

371455

371455

PATENTE DE INVENCION

Case 100-2729/V

| |
|----------------------------|
| SECCION TECNICA |
| COMUNICACION, P. C. |
| CLAS. C-07 <u>A-61</u> |
| SUBCLAS. <u>D</u> <u>K</u> |



Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la piracina.

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

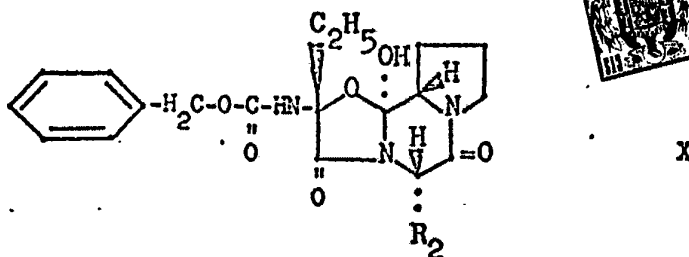
=====

La presente invención se relaciona con compuestos heterocíclicos y con procedimientos para su producción.

5. La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general X,

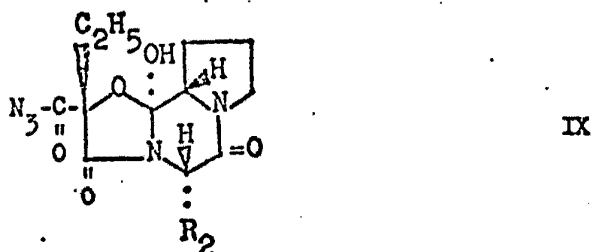
**POOR
QUALITY**

371455



en la que R_2 significa el radical isopropilo o isobutilo.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general X se producen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IX,



en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, con alcohol bencílico.

El procedimiento se efectúa en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo, y ventajosamente a la temperatura de reflujo del medio de la reacción.

Los compuestos de fórmula general IX pueden producirse de acuerdo con el invento etilando éster dietílico del ácido 2-benciloximalónico o bencilando éster dietílico del ácido 2-hidroxi-2-etilmalónico, saponificando selectivamente el éster dietílico del ácido _____

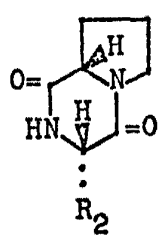
- 3 - 12 SE



100-2729/V

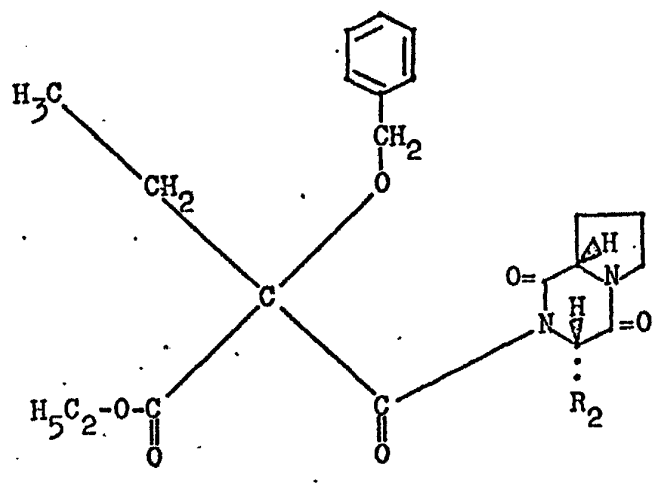
371455

2-benciloxi-2-etilmalónico resultante para dar éster monoetilico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, convirtiendo éste en éster monoetilico de cloruro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico o éster monoetilico de bromuro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, el que se condensa con compuestos de fórmula general IV,



IV

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, se disocia el radical bencilo hidrogenolíticamente de los compuestos resultantes de fórmula general V,



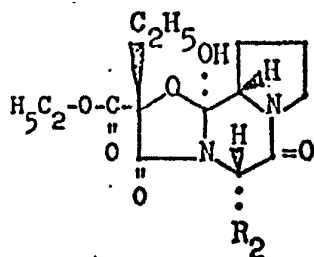
V

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, con lo cual se produce un cierre de anillo estereoespecífico espontáneo para dar compuestos de fórmula general VI,

10

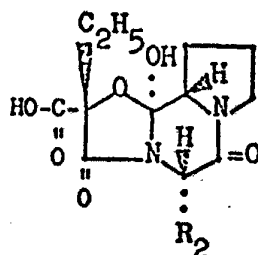
371455

100-2729/V



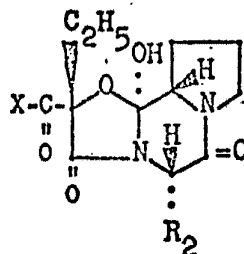
VI

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,
éstos se saponifican para dar compuestos de fórmula general VII,



VII

5 en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,
los compuestos de fórmula general VII se convierten en compuestos de
fórmula general VIII,



VIII

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y
X significa cloro o bromo,
éstos se hacen reaccionar con azida de sodio para dar las azidas de
ácido de fórmula general IX.

371455

- 5 -



100-2729/V

La configuración establecida para el átomo C en la posición 2 en la fórmula general IX se obtiene durante las etapas/la síntesis que conducen del éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico a los compuestos de fórmula general IX, separando los estereoisómeros ya sea en la etapa del éster mono-etílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico con una base ópticamente activa, o en la etapa de los compuestos de las fórmulas generales V o VI mediante cromatografía.

La etilación del éster dietílico del ácido 2-benciloxi-malónico se efectúa en presencia de una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, preferentemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con reactivos tales como el sulfato dietílico, el yoduro etílico o el bromuro etílico. La bencilación del éster dietílico del ácido 2-hidroxi-2-etilmalónico se efectúa en presencia de una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, amida de metal alcalino o alcoholato de metal alcalino, en un disolvente polar que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetamida dimetílica o sulfóxido dimetílico, con un agente de bencilación, por ejemplo un haluro bencilico, éster bencilico del ácido p-toluenosulfónico o éster bencilico del ácido m-nitrobenzenosulfónico.

El éster dietílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico resultante se saponifica preferentemente con una solución de un hidróxido de metal alcalino en un alcohol alifático inferior para

371455⁶ -



100-2729/v

dar éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico. Este éster monoetílico del ácido malónico puede separarse en sus isómeros ópticos haciendo reaccionar el éster monoetílico del ácido malónico racémico con una base ópticamente activa, por ejemplo con pseudo-
5 efedrina o cinconidina, para formar una mezcla de diaestereoisómeros, la que se separa mediante cristalización fraccionada en los dos diaestereoisómeros, de los cuales pueden obtenerse los dos ésteres monoetílicos del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico, ópticamente activos, en forma de por sí conocida.

10 El éster monoetílico del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico se convierte en el haluro de ácido deseado con agentes de cloración o bromación, opcionalmente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en presencia de una amida de ácido
N-di-alquil(inferior) substituida de un ácido monocarboxílico
15 alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los siguientes son ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción: cloroformo, cloruro metilénico o la amida de ácido N-di-alquil(inferior) substituida misma.

20 El éster monoetílico de haluro del ácido 2-benciloxi-2-etilmalónico resultante se condensa en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina, trietilamina, N-etil-diisopropilamina o N-metilmorfolina, a aprox. 20-80°C con compuestos de fórmula general IV. Esta condensación puede efectuarse en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por
25 ejemplo dioxano, o sin disolvente. El radical bencilo se disocia del

371455⁻⁷⁻



1889 100-2729/V

5 producto de acilación resultante de fórmula general V mediante hidrogenólisis, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica a presión normal y a una temperatura entre 10 y 80°C, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior, acetato etílico o una mezcla de ácido acético glacial y agua, con el uso de paladio/carbón vegetal activo o níquel de Raney como catalizador, con lo cual se produce espontáneamente un cierre de anillo estereoespecífico (con relación al átomo C en la posición 10b) para dar compuestos de fórmula general VI.

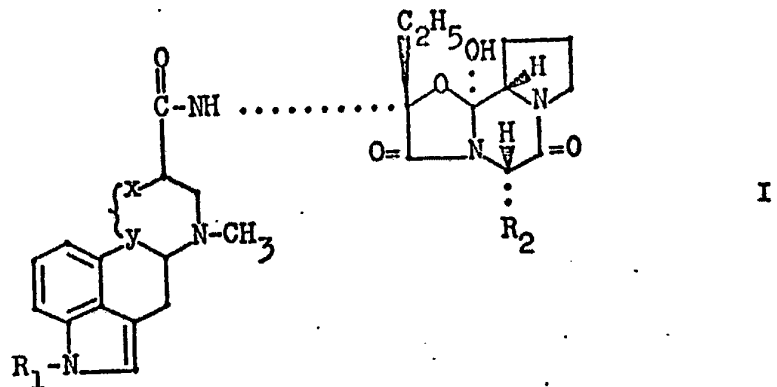
10 También puede efectuarse una separación de los diaestereoisómeros en la etapa de los compuestos de fórmulas generales V o VI mediante cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice, usándose, por ejemplo, cloruro metilénico con contenidos diferentes de metanol como eluyente.

15 Los compuestos de fórmula general VI se saponifican, por ejemplo con hidróxido sódico acuoso diluido, a temperatura ambiente, para dar los ácidos libres de fórmula general VII, éstos se convierten en los cloruros de ácido de fórmula general VIII, por ejemplo con pentacloruro de fósforo recién sublimado, a temperatura ambiente, o en la forma de sus sales sódicas mediante reacción con cloruro oxalílico en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter o mezclas de éter de petróleo/éter. Los 20 compuestos de fórmula general VIII se hacen reaccionar en forma de por sí conocida con azida de sodio para dar compuestos de fórmula general IX.



En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales necesarios, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos o en forma análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos.

5 Los compuestos de fórmula general IX son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos, tal como los de fórmula general I,



en la que x y y significa el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}$ o $-\text{CH}=\text{C}$,

R_1 significa un átomo de hidrógeno o radical metilo, y

10 R_2 tiene el significado arriba indicado.

Los Ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado, y están sin corregir, ilustran el invento sin limitarlo en forma alguna.

15 Las determinaciones del pK se efectuaron en el sistema metilcellosolve/agua a una proporción por volumen de 80 : 20 .

3714559 - 12 SET



100-2729/V

EJEMPLO 1: Clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

5 a) (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isopropil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina.

Una mezcla de 19,6 g de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isopropil-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina, 15 cc de piridina absoluta, 28,5 g de éster monoetílico de cloruro del ácido S(+)-2-etil-2-benciloximalónico y 12 cc de dioxano se agita a temperatura ambiente durante 10 1 hora y seguidamente a 75° durante 1 hora y media. Después de enfriar se diluye la mezcla de la reacción con 700 cc de éter, se sacude con ácido clorhídrico ^{2 normal} / helado, se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida a una temperatura de 15 baño de 50°, se obtiene un aceite viscoso, rojizo, el que puede seguirse elaborando inmediatamente.

b) (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

20 La (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isopropil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina se hidrogena en 800 cc de ácido acético acuoso al 70 % sobre 10 g de un catalizador

371455



100-2729/V

prehidrogenado de paladio/carbón vegetal (5 % de Pd) a temperatura ambiente y a presión normal. Después de aprox. 20 horas queda finalizada la absorción de hidrógeno. Para seguir elaborando se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado tanto como sea posible en un vacío a 50°. El residuo se cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se eluye con 1 % de metanol en cloruro metilénico y se obtiene de éter isopropílico en forma de cristales incoloros con un P.F. de 90-93°.

Después de recrystalizar 1 vez la (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina analíticamente pura tiene un P.F. de 94-95°, $[\alpha]_D^{20} = +0,8^\circ$ (c = 2, etanol), $pK_{MCS} = 11,1$.

c) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

35,4 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en 150 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 normal y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución ligeramente turbia se sacude una vez con acetato etílico, luego se acidifica claramente con ácido clorhídrico 2 normal helado e inmediatamente se extrae completamente 4 veces con 300 cc de acetato etílico cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran en un vacío a

371455

- 11 -



100- 2729 /v .

12 SET. 1969

una temperatura de baño de 30°, con lo cual la (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se obtiene con 1 molécula-gramo de acetato etílico de cristalización en la forma de cristales incoloros
5 con un punto de descomposición de 154-155°. El ácido libre de disolventes puede obtenerse después de volver a precipitar 1 vez de acetato etílico/n-heptano. Punto de descomposición 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ (c = 2, piridina), $pK_1 = 3,92$ en MCS, $pK_2 = 12,4$ en MCS.

10 d) (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

32,6 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina se añaden a una solución enfriada a 0° de 23,1 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en 500 cc de éter absoluto, y la
15 mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de la adición de 700 cc de éter de petróleo absoluto, se finaliza la cristalización dejando reposar la mezcla a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora. Después de filtrar se obtiene la
(2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-
20 hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina incolora, cristalina; este compuesto es muy sensible a la humedad y por lo tanto debe seguirse elaborando inmediatamente.

e) (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

25 34,4 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-

371455



100-2729 /v

[2,1-c]piracina se disuelven en 500 cc de cloruro metilénico absoluto, la solución se enfría a 0° y después de cubrir con una capa de una solución fría de 15 g de azida de sodio en 70 cc de agua, se somete a una vibración energética durante 4 minutos. Después de la
5 adición de 100 cc de una solución saturada de hidrogen-carbonato de potasio, se somete a vibración a 0° durante otro minuto, y después de separar en un embudo de separación se extrae la fase acuosa nuevamente 2 veces con 500 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a una temperatura de
10 baño de 20° en un vacío hasta obtenerse una espuma amarillenta que se sigue elaborando inmediatamente.

f) (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
[2,1-c]piracina.

15 Se disuelve (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
[2,1-c]piracina bruta en 400 cc de cloroformo absoluto, y la solución se calienta bajo reflujo durante 15 minutos. Después de la adición de 30 cc de alcohol bencílico se calienta la mezcla de la reacción al re-
20 flujo durante otros 45 minutos y se concentra tanto como sea posible a presión reducida, finalmente en un alto vacío a 80°. El residuo parcialmente cristalino se recoge en 100 cc de acetato etílico, y después de dejar reposar a 0° durante 1 hora, se filtra. La
25 (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-isopropil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina,



12 SEP 1969

371455¹³ -

100-2729/V

analíticamente pura, se obtiene así en la forma de un polvo blanco finamente cristalino con un punto de descomposición de 216-218°. $[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$ (c = 1, etanol),
= +41° (c = 1, cloroformo).

5 EJEMPLO 2: Clorhidrato de (2R,5S,10aS,10bS)-2-amino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

a) (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina.

10 34 g de éster monoetilico de cloruro del ácido S(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos a una suspensión agitada, calentada a 70°, de 21,0 g de (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isobutil-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina en 50 cc de dioxano absoluto y 17,4 g de N-etil-di-isopropilamina, y la
15 mezcla de la reacción se agita durante otras 2 horas y media a esta temperatura. La mezcla de la reacción se diluye seguidamente con 600 cc de éter, se lava 2 veces, cada vez con 100 de ácido clorhídrico 2 normal helado, 1 vez von 100 cc de agua helada y 1 vez con 100 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato
20 sódico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, y después de separar el disolvente por destilación en un vacío a 50° proporcionan la (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina en forma de aceite que se sigue elaborando inmediatamente.

371455

- 14



100-2729/V

La (3S,8aS)-1,4-dioxo-3-isobutil-octahidro-pirrolo-
[1,2-a]piracina pura, con un P.F. de 164-165°, puede ser recuperada de
las fases acuosas combinadas extrayendo con cloruro metilénico,
secando sobre sulfato sódico, separando el disolvente por destilación
5 y cristalizando a continuación de acetona.

b) (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-
10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

La (3S,8aS,αS)-2-(α-etoxicarbonil-α-benciloxibutiril)-3-
isobutil-1,4-dioxo-octahidro-pirrolo[1,2-a]piracina se hidrogena a
10 50° a presión normal sobre 20 g de un catalizador de paladio/carbón
vegetal (10 % de Pd) en 800 cc de alcohol no desnaturalizado. Después
de 4 a 6 horas queda finalizada la absorción de hidrógeno. Se separa
el catalizador por filtración y se evapora el filtrado sobre un
evaporador rotatorio a 50°. Se recoge el residuo en 100 cc de
15 éter isopropílico, con lo cual ya se obtiene una porción de
(2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-
hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina pura con un
P.F. de 94-95°. El filtrado se concentra nuevamente y se cromato-
grafía sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice. El rendi-
20 miento de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-
dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina ^{[pura,}
con un P.F. de 94-96°, puede mejorarse considerablemente mediante



371455

elución con 1 % de metanol en cloruro metilénico y subsiguiente
cristalización. $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$ (c = 1, cloruro metilénico),

$pK_{MCS} = 10,8$.

5 c) (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

36,8 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-etoxicarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se disuelven en 150 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 normal, y la solución se agita a temperatura
10 ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la solución clara a 0°, ésta se acidifica claramente con una solución de ácido clorhídrico 2 normal helada, y se extrae completamente con acetato etílico.
Después de lavar con agua, de secar sobre sulfato sódico y de concentrar el disolvente hasta aprox. 300 cc en un vacío a 30°, se
15 añaden 300 cc de n-hexano y se completa la cristalización dejando reposar la mezcla a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora.
Después de separar por filtración y de secar los cristales a temperatura ambiente en un alto vacío durante 16 horas, se obtiene la
(2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-
20 octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina como monohidrato con un punto de descomposición de 138-140°.

371455



El ácido anhídrido puede obtenerse disolviendo el monohidrato en acetato etílico absoluto, dejando reposar durante 2 horas sobre un microfiltro de Linde 4 Å y cristalizando seguidamente mediante dilución con n-hexano, con lo cual el punto de descomposición se eleva a 142-143°. $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 1, piridina), $pK_{MCS} = 3,98$ y 12,3.

d) (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

34,0 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-carboxi-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina se añaden a una solución agitada, enfriada a 0°, de 23 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en 1400 cc de éter absoluto, con lo cual se sigue agitando la mezcla de la reacción a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución clara (aprox. 1 hora). La mezcla de la reacción se concentra hasta la mitad de su volumen a 20° y se añade cuidadosamente ciclohexano absoluto mientras se raspa hasta que empieza la cristalización del cloruro de ácido. Después de reposar a una temperatura entre 0° y -10° durante 1 hora, se obtiene la (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina pura, extremadamente sensible a la humedad, y con un punto de descomposición de 113-115°, la que debe seguirse elaborando inmediatamente.

37145



e) (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

38,6 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-cloroformil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]-piracina recién cristalizada se disuelven en 1000 cc de cloruro metilénico absoluto a 0°, y la solución se somete a una vibración enérgica a una temperatura entre -5 ° y 0° durante 4 minutos con una solución de 55 g de azida de sodio en 250 cc de agua. Después de la adición de 300 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato potásico, se somete la mezcla a vibración a esta temperatura durante otro minuto, y después de separar las fases se extrae nuevamente dos veces con 300 cc de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua helada, se secan sobre sulfato sódico y se concentran en un vacío a 20°. El residuo cristaliza de éter absoluto/éter de petróleo. P.F. no característico con deflagración. La (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina así obtenida se sigue elaborando inmediatamente.

f) (2R,5S,10aS,10bS)-2-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

39,3 g de (2R,5S,10aS,10bS)-2-azidocarbonil-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octahidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo-



371455

[2,1-c]piracina recién cristalizada se disuelven en 750 cc de cloro-
 formo absoluto, se añaden 32 cc de alcohol bencílico, y la mezcla
 se introduce tan rápidamente como sea posible en un baño de aceite
 previamente calentado de modo que el desprendimiento de nitrógeno
 5 comience inmediatamente. Después de calentar hasta ebullición al re-
 flujo durante 40 minutos, se separa el disolvente por destilación y se
 libera el residuo del exceso de alcohol bencílico en un alto vacío a
 80°. Después de cristalizar de acetato etílico, la (2R,5S,10aS,10bS)-
 2-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-isobutil-3,6-dioxo-10b-hidroxi-octa-
 10 hidro-8H-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina, que ya es pura según la
 cromatografía de capa delgada, se obtiene en forma de polvo fina-
 mente cristalino con un punto de descomposición de 212-214°.

$$[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ \text{ (c = 2, cloruro metilénico).}$$

El éster monoetílico de cloruro del ácido S-(+)-2-etil-
 15 2-benciloxi-malónico usado como material inicial en los procedimien-
 tos de los Ejemplos 1 a) y 6 a) puede producirse como sigue:

a) Ester dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico (método 1).

200 cc de dimetilacetamida y 11,5 g de una dispersión de
 hidruro sódico se colocan en un matraz de sulfonación provisto de un
 20 agitador, termómetro, tubo de cloruro de calcio^v embudo de gotas. Se
 añaden por gotas 40,8 g de éster dietílico del ácido 2-etil-2-
 hidroxí-malónico a una temperatura entre 20 y 30° con enfriamiento.
 Una vez completado el desprendimiento de hidrógeno se calienta el
 contenido del matraz hasta 50° y se añade cloruro bencílico.

371455



- 19 -

12

69

100-2729 /v

Seguidamente se calienta la mezcla hasta 60-65° durante 4 horas. Se añade una solución de 0,46 g de sodio en 26 cc de alcohol absoluto y se sigue agitando a 60° durante media hora. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se neutraliza con ácido acético glacial.

5 Después de la adición de 1 litro de agua se extrae con éter y se lava la solución de éter con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico. Después de secar con sulfato sódico, se separa el éter por destilación. El residuo se destila en un alto vacío a una temperatura de baño de 180° y proporciona el éster dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico puro. P.E. 120-140°/0,2 mm de Hg.

10 b) Ester dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico (método 2).

133 g de éster dietílico del ácido 2-benciloxi-malónico y 92,5 g de sulfato dietílico se colocan en un matraz de sulfonación (agitador, condensador de reflujo, termómetro). Se añade por gotas en el transcurso de 1 hora y media con ligero enfriamiento una solución de etilato sódico preparada de 15,0 g de sodio y 300 cc de etanol, manteniéndose la temperatura entre 35 y 45°. Seguidamente se agita la mezcla durante otras 2 horas a 45° y durante 1 hora a 60°. Luego se enfría la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido acético glacial y se añade 1 litro y medio de agua. Para seguir elaborando se extrae varias veces con éter, se lava la solución de éter con una solución acuosa de bicarbonato sódico y seguidamente con agua. Se seca con sulfato sódico y se evapora el éter. El residuo se destila en un alto vacío a aprox. 0,1 mm de Hg, calentándose el baño de aceite hasta aprox. 200°, con lo cual

15

20

25



371455

destila el éster dietílico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico puro, con un P.E. de 120-140°/0,1 mm de Hg.

c) Ester monoetilico del ácido 2-etil-2-benciloxi-malónico racémico.

605 g (2,06 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido
5 2-etil-2-benciloxi-malónico bruto se disuelven en 1730 cc de etanol absoluto, y la solución se enfría a +10°. Se le añade a esta solución por gotas una solución de 118 g de hidróxido de potasio (2,11 moléculas-gramo) en 1150 cc de etanol absoluto a 10-15° mientras se agita en el transcurso de media hora. Seguidamente se deja reposar la
10 mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Antes de seguir elaborando se separa el etanol a una temperatura de baño de 50°, se diluye el residuo con 500 g de hielo, 500 cc de una solución acuosa saturada de hidrogen-carbonato de sodio y 300 cc de agua, y se extrae la solución alcalina acuosa 3 veces, cada vez con 1 litro de
15 tolueno, con el fin de separar la porción neutra. La solución acuosa de la sal sódica del semiéster se acidifica a continuación (pH 2,5-3) con ácido fosfórico diluido helado, y se extrae 3 veces, cada vez con 1 litro y medio de benceno, las soluciones de benceno se lavan dos veces, cada vez con medio litro de agua, y se secan con 500 g de
20 sulfato sódico. El disolvente se separa a 50-60°, con lo cual se obtiene como residuo el semiéster (un aceite viscoso, de color amarillo).
 $n_D^{20} = 1,4980.$

371455



d) Ester monoetilico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico.

532 g (2,13 moléculas-gramo) de éster monoetilico del ácido

2-etil-2-benciloxi-malónico racémico, bruto, y 630 g de cinconidina

(2,13 moléculas-gramo) se disuelven mientras están calientes en una

5 cantidad tan pequeña como sea posible de acetato etílico, y después de

enfriar se diluye con 700 cc de heptano, con lo cual empieza lenta-

mente la cristalización. Se deja reposar la mezcla a +5° durante un

día, con lo cual se obtiene una pasta cristalina espesa de la sal de

cinconidina del éster monoetilico del ácido (-)-2-etil-2-benciloxi-

10 malónico. Los cristales se recrystalizan nuevamente de acetato etílico.

La sal de cinconidina del éster monoetilico del ácido (-)-2-etil-2-

benciloxi-malónico se obtiene en forma ópticamente pura: agujas in-

coloras con un P.F. de 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (c = 1, etanol).

El primer licor madre, que contiene la sal de cinconidina

15 del éster monoetilico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico, en-

riquecida, se disocia en cinconidina y éster monoetilico del ácido (+)-

2-etil-benciloxi-malónico enriquecido mediante distribución entre

éter y ácido fosfórico acuoso al 10 %. Después de evaporar el éter

que ha sido secado sobre sulfato sódico, se obtiene el éster mono-

20 etílico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en forma de aceite

pardo. $[\alpha]_D^{20} = +2,3^\circ$ (c = 4, etanol), $n_D^{22} = 1,4965$.

e) Ester monoetilico de cloruro del ácido S-(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico.

55,5 g de dimetilformamida absoluta se añaden a 187 g de

25 éster monoetilico del ácido (+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en 200 cc

de cloruro metilénico absoluto y la mezcla se enfría a +10°. Se añaden

112
 = 22
 371455

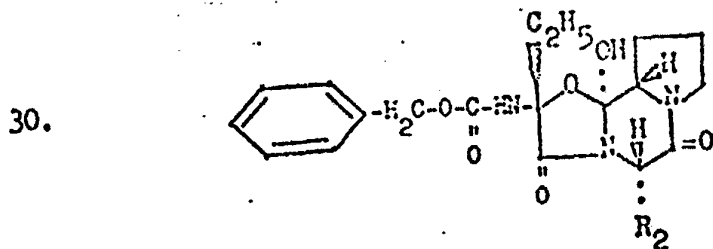


- per gotas a esta solución a $+10^{\circ}$ en el transcurso de 1 hora
 55,5 cc de cloruro tionílico recién destilado y se deja re-
 posar la mezcla a 20° durante 2 días. Los componentes volá-
 tiles se separan luego en un vacío de bomba de agua, primero
 5. a temperatura ambiente y seguidamente en un baño de aceite a
 100° . De este modo puede separarse por destilación la dime-
 til-formamida, acompañada por pequeñas cantidades de otros
 productos desconocidos. Luego se destila el residuo en un al-
 to vacío, con lo cual se obtiene el éster monoetilico de clo-
 10. ruro del ácido S-(+)-2-etil-2-benciloxi-malónico en forma de
 aceite prácticamente incoloro con un P.E. de $85-90^{\circ}/0,001$ mm
 de Hg. $n_D^{20} = 1,5000$, $[\alpha]_D^{20} = +19^{\circ}$ (c = 2, benceno).

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento
 así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
 se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
 ren su principio fundamental. También se hace constar que el
 invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en
 20. Suiza con el número 10 900/67 de 2 de Agosto de 1967, acogién-
 dose 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 In-
 vención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OB-
 25. TENCION DE DERIVADOS DE LA PIRACINA; caracterizándose por lo
 siguiente:

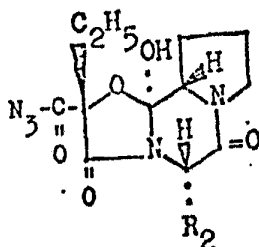
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de
 la piracina de fórmula general X,





en la que R_2 significa el radical isopropilo o isobutilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IX,

5.



10.

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, con alcohol bencílico, a una temperatura elevada, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piracina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 12 SET. 1969

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
c. n. Firmado: F. Hernández Ruiz