



PATENTE DE INVENCION
Ref. 11448 -67 PF/fk.

433392

Int. Cl.²: C07D 2B/30//A61K 31/44

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROXIMETIL-
PIRIDINAS.

=====

Solicitante: RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT, entidad
húngara, residente en Gyömrői ut 21, Buda-
pest X, Hungría.

=====

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de hidroximetil-piridinas
mediante metanólisis de acetoximetil-piridinas.

Las hidroximetil-piridinas son importantes
5. productos de partida para la obtención de numerosos

**POOR
QUALITY**



medicamentos, especialmente de efecto cardiaco y circulatorio. Así, por ejemplo, el 2,6-dihidroximetil-piridin-bis-(N-metil-carbamato) se conoce como un importante medicamento para las enfermedades del sistema de los vasos sanguíneos (vease Negwer

5. Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. Akademie-Verlag Berlin, 1971, Compuesto nº 1488).

- Según un método conocido por la literatura para la obtención de hidroximetil-piridinas se hidrolizan las acetoximetil-piridinas, de obtención relativamente fácil a partir de alquilpiridinas, a los correspondientes compuestos de hidroximetilo. Para la hidrólisis se emplean ácido clorhídrico concentrado o alcalis, especialmente soluciones alcalinas en cantidades superiores a la equivalente, como mínimo en un exceso de un 20 - 30 %. Así, por ejemplo, según la patente japonesa nº 14
10. 222/43 (Chem. Abs. 70, 1944c) se trabaja hidrolizando la 2,6-diacetoximetil-piridina mediante hervor durante una hora con solución de ácido clorhídrico concentrada empleada en un exceso de aproximadamente un 30 %. El producto de hidrólisis se concentra entonces en vacío y del residuo se precipita la sal ácido
15. clorhídrica de la hidroximetil-piridina con alcohol metílico y se separa por filtración. La base necesaria para la ulterior elaboración se obtiene entonces disolviendo la sal ácido clorhídrica en agua, liberando la base con alcalis concentrados, filtración y extracción, en un rendimiento del 36 % (calculado
20. sobre el material de partida acilado). En forma similar han trabajado Kato y Colaboradores (Chem. Abs. 59, 559b, 1963) y obtienen la 2,6-dihidroximetil-piridina en un rendimiento del 40 %.

Según otros autores se hierve un derivado acilado de

30. 5-etil-2-hidroximetil-piridina con un exceso aproximadamente



triple de lejía sódica acuosa. Mediante extracción con dicloro metano se obtiene el derivado hidroximetílico en un rendimiento del 75 % (O.H. Bulitt y Col., J.Am.Chem.soc. 76, 1370, 1954).

J.A. Berson y Col. (J.Am.Chem.Soc. 77, 1281, 1955)

5. han empleado para la hidrolisis del derivado acilado de la 4-hidroximetil-piridina una solución acuosa de hidróxido potásico. La 4-hidroximetil-piridina se obtuvo entonces por extracción con cloroformo. No se indican rendimientos.

10. Según el procedimiento de N. Elming y Col. (Acta. Scand, 11, 6590, 1958) se hierve durante 2 horas el 3-acetato de 2-acetoximetil-piridina con una cantidad dos veces equivalente de solución etanólica de hidróxido sódico. El hidrolizado se mezcla con agua, se concentra por evaporación, se acidifica y después se vuelve a poner alcalino y durante la noche se extrae con éter, obteniéndose así el derivado de hidroximetilpiridina en un rendimiento del 81 %.

20. Para la hidrólisis de las diacetoximetil-piridinas, importantes desde el punto de vista terapéutico, se describe, en la literatura solo el método efectuado con ácido clorhídrico indicado en la patente japonesa o bien en las disertaciones arriba indicadas. Respecto a la hidrolisis de estos compuestos efectuada en medio alcalino no se encuentran indicaciones. Este estado puede ser debido a la diferencia de las solubilidades de los mono- y dihidroximetil-piridinas. Se ha descubierto que mientras los compuestos de piridina, que contienen un grupo hidroximetilo, se pueden obtener por extracción y/o precipitación en forma de sal en un tiempo más o menos breve de las soluciones acuosas, los derivados de dihidroximetilo solo se pueden aislar mediante lenta extracción de soluciones muy concentradas (como mínimo al 50%) y con unos rendimientos muy re
- 25.
- 30.



ácidos. Debido a la solubilidad especialmente buena de las bases es más ventajoso aislar los productos en forma de sales ácido clorhídricas, pero tampoco en este caso se alcanzan - referido a la base- ni siquiera rendimientos de un 40 %.

5. Según el procedimiento conocido se efectúa la hidrólisis de las acetoximetil-piridinas con un exceso de los ácidos o bases empleados mediante hervor a 80 a 100°. Se trabaja siempre en presencia de agua. Bajo tales circunstancias pueden sufrir descomposición tanto las acetoximetil- como también las hidroximetil-piridinas. Es sabido que los alcoholes se pueden hacer reaccionar en presencia de ácidos o bases por los efectos de calor a compuestos insaturados (véase S. Patai The Chemistry of the Hidroxil Group. Interscience Publ., Londres 1971). Tales reacciones se conocen también en los hidroxialquil-piridinas (C.B. Bachmann, etc. Am.Soc. 70, 2381/1948 - B. Emmert, etc.: Ber. 72, 1188/1939). Bajo las condiciones de reacción conocidas y especialmente durante la elaboración de la mezcla de reacción consistente principalmente en evaporación, son extraordinariamente favorables las circunstancias para tales reacciones de descomposición. La presencia de los derivados de diacetoximetilo. Estas sustancias se pueden polimerizar con facilidad y se quedan entonces en el producto desecado en forma de impurezas marrones, prácticamente imposibles de eliminar. Los procedimientos se pueden reproducir en las magnitudes indicadas - y esto significa en cantidades de algunos kilogramos - en efecto con toda claridad. Los medicamentos obtenidos de estos compuestos se emplean, sin embargo, en dosis relativamente grandes (diariamente de 1 a 2 g) y en amplia escala, por esta razón las dihidroximetil-piridinas se han de fabricar en cantidades de varias toneladas diarias.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



En tales cantidades, sin embargo, no se pueden reproducir prácticamente los procedimientos descritos en la literatura. Así, por ejemplo, en la hidrólisis ácida según la patente japonesa citada, al trabajar con cantidades de 10 kg, la descomposición del producto durante la evaporación es tan amplia que ya no se puede aislar ningún producto puro.

La realización industrial de los procedimientos conocidos aporta también serias dificultades tecnológicas. La hidrólisis con ácido clorhídrico es muy difícil de realizar industrialmente, ya que al hervir y evaporar las soluciones de ácido clorhídrico acuosas concentradas, con excepción del vidrio, se atacan y destruyen todos los materiales de los aparatos.

El hervir mezclas de reacción alcalinas se puede realizar en aparatos de hierro, pero desde el punto de vista de la realización industrial, es desventajoso que el derivado de hidroximetilo solo se pueda obtener mediante una lenta extracción de 10 a 25 horas de duración. La extracción y la elaboración del extracto se dificultan debido a que los acetatos alcalinos formados por la hidrólisis y el ácido acético neutralizado por el exceso de alcalí empleado, debido a su buena solubilidad, llegan parcialmente de nuevo a la fase orgánica donde, debido a su naturaleza básica, pueden originar ulteriores descomposiciones. Estas dificultades, que se presentan también en la hidrólisis alcalina conocida de los derivados de monoacetoximetilo se presentan en mayor escala en la hidrólisis de los derivados de diacetoximetilo. Otra desventaja de los procedimientos conocidos proviene de la circunstancia de que, durante la hidrólisis o la elaboración, entra agua en la mezcla de reacción. Las hidroximetilpiridinas que se forman



son solubles en agua. En el caso de las monohidroximetil-piridinas se puede obtener el compuesto hidroximetílico aún en forma económica mediante una larga extracción; la obtención de las dihidroximetil-piridinas, aún de mejor solubilidad en agua, solo se puede realizar, sin embargo, bajo grandes pérdidas, como máximo en un rendimiento del 40 %.

La presencia de agua es además desventajosa, ya que para la obtención de los ésteres de ácido carbámico, empleados como medicamentos, las hidroximetil-piridinas se hacen reaccionar con isocianatos o ésteres de ácido clorocarbónico. Como estos compuestos son sensibles al agua se han de secar totalmente las hidroximetilpiridinas con anterioridad. Debido a las grandes cantidades de sustancia y la sensibilidad al calor de las hidroximetilpiridinas, la solución técnica de este cometido es de difícil realización.

Otra desventaja de los procedimientos conocidos es que estos solo se pueden realizar con acetoximetil-piridinas purificadas. Las acetoximetil-piridinas se purifican por esta razón por destilación o a través de sus sales de difícil solubilidad, por ejemplo, a través de los picratos u oxalatos. Hemos comprobado que la destilación necesaria para el aislamiento de estos compuestos - que se ha de realizar a presiones inferiores a 1 mm Hg y a temperaturas de 150 a 200°C- es una operación peligrosa que no se puede realizar con las cantidades de sustancia grandes mencionadas. Hemos comprobado que la descomposición de las acetoximetil-piridinas, bajo los efectos, de calor, se presenta aún en una destilación realizada por debajo de 1 mm Hg y a unos 150°C y - posiblemente debido a las reacciones de polimerización - se puede incrementar hasta la explosión.



Por otra parte, la purificación de las acetoximetil-piridinas a través de sus sales insolubles es antieconómico desde el punto de vista tecnológico debido a las sales a emplear y debido a la interconexión de ulteriores etapas operacionales.

5.

De lo arriba expuesto se desprende que los procedimientos conocidos para la transformación de acetoximetil-piridinas en los correspondientes derivados de hidroximetil en escala industrial solo se puede emplear en forma muy limitada.

10.

Al comprobar las reacciones de las acetoximetil-piridinas en medios acuosos hemos descubierto, sorprendentemente, que las hidroximetil-piridinas se pueden obtener en metanol acuoso en presencia de cantidades catalíticas de una sustancia básica ya a temperatura ambiente, en pocas horas, con rendimientos prácticamente cuantitativos. En la comprobación de las condiciones de reacción se ha apreciado que la reacción se desarrolla prácticamente de esta manera solo en presencia de metanol; con alcoholes superiores transcurre la reacción en varias magnitudes más lenta.

15.

20.

Así, por ejemplo, en el caso de la 2,6-diacetoximetil-piridina transcurre esta reacción en metanol, en presencia de amoníaco, bajo determinadas condiciones, cuantitativamente en el transcurso de 5 horas. La misma reacción se desarrolla en etanol unas 200 veces más lenta y en isopropanol ya no se desarrolla. En disolventes anhidros, no alcoholicos, la situación es similar como en los alcoholes superiores. Los largos tiempos de reacción necesarios en tales disolventes, con excepción del metanol, se pudieron reducir mediante aumento de la temperatura o de la cantidad de la sustancia básica presente, también en el mejor de los casos, tal como por ejemplo,

25.

30.



al emplear etanol, solo hasta aproximadamente la mitad, lo que no significa sin embargo prácticamente mejora alguna. Como en la mezcla de reacción no existía ningún agua era de suponer que el derivado de hidroximetilo no se había formado por hidrólisis sino por metanolisis. Por lo tanto, de las acetoximetilpiridinas se forma en metanol, bajo los efectos catalíticos de sustancias básicas, el acetato de metilo ó la correspondiente hidroximetilpiridina como productos de metanólisis. El acetato de metilo se pudo demostrar en la mezcla de reacción y también determinar cuantitativamente. Se ha descubierto que la cantidad del acetato de metilo formado es equivalente a la cantidad de los grupos acetoximetilo presentes en el derivado de piridina. Con los alcoholes más elevados esta alcoholisis no se realiza, posiblemente debido a un impedimento estérico.

Esta gran diferencia respecto a la reactividad de las acetoximetil-piridinas - de que en metanol reaccionan cuantitativamente en breve tiempo, mientras que ya en etanol, en prácticamente el mismo tiempo, prácticamente no haya reacción alguna, resultó muy sorprendente ya que tales diferencias en la reactividad de los derivados de piridina eran hasta ahora desconocidas.

La invención se basa por lo tanto sorprendentemente, en el conocimiento de que las acetoximetil-piridinas se pueden alcoholizar exclusivamente con metanol en medios anhidro, en presencia de catalizadores básicos, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, ventajosamente a temperatura ambiente, en breve tiempo en un rendimiento casi cuantitativo.

La invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de hidroximetil-piridinas, a partir de acetoximetil-



piridinas, que se caracteriza porque las acetoximetil-piridinas se tratan en presencia de bases en medios anhidro con cantidades de metanol como mínimo equivalentes a las calculadas para los grupos acetilo a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción y, en caso deseado, la hidroximetil-piridina, o una sal de la misma, se aísla de la mezcla de reacción.

En el sentido de la invención se trabaja convenientemente disolviendo, por ejemplo, 2,6-diacetoximetil-piridina en diez veces su cantidad de metanol, mezclando entonces esta solución con una solución metanólica de hidróxido sódico y agitando la mezcla, convenientemente a temperatura ambiente. Terminada la metanólisis - la reacción se puede seguir bien mediante cromatografía de capa delgada, se neutraliza la solución metanólica con ácido clorhídrico metanólico, el cloruro sódico precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. La sal de ácido clorhídrico de la 2,6-dihidroximetil-piridina, ligeramente impurificada con cloruro sódico, se obtiene como residuo cristalino pulverulento. Si como base se emplea un compuesto orgánico, por ejemplo, trietilamina, entonces se puede evaporar, después de terminada la metanólisis, la mezcla de reacción directamente hasta sequedad. Como residuo se obtiene en tales casos un aceite ligeramente teñido que, entonces, en caso de que la base presenta sea volátil, cristaliza espontáneamente y, en otros casos, se puede hacer cristalizar mediante agitación con éter de petróleo; así la hidroximetil-piridina se puede aislar directamente o mediante separación por filtración de la solución de éter de petróleo.

Al emplear bases terciarias no es necesario cristalizar el residuo de evaporación, ya que la base terciaria, que



queda como impureza, en la ulterior elaboración del producto para la obtención del ya mencionado éster de ácido carbámico terapéuticamente valioso, por ejemplo, por reacción con metil-isocianato, no solo no molesta sino que más bien actúa como catalizador. Por esta razón se puede emplear el residuo de destilación, después de determinar el contenido en producto, directamente para la ulterior reacción.

5.

Es especialmente ventajoso emplear la metanolisis catalizada por hidróxido sódico para la elaboración de mezclas de reacción que, además de otros derivados de piridina acilados, contienen como mínimo un 50 % de 2,6-diacetoximetil-piridina, que se pueden obtener de 2,6-lutidina por acetilación de los N-óxidos (vease Kato y Colaboradores: Chem. Abstr. 59, 559b (1963)). El hidrocloreto de 2,6-diacetoxi-piridina, obtenido de esta manera contiene también aproximadamente un 10-20 % de cloruro sódico que, sin embargo, no molesta en la ulterior elaboración; el producto en bruto así obtenido se puede emplear directamente sin ulterior purificación.

10.

15.

20.

25.

La cantidad de la base, el tiempo de reacción y la temperatura a emplear en la metanolisis dependen de la estructura de la acetoximetil-piridina a metanolizar, de su calidad, si se trata de un producto puro o de una mezcla de reacción, y de la naturaleza de la base empleada. Las reacciones perturbadoras ya mencionadas y conocidas por la literatura tampoco se presentan en este procedimiento, aunque en interés de una aceleración de la reacción se trabaja a temperaturas más altas o con mayores cantidades de base.

30.

Al emplear productos de partida puros se pueden obtener, según el procedimiento de la presente invención, derivados de hidroximetilpiridina de una pureza del 95 - 100% (de-



terminado espectrofotométricamente). En la metanólisis de las mezclas de reacción que contienen 2,6-diacetoximetil-piridina se pueden lograr - calculado sobre el contenido real de diacetoximetil-piridina de la mezcla - asimismo los rendimientos usuales al emplear productos de partida puros.

5.

El empleo de medios anhidro y cantidades relativamente pequeñas de bases, así como el breve tiempo de reacción se debe a la ventaja del procedimiento de la presente invención de que, también bajo las condiciones industriales y a tempera-

10.

turas más altas, no se puede presentar ni una descomposición del producto de partida, la acetoximetil-piridina, ni del producto final, la hidroximetil-piridina. La metanólisis se desarrolla en la práctica cuantitativamente. La mezcla de reacción se puede elaborar en forma muy sencilla, tan solo se ha de eli-

15.

minar de ella el disolvente. Como la hidroximetil-piridina obtenida se ha de seguir elaborando en todos los casos, es una ventaja muy esencial del procedimiento de la presente invención que el producto final en bruto obtenido por la eliminación del disolvente, se pueda emplear sin ulterior purificación para las ulteriores reacciones.

20.

Desde el punto de vista de la realización industrial es una de las ventajas más importantes del procedimiento que la metanólisis se pueda realizar también con acetoximetil-piridinas sin aislar, no siendo por lo tanto necesaria la purificación, prácticamente de difícil realización, de estas sustancias.

25.

De lo arriba expuesto se desprende claramente que, según el procedimiento conocido o según cualquier combinación de procedimientos conocidos, estos productos no se pueden obtener en grandes cantidades. Mediante el procedimiento de la

30.



presente invención se logra, por el contrario, la obtención en escala industrial de hidroximetil-piridinas mediante una tecnología sencilla y en buenos rendimientos.

El procedimiento de la presente invención se explica con más detalle mediante los ejemplos a continuación.

Ejemplo 1

24,55 g (0,11 moles) de 2,6-diacetoximetil-piridina se agitan en la solución de 8,0 g (0,2 moles) de hidróxido sódico en 223 cc de metanol anhidro a temperatura ambiente durante 3 horas. El pH de la solución se ajusta a 1 con ácido clorhídrico metanólico y la mezcla se enfría a 0 - 10°C. El cloruro sódico precipitado se retira por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. Como residuo cristalino blanco se obtienen 18,70 g de hidrocioruro de 2,6-dihidroxiometil-piridina con un contenido de un 7 % aproximadamente de cloruro sódico; p. f. 151 - 154°C.

Según la determinación espectrofotométrica contiene el producto un 93,6 % de compuesto puro además de cloruro sódico. El rendimiento calculado sobre el compuesto puro asciende a un 96,6 %.

Ejemplo 2

24,55 g (0,11 moles) de 2,6-diacetoximetil-piridina se metanolizan en la mezcla de 112 cc de metanol anhidro y 112 cc de acetonitrilo en presencia de hidróxido sódico en la forma descrita en el ejemplo 1. Terminada la reacción y ajustado el pH se elabora la mezcla de reacción en la forma descrita en el ejemplo 1. Se obtienen 19,5 g de hidrocioruro de 2,6-dihidroxiometil-piridina impurificada por sal inorgánica; p.f. 150 - 154°C.

El contenido en compuesto puro determinado espectro-



fotometricamente es de un 95,8 %.

El rendimiento calculado sobre el compuesto puro es de un 97%.

Ejemplo 3

5. 4,46 g (0,02 moles) de 2,6-diacetoximetilpiridina se disuelven en 44,6 g de metanol anhidro, la solución se mezcla con 0,28 cc (0,2 g = 0,002 moles) de trietilamina y se hierve durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta sequedad, los 2,82 g de aceite incoloro obtenido como residuo se agitan con 10 cc de éter de petróleo y la 2,6-dihidroximetil-piridina cristalina precipitada se separa por filtración y se seca. El rendimiento asciende a 2,69 g (96,7 % de la teoría).
- 10.

El producto funde a 113-114°C; el contenido en compuesto puro determinado espectrofotometricamente es de un 99,6 %.

15.

Ejemplo 4

20. 4,46 g (0,02 moles) de 2,6-diacetoximetil-piridina se disuelven en 44,6 cc de metanol anhidro y se agita con 4,2 cc (3,01 g = 0,03 moles) de trietilamina a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se elabora según el ejemplo 3.

Se obtienen 2,64 g de 2,6-dihidroxiacetil-piridina; p.f. 114 - 116°C.

25. El rendimiento asciende a un 95,0 % contenido en compuesto puro : 99,8 %.

Ejemplo 5

30. Se trabaja según el ejemplo 3, pero en lugar de trietilamina se emplea una cantidad equivalente de piperidina. Después de un tiempo de reacción de 5 horas se obtienen 2,7 g de 2,6-dihidroxiacetil-piridina en una pureza del 99,6 %.



p.f. 114^o 115^oC. Rendimiento 97,4 % de la teoría.

Ejemplo 6

5. Se trabaja según el ejemplo 4, pero en lugar de trietilamina se emplea una cantidad equivalente de metilamina en solución etanólica. La reacción dura 7 horas a 25^oC. Se emplean 2,72 g de 2,6-dihidroximetil-piridina. p.f. 112 - 114^oC. Rendimiento: 97,9 % de la teoría.

Ejemplo 7

10. 8,76 g (0,05 moles) de 2-metil-6-acetoximetil-piridina se agitan a 25^oC durante 5 horas en 88 cc de metanol anhidro con 6,25 cc (0,045 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se libera del disolvente por evaporación en vacío. De esta manera se obtienen 6,32 g de 2-metil-6-hidroximetil-piridina de un 95,8 % de pureza.

15. El rendimiento calculado sobre el compuesto libre es de un 88,3 % de la teoría.

Ejemplo 8

20. 15,1 g (0,1 mol) de 4-acetoximetil-piridina se disuelven en 74 cc de metanol anhidro y la solución se mezcla con 12,5 cc (0,09 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se hierve durante 3 horas; después se evapora en vacío hasta sequedad. Como residuo se obtienen 10,54 g de producto cristalino amarillo pálido cuyo contenido en compuesto puro, determinado por cromatografía de gas, es de un 98,2 %. Rendimiento: 96,7 % de la teoría.

Ejemplo 9

30. 24,55 g (0,11 moles) de 2,6-diacetoximetil-piridina se disuelven en 110 cc de metanol anhidro, después se mezcla con 16,2 g de metanol anhidro saturado con amoníaco (3,4 g de NH₃ = 0,2 moles). La mezcla de reacción se deja reposar durante 24



horas a temperatura ambiente, después se libera del disolvente por evaporación. El producto en bruto obtenido se agita con 30 cc de éter y la 2,6-dihidroxi-piridina precipitada se aísla por filtración.

5. Rendimiento: 13,4 g (96,3 % de la teoría).

El producto funde a 111-113°C; el contenido en compuesto puro determinado por espectrofotometría asciende a un 97,8 %.

Ejemplo 10

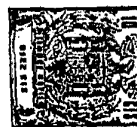
10. 200 g de 2,6-diacetoximetil-piridina - que se obtuvo según la patente japonesa nº 14 222/43 y que contiene un 60 % de 2,6-diacetoximetil-piridina, además de 3-acetoxi-2,6-lutidina, 2-metil-6-formil-piridin-diacetal y 2-acetoximetil-3-acetoxi-6-metil-piridina - se disuelven en 1500 cc de metanol anhidro después de agregar la solución de 50 g de hidróxido sódico en 500 cc de metanol anhidro se agita durante 5 horas a 25-30°C.

15. El pH de la mezcla se ajusta a 1 con ácido clorhídrico metanólico y el cloruro sódico precipitado se retira por filtración. El filtrado se libera del disolvente por evaporación en vacío y el aceite marrón oscuro, espeso, obtenido como residuo, se agita con la mezcla de 50 cc de metanol y 50 cc de etanol.

20. El hidrocloreuro de 2,6-dihidroximetil-piridina se separa en forma de cristales grisés. Este producto se separa por filtración y se seca.

25. Se obtienen 97,2 g de producto que, según la determinación espectrofotométrica, contiene un 85,2 % de hidrocloreuro de 2,6-dihidroximetil-piridina y un 14,8 % de cloruro sódico. Este producto se puede emplear para su ulterior reacción sin ulterior limpieza.

30. Rendimiento en compuesto puro calculado: 87,6 % de la teoría.



NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Hungría con el número RI-533 de 29 de diciembre de 1974, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita PATENTE DE INVENCION por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROXIMETIL-PIRIDINAS, caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 1.- Procedimiento para la obtención de hidroximetilpiridinas, a partir de acetoximetilpiridinas, caracterizado porque las acetoximetilpiridinas se tratan, en presencia de bases, en medios anhidros, con una cantidad de metanol como mínimo equivalente, calculada sobre los grupos acetilo, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción y, en caso deseado, la hidroximetilpiridina o una sal de la misma se aíslan de la mezcla de reacción.
 - 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base se emplea en cantidades inferiores a la cantidad estequiométrica, ventajosamente en cantidades catalíticas.
 - 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como base se emplea una base volátil, preferentemente una base terciaria orgánica o amoníaco.
 - 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-



terizado porque como base se emplea hidróxido sódico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura ambiente.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el metanol se emplea en mezcla con un disolvente no alcohólico anhidro.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de hidroximetil-piridina obtenido se aísla en forma de hidrocioruro.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea 2,6-diacetoximetil-piridina.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una mezcla de reacción neutra y anhidro, conteniendo como mínimo un 50 % de 2,6-diacetoximetil-piridina se trata en presencia de 0,9 moles de hidróxido sódico equivalente a temperatura ambiente con metanol y la 2,6-dihidroximetil-piridina obtenida, en caso dado, se aísla en forma de hidrocioruro.

10.- Procedimiento para la obtención de hidroximetil-piridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

10 FEB. 1975

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

L. GÓMEZ ACEDO Y RODEY

Firmado: L. Gómez Fernández