

387365

RAN 4104/98

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE 007 A 61
SUBCLASE C K



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

387365

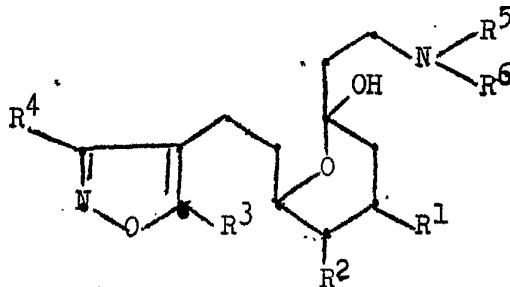
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOXAZOLILETIL-
TETRAHIDROPIRANOLES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza),

= .. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
útil en la preparación de los compuestos de la fórmula

5.



I

= 2 =

387365



5. en la que R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno o alquilo inferior; R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-arilo o aralquilo; R^5 es hidrógeno o alquilo inferior y R^6 es alquilo inferior o aralquilo, o bien R^5 y R^6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un anillo heterocíclico saturado pentagonal o hexagonal que incluye a lo sumo un átomo suplementario de nitrógeno u oxígeno,

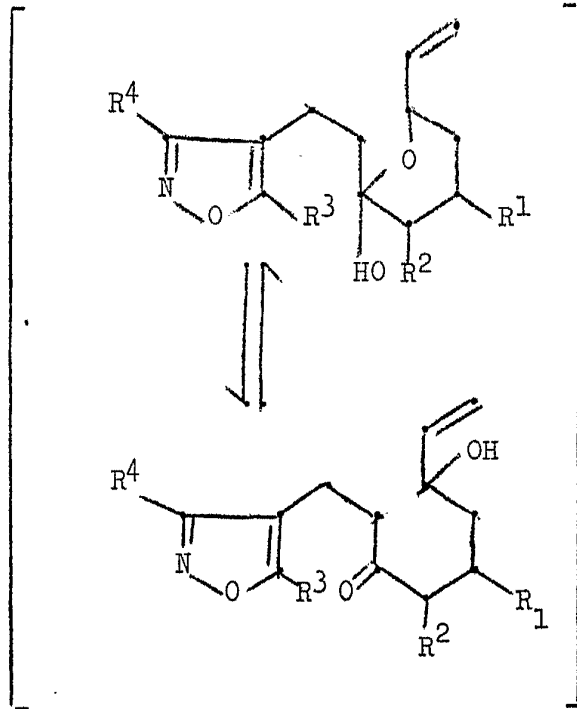
10. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" pretende incluir los radicales hidrocarbúricos, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen de 1 a 7, y preferentemente 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquílicos inferiores apropiados son, entre otros, metilo, etilo, propilo y butilo.
15. Los ejemplos de grupos alquilarílicos inferiores apropiados incluyen tolilo, xililo, etc. La expresión "aralquilo" pretende incluir grupos tales como fenil-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo y feniletilo.

20. El procedimiento de este invento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5.

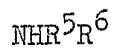
10.



II

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que antes,

15. con una amina de la fórmula



donde R⁵ y R⁶ tienen el mismo significado que antes,

20. en presencia de un alcóxido metálico.



Los alcóxidos metálicos apropiados que son útiles en la práctica de esta reacción incluyen los alcóxidos inferiores de aluminio y los alcóxidos inferiores de sodio (por ejemplo, el isopropóxido de aluminio y el metóxido sódico).

5. El isopropóxido de aluminio es el agente de mayor preferencia.

Los ejemplos de aminas apropiadas representadas por la fórmula R^5R^6NH incluyen las alquilaminas inferiores, como la metilamina, la etilamina, la propilamina, la *n*-butilamina y la hexilamina (se da la máxima preferencia a la *n*-butilamina),

10. las alquilaminas, como la alfa-metilbencilamina, o las aminas de moléculas complejas, como por ejemplo, la dehidroabietilamina. Las aminas apropiadas incluyen también las di-alquilaminas inferiores, las cuales pueden contener optativamente substituyentes suplementarios en el grupo alquílico; por ejemplo, las aminas fenílicas o cíclicas. Los ejemplos de tales aminas disubstituidas incluyen la dimetilamina, la dietilamina, la metiletilamina, etc. (se da la máxima preferencia a la dietilamina). El compuesto amínico puede comprender también un grupo cíclico, provisto optativamente de un heteroátomo complementario en el anillo. Los ejemplos de aminas cíclicas incluyen la pirrolidina y la piperidina. La morfolina es un ejemplo de una amina cíclica que tiene un heteroátomo complementario.

25. En una modalidad particularmente preferida, se emplean aminas ópticamente activas. Una amina muy deseable para este

387365



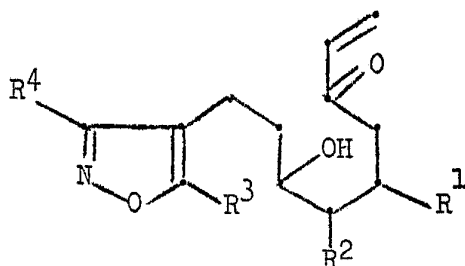
fin es la (-)-alfa-fenetilamina. El uso de aminas ópticamente activas da por resultado la formación de mezclas de diastereo-isómeros de los compuestos de la fórmula I. La cristalización fraccionada de esta mezcla desemboca en la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula I que son eminentemente aptos como intermediarios en la preparación de esteroides ópticamente activos de valiosas propiedades farmacológicas.

Las condiciones de temperatura útiles en la práctica de esta reacción incluyen una temperatura en el intervalo desde 0°C aproximadamente hasta la temperatura de reflujo del medio reaccional, lo más preferentemente alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional. Esta reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte. Disolventes apropiados para este fin son, entre otros, los hidrocarburos aromáticos, como el benceno, el tolueno y el xileno.

Aunque es muy deseable utilizar el alcóxido metálico y la amina orgánica simultáneamente en un mismo medio reaccional, para efectuar la conversión de los compuestos de la fórmula II a compuestos de la fórmula I, también resulta posible añadir estos reactivos escalonadamente. Se cree que en tal caso se obtiene en la mezcla reaccional un compuesto intermediario que tiene la estructura representada por la fórmula .

= 6 =

387365



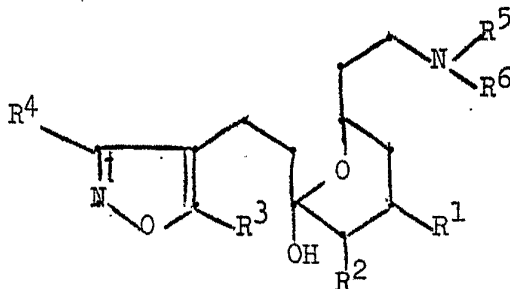
III

5.

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes.

Un producto secundario que se obtiene del procedimiento es el compuesto 6-hidroxílico isomérico de la fórmula

10.



IV

15.

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula IV pueden ser separados del producto deseado de la fórmula I por cromatografía sobre alúmina. Los compuestos de la fórmula IV pueden ser isomé-

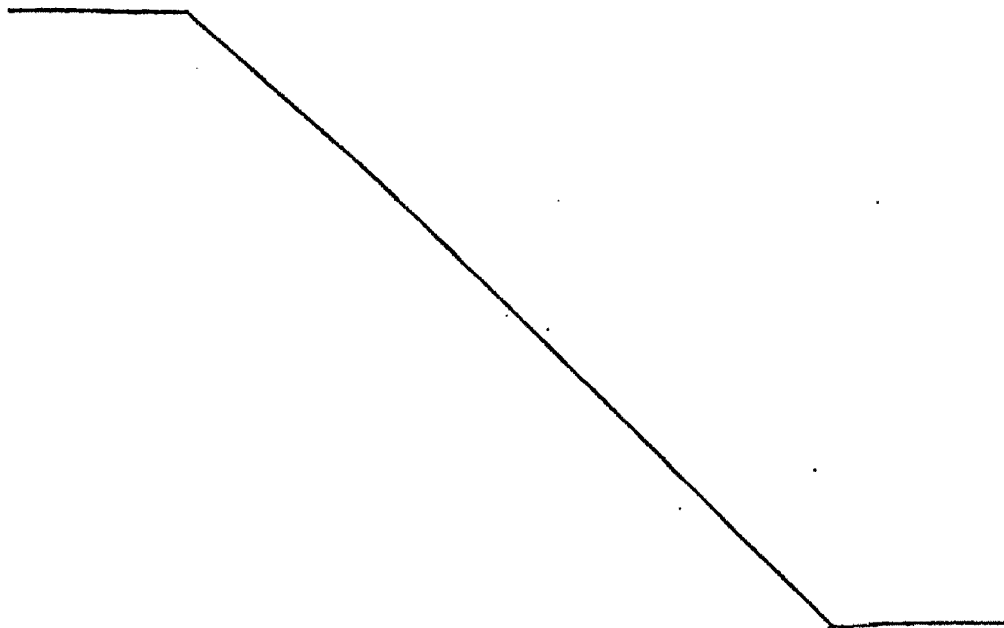
20. zados, para obtener una mezcla que contenga una cantidad prin-



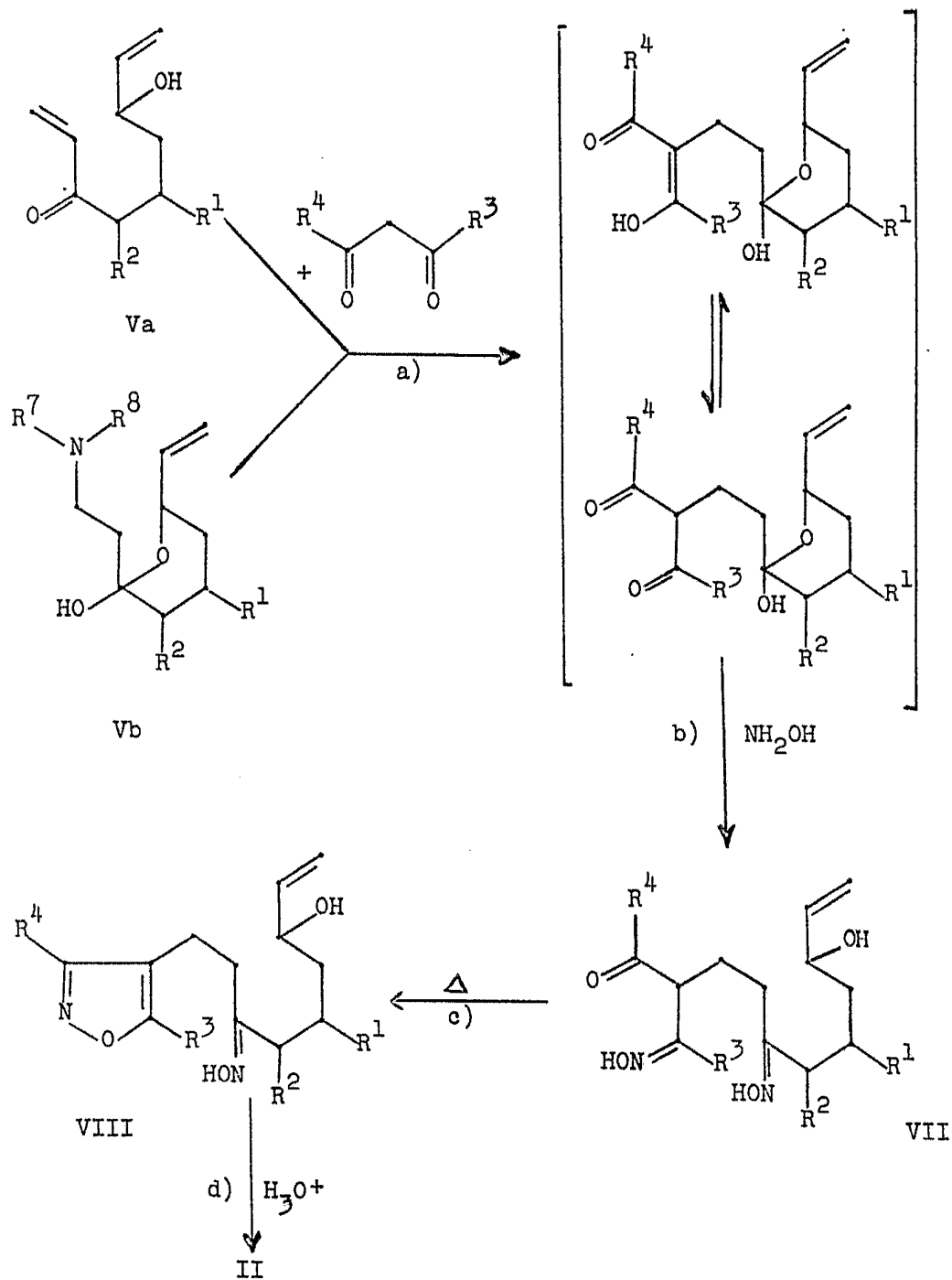
cipal de los compuestos de la fórmula I, por tratamiento de los primeros compuestos con el alcóxido metálico en las condiciones que se han descrito.

5. En una modalidad preferida del invento, se preparan compuestos de la fórmula I en los que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior (en especial, metilo), R^5 es hidrógeno o alquilo inferior (lo más preferentemente, etilo) y R^6 es alquilo inferior o aralquilo (de preferencia, etilo o fenetilo).

10. El material de partida de la fórmula II puede prepararse de acuerdo con las reacciones del esquema reaccional siguiente:



Esquema de reacción

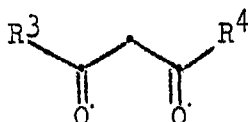


= ? =
387365



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes, mientras que R^7 y R^8 tienen la misma definición que R^5 y R^6 , tanto tomados independientemente como tomados juntos.

5. En la etapa de reacción (a) del procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula II, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula Va o Vb con un compuesto dioxo de la fórmula



10.

IX

en la que R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes.

- La secuencia de reacción reseñada en el esquema reaccional anterior utiliza como materiales de partida alternativos, o bien vinil-cetonas conocidas de la estructura representada en la fórmula Va, o bien amino-cetonas conocidas en la fórmula Vb. Cabe señalar que cuando se disuelve una amino-cetona de la fórmula Vb, algo de este compuesto se convierte en la vinil-cetona de la fórmula Va. Como material de partida puede usarse cualquier tipo de compuesto o mezclas de ellos.
- 15.
- 20.

- La fracción molecular amínica representada por R^7R^8N - en la fórmula Vb puede incluir los mismos grupos que se han mencionado antes al tratar de las aminas de la fórmula R^5R^6NH .
- 25.



- La reacción se efectua de conveniencia a temperatura en el intervalo desde unos 20 hasta 200°C, y lo más preferentemente a la temperatura de reflujo de un disolvente orgánico inerte apropiado, de punto de ebullición alto. Disolventes orgánicos inertes apropiados para este fin son entre otros los hidrocarburos aromáticos, principalmente el xileno o el tolueno. El producto que se obtiene de la reacción es un compuesto de la fórmula VI que, como se indica en el esquema reaccional anterior, se cree existe en forma de una mezcla de equilibrio de las dos estructuras expuestas. Los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear señalan que la forma predominante en este equilibrio es la forma enólica. Sin embargo, se entiende que este equilibrio puede alterarse por cambios en las condiciones ambientales, como temperatura, elección del sistema disolvente y pH de la solución. La estructura exacta de los compuestos de la fórmula VI no se cree que sea crítica para la práctica de este invento, dado que ambas formas indicadas son útiles en las transformaciones ulteriores. También es posible para tales transformaciones ulteriores utilizar en forma bruta los compuestos de la fórmula VI.

- Los compuestos de la fórmula VI se tratan luego con hidroxilamina o una sal respectiva en la etapa (b), para obtener isómeros mixtos de la bis-oxima de la fórmula VII.
20. Esta reacción se efectua de conveniencia a temperatura en el

387365



intervalo desde alrededor de -20° hasta 100°C , y más preferentemente alrededor de la temperatura ambiente. Las sales apropiadas de la hidroxilamina incluyen las sales de ácido mineral (preferentemente, la sal clorhidrato) de la hidroxilamina.

5. Es muy deseable realizar la reacción en presencia de una base orgánica, lo más preferentemente una amina terciaria, como una trialkilamina inferior (por ejemplo, trietilamina).

- Según la etapa (c) del esquema reaccional, la bis-oxima anterior de fórmula VII se convierte por calentamiento en el compuesto isoxazolílico de la fórmula VIII. Disolventes apropiados para usar en esta etapa son, entre otros, los disolventes orgánicos con punto de ebullición superior a unos $50-200^{\circ}\text{C}$, e incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como el tolueno y el xileno. Por lo general, la reacción
10. se desarrolla de la manera más deseable a la temperatura de reflujo del medio disolvente. Los compuestos de la fórmula VIII no necesitan purificación antes de someterlos a la etapa de elaboración siguiente del esquema reaccional.

- En la etapa (d), los compuestos de la fórmula VIII
20. se someten a hidrólisis ácidoacuosa para obtener compuestos de la fórmula II. Ácidos acuosos particularmente apropiados para usar en la etapa anterior de hidrólisis son, entre otros, los ácidos minerales, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, etc. Un ácido acuoso de la
25. máxima preferencia para este fin es el ácido sulfúrico diluido;

387365



- por ejemplo, ácido sulfúrico 1-n. La reacción de hidrólisis puede realizarse convenientemente a temperatura en el intervalo desde 0° aproximadamente hasta 100°C, y más preferentemente alrededor de la temperatura del ambiente. La reacción puede
5. efectuarse también en presencia de un disolvente orgánico inerte añadido. Disolventes apropiados para este fin son, entre otros, las cetonas (como la acetona y la metiletiletona). La acetona es el disolvente de preferencia para este fin.
- Se entiende que los compuestos de la fórmula II
10. pueden existir como una mezcla tautomérica de equilibrio de la forma tetrahidropiránica indicada y los respectivos compuestos hidroxietónicos abiertos. No obstante, se cree que la estructura exacta de los compuestos de la fórmula II no es crítica para la práctica de este invento.
15. La conversión de los compuestos de la fórmula I en 19-noesteroides racémicos u ópticamente activos de utilidad farmacológica conocida está descrita con detalle en las memorias de las patentes belgas Nº 742.087, Nº 742.088 y Nº 742.090.
- , 20. Este invento se ilustra con los ejemplos que siguen.

387365



EJEMPLO 1

- Bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar un total de 100 mg de 1-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-hidroxi-8-nonon-3-ona con 25 mg de isopropóxido de aluminio y 0,1 cc de dietilamina en 5 cc de tolueno en reflujo, por 1.1/2 horas.
5. Después del enfriamiento, se cromatografió la mezcla reaccional en 5 g de gel de sílice utilizando como eluentes mezclas de benceno/dietilamina (99:1 y 19:1). Se obtuvo, por evaporación de las primeras 6 x 5 cc fracciones, un total de 127,8 mg de producto en forma de un aceite. Se recromatografió este material en 3,6 g de alúmina (de actividad III) y la elución con benceno y con benceno que contenía 2% de dietilamina (en total, 6 x 4 cc) dio, después de la evaporación del disolvente en vacío, 95 mg de 2-(diotilamino)-6-[2-(3,5-dimetil-4-
10. -isoxazolil)-etil]-tetrahidropiran-2-ol puro, en forma de un aceite. El espectro infrarrojo de este material mostraba las bandas típicas en 1640 cm^{-1} (fracción molecular isoxazólica), 1710 cm^{-1} (carbonilo) y $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ (OH ligado). El compuesto tenía un máximo ultravioleta (en etanol) en las 220
15. milimicras, $\epsilon = 5350$.
- 20.

La elución de la columna con más benceno/dietilamina dio el compuesto isomérico 6-hidroxílico, considerablemente más polar. Cuando se sometió a reflujo este material por 3 horas con isopropóxido de aluminio en dietilamina/benceno,

387365



se obtuvo una mezcla de los compuestos deseados 2-hidroxílico y 6-hidroxílico, en la relación respectiva de 2:1 aproximadamente. Esta mezcla puede separarse utilizando el procedimiento cromatográfico indicado antes.

5. El material de partida se preparó de la manera siguiente:

- Se desgasificó una mezcla de 45,4 g de 2-(2-dietilaminoetil)-2-hidroxi-6-viniltetrahidropirano, 40,0 g de 2,4-pentandiona y 250 cc de tolueno, se la colocó bajo nitrógeno y se la calentó en reflujo por 3.1/2 horas. Luego se añadieron 20,0 g de 2,4-pentandiona y se prosiguió el calentamiento en reflujo por 3 horas más. Se enfrió la solución y se la evaporó en vacío (60°C, 15 mm de Hg), con agitación. El aceite resultante se colocó en alto vacío a 50°C y con agitación, para asegurar la eliminación de los últimos vestigios de la 2,4-pentandiona en exceso. Se obtuvo así 2-(3-acetil-4-oxopentil)-2-hidroxi-6-viniltetrahidropirano, en forma de aceite de color rojo anaranjado, con un rendimiento de 63,2 g. Por cromatografía en gel de sílice se purificó una muestra de este material. El análisis ultravioleta y el de resonancia magnética nuclear mostraron que el sistema beta-dicetonico era enólico en la extensión de un 20% (en cloroformo a 25°C).

20. Se agitó a la temperatura del ambiente, por 8 horas, una mezcla de 63,2 g del 2-(3-acetil-4-oxopentil)-2-hidroxi-6-viniltetrahidropirano bruto, 450 cc de etanol absoluto,
- 25.

387365



89 cc de dietilamina y 28,0 g de clorhidrato de hidroxilamina, con lo cual el clorhidrato se disolvió gradualmente. La solución resultante se evaporó hasta sequedad con agitación, a 60°C y 15 mm de Hg. Se añadieron al residuo pequeñas porcio-

5. nes de tolueno para eliminar los últimos vestigios de etanol y se obtuvo una mezcla pastosa que comprendía 3-acetil-10-hidroxi-2,7-dihidroxiimino-11-dodeceno y clorhidrato de trietilamina.

10. Se combinó con 700 cc de tolueno la mezcla bruta de 3-acetil-10-hidroxi-2,7-dihidroxiimino-11-dodeceno y clorhidrato de trietilamina, se la desgasificó, se la colocó bajo nitrógeno y se la calentó en reflujo por 3 horas. Se enfrió la lechada resultante, se la agitó con 500 cc de agua y se la pasó a un embudo separador con enjuague por éter.

15. Se separó la fase acuosa y se la extrajo dos veces con éter.

Los extractos etéreos y la capa toluénica, combinados, se extrajeron a continuación por dos veces con 50 cc y luego con 25 cc de álcali de Claisen, que se forma disolviendo 70 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua, enfriando,

20. añadiendo 200 cc de metanol y volviendo a enfriar antes del uso. Los extractos alcalinos combinados se lavaron por

tres veces con 50 cc de una mezcla 1:1 de éter/benceno, se combinaron luego con un volumen igual de cloruro de metileno y se neutralizaron por la adición a gotas de ácido acético,

25. mientras se agitaba y se refrigeraba externamente para mante-

387365



- ner la temperatura a 25°C o menos. Cuando se obtuvo pH de 6, se transfirió la mezcla a un embudo separador y se agregaron 125 cc de salmuera saturada. Al principio del sacudimiento, se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa por
5. dos veces con porciones de 100 cc de cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavaron con 100 cc de solución 1:1 de salmuera saturada/bicarbonato sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron en vacío de 15 mm de Hg, a 60°C
10. y con agitación, lo que dio 38,2 g de 1-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-hidroxi-3-hidroxiimino-8-noneno, en forma de un aceite viscoso de color pardo. Una muestra de este producto se purificó por cromatografía en columna y luego se analizó. A juzgar por los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, el grupo oxímico aparece tanto en la forma sin como en la forma anti.
- 15.

- Se disolvió en 225 cc de acetona un total de 38,2 g de 1-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-hidroxi-3-hidroxiimino-8-noneno bruto y se añadieron con agitación 100 cc de ácido sulfúrico -1. Se dejó reposar la solución a la temperatura del ambiente por 2 días y luego se la evaporó en vacío de 15 mm de Hg y a 35°C, para eliminar el disolvente orgánico. La emulsión acuosa resultante se dividió entre 250 cc de agua y 200 cc de cloruro de metileno. Se extrajo la fase
- 20.
25. acuosa con 100 cc de cloruro de metileno y los extractos

387365



orgánicos combinados se lavaron con 100 cc de solución 1:1 de salmuera saturada/bicarbonato sódico saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dio 31,8 g de 1-(3,5-dimetil-4-5. -isoxazolil)-7-hidroxi-8-nonen-3-ona bruta, en forma de un aceite pardo. Este producto puede purificarse pasándolo por una columna cromatográfica empacada de alúmina (de actividad III) y utilizando benceno como disolvente de elución, hasta que aparece el primer producto, y eluyendo luego de la columna 10. el resto del producto con una mezcla 9:1 de benceno/éter. Se purificó todavía por destilación en trayecto corto una muestra de este producto; punto de ebullición, \sim 179°C a 0,2 mm de Hg.

EJEMPLO 2

15. Se hizo reaccionar un total de 1,25 g de 1-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-7-hidroxi-8-nonen-3-ona con 300 mg de isopropóxido de aluminio y 908 mg de (-)-alfa-fenetilamina en 36 cc de tolueno en reflujo, por una hora y bajo atmósfera de nitrógeno. Se lavó la mezcla reaccional primeramente con 20. agua y luego con ácido clorhídrico 3-n (3 x 20 cc), se lavó el extracto ácido dos veces con benceno y luego se le trató con hidróxido sódico 10-n y con hielo para ajustar el pH alrededor

387365



de 11. La extracción con 3 x 50 cc de benceno, el lavado con salmuera y el secado sobre sulfato sódico, seguidos por filtración y evaporación hasta sequedad, dieron 1,50 g de 2-(S-alfa-fenetilamina)-etil-6-[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-

5. -etil]-tetrahidropiran-2-ol bruto, en forma de un aceite. Se cromatografió este material en 75 g de alúmina (de actividad III) y la elución con benceno dio, después de la evaporación del disolvente, 518 mg de producto obtenido de las fracciones 3 a 9 del producto puro en cromatografía de capa delgada
10. (una mezcla de los dos diastereoisómeros) y 289 mg de producto ligeramente impuro.

El material puro (518 mg) se resolvió por cristalización en éter isopropílico, lo que dio (2S:6R)-2-[2-(S-alfa-fenetilamino)-etil]-6-[2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-etil]-

- 15: -tetrahidropiran-2-ol (diastereoisómero levógiro) ópticamente puro, de punto de fusión 68-71,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -20,02^\circ$ (c = 1,0 en benceno).

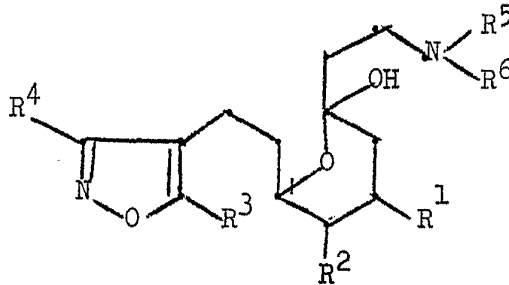
387365



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 4.026 del 19 de Enero de 1970.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de isoxazoliletil-tetrahidropiranoles de la fórmula



I

10.

en la que R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno o alquilo inferior; R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-arilo o aralquilo; R^5 es hidrógeno o alquilo inferior y R^6 es alquilo inferior o aralquilo, o bien R^5 y R^6 , tomados junto con el átomo de hidrógeno adyacente, forman un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que incluye a lo sumo un átomo suplementario de nitrógeno o de oxígeno,

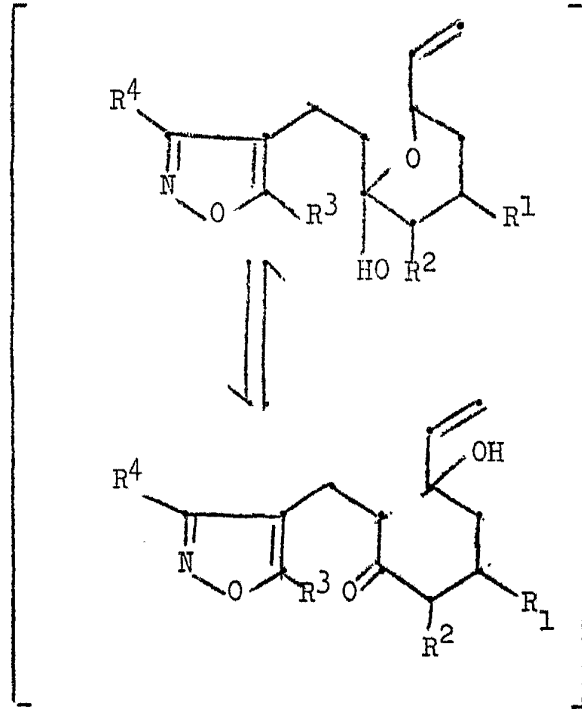
20.

caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

mula



5.

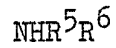


II

10.

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,

15. con una amina de la fórmula



donde R^5 y R^6 tienen el mismos significado que antes,

20. en presencia de un alcóxido metálico.

fy

387365



2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno y R^3 y R^4 son ambos metilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el citado alcóxido metálico es el isopropóxido de aluminio.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R^5 y R^6 son ambos alquilo inferior.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que R^5 y R^6 son ambos etilo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que NHR^5R^6 es una amina ópticamente activa.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha amina ópticamente activa es la (-)-alfa-fenetilamina y el producto de la fórmula I se obtiene en forma de una mezcla diastereoisomérica que se resuelve por cristalización fraccionada.

8. Un procedimiento para la preparación de isoxazoliletíl-tetrahidropiranoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Enero de 1971
p.a.

Prof.

JUANME ROMANA
FIRMA DE ROQUE SANZ HERRERO