fosfórico, la solución se trató a reflujo durante 3 horas y se dejó reposar durante la noche. Los cristales resultantes se re-

5 cristalizaron con etanol, con lo que se obtuvieron, como prismas incoloros, que se colorean de verde con cloruro férrico, 16 g de 5-ciano-2-etoxicarbonilmetil-3-hidroxi-4-piridilimidato de etilo, que funde a de 164 a 166°C.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{15}N_3O_4$: C, 56,30; H, 5,45; N, 15,17.

10 Hallado: C, 56,44; H, 5,44; N, 15,03.

Se disolvieron 2,2 g de los cristales en 30 ml de anhídrido acético, se añadió a la solución 1 ml de níquel Raney, y la reducción catalítica se efectuó a de 6 a 7 atm durante 4 horas. Después de la filtración, el fil-

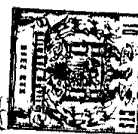
15 trado se vertió sobre hielo, y se extrajo con cloroformo. El extracto se evaporó bajo presión reducida, para eliminar el disolvente. Así se obtuvieron, como pasta viscosa amarillenta, 3,5 g de 4,5-diacetoamidometil-3-hidroxi-2-piridilacetato de etilo.

20 La pasta se disolvió en 30 ml de ácido clorhídrico al 20%, y la solución se hirvió durante 3 horas, al tiempo que se introducía nitrógeno gaseoso. La mezcla de reacción se descoloró y filtró. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se

25 disolvió en etanol y se filtró. Se dejó evaporar el filtrado. Así se obtuvieron, como cristales, 0,8 g de clorhidrato de 4,5-diaminometil-3-hidroxi-2-metilpiridina, que se descomponían a de 278 a 283°C. Los cristales se disolvieron en 60 ml de ácido clorhídrico al 5%. Se añadieron a

30 la solución 12 ml de nitrito sódico al 5%, y la mezcla se

318915 26



calentó a de 70 a 80°C durante 30 min. A la mezcla de
reacción se añadieron pequeñas cantidades de urea, para
descomponer el exceso de nitrito, y se evaporó a sequedad
bajo presión reducida. El residuo se extrajo con metanol.
5 De este extracto se obtuvieron 0,3 g de clorhidrato de
piridoxina, que fundían a de 203 a 205°C.

Ejemplo 4

Se disolvieron 13 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
10 acetato de etilo y 6,5 g de fumaronitrilo en 10 ml de áci-
do acético. La solución se calentó a 70°C durante 4 horas,
se evaporó para eliminar el ácido acético bajo presión re-
ducida, y se dejó reposar durante la noche. Los cristales
resultantes se recrystalizaron con etanol, con lo que se
15 obtuvieron 10 g de 5-ciano-2-etoxicarbonilmetil-3-hidroxi-
-4-piridilimidato de etilo. El producto se identificó con
el producto del Ejemplo 3.

Ejemplo 5

20 Se disolvieron 13 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
acetato de etilo y 6,5 g de fumaronitrilo en 10 ml de ace-
tonitrilo. Se añadieron a la solución 0,1 g de ácido tri-
cloroacético, y la solución se trató a reflujo durante 4
horas. Después de evaporar la solución, se añadieron 10
25 ml de etanol al residuo, y la mezcla se dejó reposar du-
rante la noche, para que cristalizara. Se obtuvieron 11
g de 5-ciano-3-hidroxi-2-etoxicarbonilmetil-4-piridilimi-
dato de etilo. El producto se identificó con el producto
del Ejemplo 3.

318915



Ejemplo 6

Se disolvieron 10 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
acetato de etilo y 6,3 g de 4-acetoxicrotonitrilo en 30
ml de dioxano. Después de añadir 1 gota de ácido acético,
5 la solución se calentó a de 80 a 85°C durante 40 horas.
Después se evaporó la mezcla de reacción para eliminar
dioxano, y el residuo resultante se destiló bajo presión
reducida, con lo que se obtuvieron, como prismas incolores,
4,8 g de 4-acetoximetil-5-ciano-3-hidroxi-2-piridilacetato de etilo,
10 que fundía a de 118 a 120°C.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{14}O_5N_2$: C, 56,11; H, 5,07;
N, 10,07

Hallado: C, 55,90; H, 5,47; N, 9,71

Se disolvieron 3 g del compuesto en 50 ml. de
15 ácido acético glacial, y se redujeron catalíticamente en
presencia de níquel Raney a de 6 a 7 atm. Después de separar
el catalizador por filtración, el filtrado se evaporó
bajo presión reducida, dando un residuo viscoso de 5-amino-
nometil-3-hidroxi-4-hidroximetil-2-piridilacetato de etilo.
20 El residuo se disolvió en 50 ml de ácido clorhídrico
al 20%. La solución se hirvió durante 3 horas, mientras
se introducía nitrógeno gaseoso, y se descoloró. A la solución
resultante se añadieron sucesivamente 100 ml de
ácido clorhídrico al 5% y 20 ml de nitrito sódico al 5%,
25 y la mezcla se dejó reposar a de 70 a 80°C durante 30
min. Después de descomponer con urea el exceso de ácido
nitroso, la solución se concentró a sequedad bajo presión
reducida. El residuo resultante se extrajo con metanol.
El extracto se descoloró, filtró y concentró. Así se
30 obtuvieron, como cristales, 0,4 g de clorhidrato de piri-

318915



doxina, que fundía a de 199 a 202°C.

Ejemplo 7

5 Se obtuvieron 0,5 g de 3-hidroxi-4,5-dimetoxime-
til-2-piridilacetato de etilo, que hervía a de 139 a 142°C,
a partir de 4 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de etilo
y 8 ml de 1,4-dimetoxibuteno-2, según métodos similares
a los descritos en el Ejemplo 6.

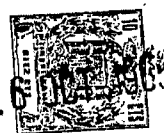
10 Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{19}O_5N$: C, 57,98; H, 7,11; N, 5,20
Hallado: C, 57,64; H, 7,08; N, 5,22.

15 Se calentaron a 130°C, en un tubo herméticamente
cerrado, durante 3 horas, 1 g del producto y 10 ml de ácido
clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se des-
coloró y filtró. El filtrado se evaporó a sequedad bajo
20 presión reducida, con lo que se obtuvieron 0,3 g de clor-
hidrato de piridoxina.

Ejemplo 8

20 Se disolvieron 20 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
acetato de etilo en 100 ml de metanol. Se añadió a la so-
lución, con refrigeración por hielo, una solución de 6 g
de hidróxido potásico en 100 ml de metanol, y la mezcla
se dejó reposar durante la noche a aproximadamente 5°C. La
mezcla de reacción se neutralizó con ácido sulfúrico con-
25 centrado, y los cristales resultantes se separaron por
filtración. Se evaporó el filtrado, para eliminar el di-
solvente. El residuo se cristalizó con éter, con lo que
se obtuvieron hojas incoloras de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-
4-il-acético; p. f. 78 a 80°C; $\lambda_{max.} = 228 m\mu$ (en
30 etanol).

31891526



Análisis.- Calc. para $C_7H_9O_4N$: C, 49,12; H, 5,30, N, 8,18

Hallado: C, 49,50; H, 5,14; N, 8,41.

Se disolvieron 1,7 g del compuesto y 1,8 g de maleato de dietilo en 20 ml de metanol acuoso al 50%, y la solución se trató a reflujo durante 6 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación bajo presión reducida, el residuo resultante se extrajo con éter. En el extracto se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso. El precipitado resultante se recristalizó con etanol/éter. Así se obtuvieron, como agujas incoloras, 1,8 g del clorhidrato de 3-hidroxi-2-metilpiridina-4,5-dicarboxilato de dietilo, que fundía a de 143 a 144°C. Este producto dió clorhidrato de piridoxina cuando se redujo con hidruro de litio y aluminio, por un método conocido.

15

Ejemplo 9

Se disolvieron 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético y 1,7 g de fumaronitrilo en 20 ml de metanol acuoso al 50%. La solución se trató a reflujo a 60°C durante 2 horas, y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y evaporó, para eliminar el disolvente. El residuo resultante se lavó con éter y se disolvió en metanol. La solución se descoloró y destiló para eliminar el metanol, con lo que se obtuvieron, como agujas naranja amarillentas, 0,6 g de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina, que fundía a de 120 a 125°C; $\lambda_{\text{max.}} = 235, 362 \text{ m}\mu$ (en tampón fosforoso de pH = 7); $\lambda_{\text{max.}} = 2280 \text{ cm}^{-1}$ (CN) (en nujol).

30

Se disolvieron 3 g del compuesto en 50 ml de

318915 26

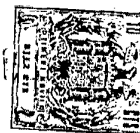


ácido acético glacial, y se redujeron catalíticamente a de
6 a 7 atm, en presencia de níquel Raney. El disolvente se
separó del filtrado de la mezcla de reacción, por destila
ción a presión reducida, dejando un residuo viscoso de
5 4,5-diaminometil-3-hidroxi-2-metilpiridina.

El residuo se disolvió en 150 ml de ácido clor-
hídrico al 5%. Se añadieron a la solución 20 ml de nitri-
to sódico al 5%. La mezcla se calentó a de 70 a 80°C du-
rante 30 min. Se descompuso con urea el exceso de ácido
10 nitroso en la mezcla, y la mezcla se evaporó a sequedad
bajo presión reducida. El residuo resultante se extrajo
con metanol. Del extracto se recuperaron 0,5 g de clorhi-
drato de piridoxina, como cristales (p.f. = 203 a 205°C).

Ejemplo 10

15 Se disolvieron 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol
-4-il-acético y 10 g de 1,4-dimetoxibuteno-2 en 10 ml de
etanol acuoso al 50%. La solución se trató a reflujo du-
rante 20 horas, y luego se evaporó a baja temperatura, ba
20 jo presión reducida, para eliminar el disolvente y el ex-
ceso de 1,4-dimetoxibuteno-2. Se añadió al residuo una so
lución de cloruro de hidrógeno en etanol. La mezcla se
descoloró y dejó reposar, con lo que se separaron por
cristalización, como prismas incoloros, 0,4 g de clorhi-
25 drato de 4,5-dimetoximetil-3-hidroxi-2-metilpiridina, que
fundía a de 140 a 143°C. Se obtuvo clorhidrato de pirido-
xina calentando el producto con ácido clorhídrico concen-
trado, a de 120 a 140°C, en un tubo herméticamente cerra-
do.

Ejemplo 11

Se disolvieron 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético y 1,7 g de 1,4-dihidroxi-buteno-2 en 10 ml de etanol acuoso al 50%. La solución se trató a reflujo durante 20 horas, y luego se evaporó a baja temperatura bajo presión reducida, para eliminar el disolvente y el exceso de 1,4-dihidroxi-buteno-2. Se añadió al residuo una solución de cloruro de hidrógeno en etanol. La mezcla se descoloró, y la solución se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice. De la solución que pasó se separó por destilación la mayor parte del etanol, y se dejó reposar la solución, con lo que se separaron por cristalización, como prismas incoloros, 0,25 g de clorhidrato de piridoxina (p.f. = 207 a 208°C).

15

Ejemplo 12

Una solución de 20 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de etilo y 100 ml de metanol, y una solución de hidróxido potásico y 100 ml de metanol, se mezclaron y dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche. Tras haberse añadido 7,8 g de fumaronitrilo, la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se destiló, para eliminar el disolvente, bajo presión reducida. Los cristales resultantes se disolvieron en 40 ml de agua, y se descoloraron. Se añadieron a la solución 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min, hasta que desaparece el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, con lo que se obtuvieron 8 g de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina.

30

318915

26



Ejemplo 13

Se añadieron 20 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-ace
tato de etilo a 40 g de hidróxido sódico acuoso al 10%.
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la no-
che. Se añadieron a la mezcla 8 g de fumaronitrilo en ace
5 tona, se trató a reflujo durante 3 horas y se destiló ba-
jo presión reducida, para eliminar la acetona, con lo que
se obtuvo 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina. Rendimiento
to, 70% del teórico.

10

Ejemplo 14

Se añadieron 20 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
-acetato de etilo a 200 g de solución al 2% de hidróxido
sódico en metanol. La mezcla se dejó reposar durante la
15 noche, y luego se destiló. La sal sódica restante se di-
solvió en 250 ml de dioxano. Tras haberse añadido 8 g de
fumaronitrilo, la solución se agitó a temperatura ambiente
te durante 3 días. Los cristales resultantes se recogie-
ron, y se disolvieron en agua. La solución se ajustó a
20 fuerte acidez con ácido clorhídrico, y se calentó a 50°C
durante 30 min. Se dejó reposar en hielo la mezcla de
reacción, con lo que se separaron por cristalización 6
g de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina. Los espectros
de absorción infrarrojo y ultravioleta del producto fue-
25 ron idénticos a los del producto del Ejemplo 13.

Ejemplo 15

Se mezclaron 10 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-
-acetato de etilo y 50 ml de solución acuosa que contenía
30 1,5 g de hidróxido sódico, y se agitaron durante la noche,



mientras se introducía nitrógeno gaseoso. La mezcla lodo-
sa resultante se extrajo con éter, para separar el aceite,
y la capa acuosa restante se calentó con 4 g de fumaroni-
trilo a 70°C, durante 3 horas, con lo que se obtuvo 4,5-
5 diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina, en rendimiento igual
al 75% del teórico.

Ejemplo 16

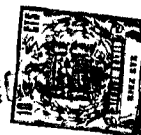
Se agitaron durante la noche, a temperatura am-
10 biente, 10 g de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de etilo
y 20 g de hidróxido sódico acuoso al 10%. Tras haberse
añadido 5 g de cloruro amónico, la mezcla se calentó con
4 g de fumaronitrilo, a 70°C, durante 4 horas. El rendi-
miento de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina se calcu-
15 ló como 80% del teórico, por espectrofotometría ultravio-
leta.

Ejemplo 17

La solución de 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato
20 potásico preparada en el Ejemplo 12 se neutralizó con una
solución de ácido sulfúrico en metanol, y se filtró para
eliminar el sulfato potásico resultante. El filtrado se
evaporó bajo presión reducida, para eliminar el metanol,
con lo que se obtuvieron 10 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol
25 -4-il-acético (p.f. = 78 a 80°C).

El compuesto se disolvió en 100 ml de metanol
que contenían 1,0 g de amoníaco, y la solución se trató
a reflujo con 4,6 g de fumaronitrilo, durante 1 hora, al
tiempo que se introducía nitrógeno gaseoso. La mezcla de
30 reacción se evaporó para eliminar el metanol, y los cris-

318915 26 00



tales resultantes se lavaron con éter. Los cristales se disolvieron en agua, y se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado, con lo que se separaron por cristalización 6,5 g de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina, que fundía a de 120 a 125°C.

Ejemplo 18

Se mezclaron 10 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con una solución en cloroformo que contenía 6,3 g de N-metilanilina. La mezcla se trató a reflujo con 4,6 g de fumaronitrilo durante aproximadamente 2 horas, al tiempo que se introducía nitrógeno gaseoso. Los cristales resultantes se disolvieron en agua, descoloraron y acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. Así se separaron por cristalización 5 g de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina, que fundía a de 120 a 125°C.

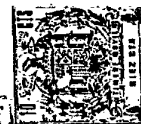
Ejemplo 19

Se agitaron 10 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con 5 g de carbonato de magnesio y 200 ml de agua. La solución resultante se calentó con 4,6 g de fumaronitrilo a 70°C, durante 3 horas. La formación de 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina se determinó por cromatografía en capa delgada. El rendimiento se calculó como el 60% del teórico, por espectrofotometría ultravioleta;

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{agua}}$ de la mezcla de reacción = 235, 362 m μ .

Ejemplo 20

Se disolvieron en benceno 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético y 1 g de anhídrido maleico, y



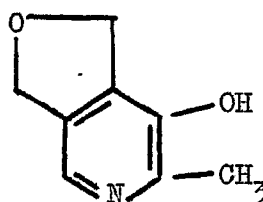
la solución se trató a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el benceno, y el residuo resultante se trató a reflujo con ácido clorhídrico al 10%. Mientras se enfriaba esta mezcla precipitó un polvo blanco. El polvo se disolvió en etanol absoluto, y se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La mezcla de reacción se trató a reflujo durante 3 horas, y se evaporó para eliminar el etanol. El residuo resultante se neutralizó con bicarbonato sódico, y se extrajo con éter. La capa etérea se trató con hidruro de litio y aluminio, con lo que se obtuvieron 0,2 g de clorhidrato de piridoxina. Los espectros de absorción infrarrojo y ultravioleta del producto fueron idénticos a los de una muestra auténtica de clorhidrato de piridoxina.

15

Ejemplo 21

Se calentaron 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético y 1,3 g de 2,5-dihidrofurano, a 130°C, en un tubo herméticamente cerrado, durante 5 horas, con lo que se obtuvo el éter interno de la piridoxina.

20



25

Ejemplo 22

Se calentaron a 120°C, durante 80 horas, 1,7 g de ácido 5-etoxi-1,3-oxazol-4-il-acético, 4 g de 1,4-diami

30

318915



nobuteno-2, y una pequeña cantidad de hidroquinona. La mezcla de reacción se disolvió en ácido clorhídrico al 10% y se diazotó con ácido nitroso, a 80°C, con lo que se obtuvo clorhidrato de piridoxina.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en el Japón, el 31 de Octubre de 1.964, bajo el número 61957/64; 12 de Diciembre de 1.964, número 70.130/64; 27 de Marzo de 1.965, número 17.885/65; 14 de Junio de 1.965, número 35.664/65 y 24 de Julio de 1.965, número
10 44.983/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

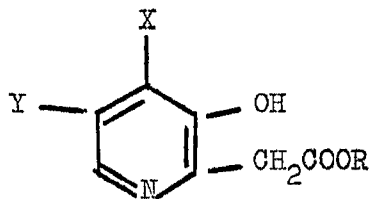
15

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:
20

1.- Procedimiento para preparar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohol, que comprende calentar N-formilaspártato de dialcohol en presencia de un agente
25 deshidratante.

2.- Procedimiento para preparar compuestos de 3-hidroxi-2-piridilacetato de alcohol, que tiene la siguiente fórmula general:



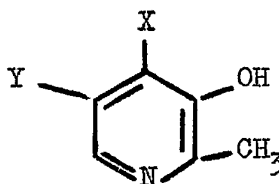
5

donde R es alcoholo, X e Y son radicales hidroximetilo o convertibles en radicales hidroximetilo, respectivamente; o X e Y representan un radical divergente, ya sea - COOCO - o - CH₂OCH₂ -, el cual comprende hacer reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcoholo con un compuesto etilénico, representado por la fórmula: X - CH = CH - Y, donde X e Y tienen el mismo significado antes indicado.

10

3.- Procedimiento para preparar compuestos de 2-metil-3-piridinol, que tienen la siguiente fórmula general:

15



20

donde X e Y son radicales hidroximetilo o convertibles en radicales hidroximetilo, respectivamente; o X e Y representan un radical divergente, ya sea - COOCO - o - CH₂OCH₂ -, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético, o una sal del mismo, con un compuesto etilénico representado por la fórmula: X - CH = CH - Y, donde X e Y tienen el mismo significado antes indicado.

25

4.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol

30

318915



-4-il-acético con 1,4-dihidroxibuteno-2.

5 5.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con 1,4-dialcoxibuteno-2, e hidrolizar el producto.

10 6.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohol con 1,4-dialcoxibuteno-2, y calentar el producto en presencia de una cantidad de ácido suficiente para completar la descarboxilación.

15 7.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohol con maleato de dialcohol, calentar el producto en presencia de una cantidad de ácido suficiente para completar la descarboxilación, y reducir el resultante ácido 3-hidroxi-2-metilpiridina-4,5-dicarboxílico.

20 8.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohol con fumaronitrilo, reducir catalíticamente el producto en anhídrido acético, para formar 4,5-diacetoamidometil-3-hidroxi-2-piridilacetato de alcohol, calentar el acetato en presencia de una cantidad de ácido suficiente para completar la descarboxilación, y
25 hacer reaccionar el producto con ácido nitroso.

30 9.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con fumaronitrilo, reducir la resultante 4,5-diciano-3-hidroxi-2-hidroxi-2-metilpiridina, para formar 4,5-diaminometil-3-hidroxi-2-metilpiridoxina, y hacer



reaccionar el producto con ácido nitroso.

5 10.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con maleato de dialcoholo, para formar 3-hidroxi-2-metilpiridina-4,5-dicarboxilato de dialcoholo, y reducir el producto.

10 11.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcoholo con 4-alcanóloxicrotonitrilo, reducir el resultante 4-alcanóloximetil-5-ciano-3-hidroxi-2-piridilacetato de alcoholo, calentar el resultante 5-aminometil-3-hidroxi-4-hidroximetil-2-piridilacetato en presencia de una cantidad de ácido suficiente para completar la descarboxilación, y calentar el producto con ácido nitroso.

15

12.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con anhídrido maleico, hidrolizar y reducir el producto sucesivamente.

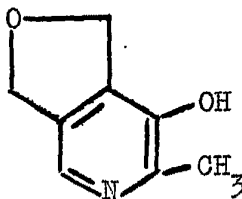
20 13.- Procedimiento para preparar piridoxina, el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con 1,4-diaminobuteno-2, y hacer reaccionar el producto con ácido nitroso.

25 14.- Procedimiento para preparar 4,5-diciano-3-hidroxi-2-metilpiridina, el cual comprende hacer reaccionar una sal del ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con fumaronitrilo.

15.- Procedimiento para preparar el éter interno de la piridoxina, que tiene la siguiente fórmula:



318915²⁶



5

el cual comprende hacer reaccionar ácido 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acético con 2,5-dihidrofurano.

16.- Procedimiento para preparar 5-alcoxi-1,3-oxazol-4-il-acetato de alcohol.

10

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

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

Madrid,

26 OCT. 1965

P. A.

Alberto de Lizaso
Por Poder