

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



14 1976

10 ES	11 21	NUMERO <b>446982</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13-4-76	

PATENTE DE INVENCION

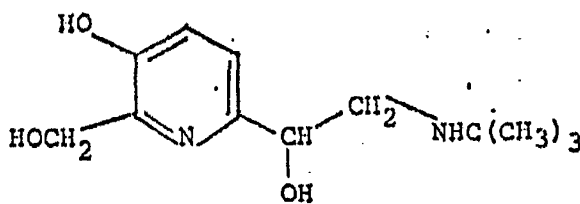
P.- 62.580

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
428.451	26-12-73	EE.UU.
513.213	9-10-74	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 432.891
64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRIDIN-6-EPOXIETANOS SUSTITUI DOS"		
71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.		
72 INVENTOR (ES) Susumu Nakanishi		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG

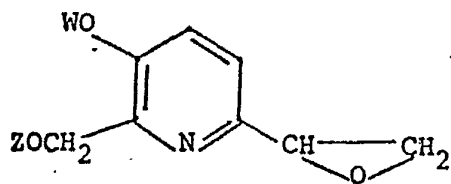


1 Esta invención se relaciona con un procedimiento  
 para preparar los compuestos intermedios 2-hidroximetil-3-  
 -benciloxipiridin-6-epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-  
 1,3-dioxin-6-epoxietano y 2,2-disustituído-4H-pirido[3,2-  
 5 -d]-1,3-dioxin-6-epoxietanos. Estos compuestos son útiles  
 en la preparación de broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos ago-  
 nistas de la fórmula:



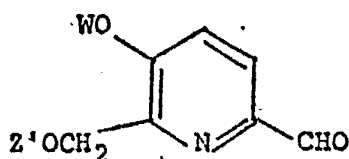
15 La presente invención abarca los siguientes com-  
 puestos intermedios: 2-hidroximetil-3-benciloxi-piridin-6-  
 epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxie-  
 tano y 2,2-disustituído-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-  
 -epoxietano, en particular 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-  
 20 -1,3-dioxin-6-epoxietano. La preparación de estos compues-  
 tos se describe generalmente en la secuencia siguiente y en  
 los Ejemplos ilustrativos que se darán a continuación.

En concreto la invención está dirigida a un pro-  
 cedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:





1 en donde W es bencilo cuando Z hidrógeno o W y Z, cuando se  
 toman juntos, forman el resto de un acetal o cetal tal como  
 se define en la presente, caracterizado por hacer reaccio-  
 5 nar un compuesto de la fórmula:



10 en donde, cuando W y Z' se tomen juntos forman el resto de  
 un acetal o cetal tal como se define en lo que antecede, y  
 cuando W es bencilo, Z' es trimetilsililo, con yoduro de  
 trimetilsulfonio o cloruro de trimetilsulfonio en presen-  
 15 cia de hidruro de sodio y dimetilsulfóxido y/o tetrahidro-  
 furano y tratar la mezcla resultante con agua.

#### EJEMPLO 1

##### 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano.

20 Una solución de 700 gramos (2,88 moles) de 2-  
 hidroximetil-3-benciloxi-piridin-6-carboxaldehido (Patente  
 Norteamericana Número 3.700.681), en 6,5 litros de tetra-  
 hidrofurano seco se agita bajo una atmósfera de nitrógeno  
 a temperatura de  $15^{\circ} \pm 2^{\circ}$  C., mientras que se añaden 381  
 25 mililitros (3,02 moles) de trimetilclorosilano a través de  
 un periodo de 5 minutos. La agitación se continúa durante  
 15 minutos adicionales, seguidos por la adición de 417 mi-  
 lilitros de trietilamina. La mezcla de reacción se calien-  
 ta a temperatura de  $25^{\circ}$ C., y la sal de hidrocioruro de tri-  
 30 metilamina se filtra.

El material filtrado resultante se añade luego



1 por gotas a una suspensión de hidruro de sodio (128 gramos  
de hidruro de sodio al 57 por ciento en una suspensión de  
aceite lavada con tetrahidrofurano seco; 3.16 moles) en 4.67  
litros de dimetilsulfóxido seco enfriado a temperatura de 0°  
5 a 5° C. Después de la adición que requiere 20 minutos, se  
añaden 676 gramos (3.31 moles) de yoduro de trimetilsulfonio  
pulverizado y la mezcla se deja calentar a temperatura ambien  
te.

10 Se añade por gotas agua (108 mililitros) a través  
de un periodo de 1 hora para descomponer el exceso de hidru-  
ro y la mezcla se agita durante una hora adicional. La mez-  
cla luego se añade a 43 litro de hielo y agua y se extrae va-  
rias veces con éter de isopropilo. Los extractos combinados  
se lavan con una solución saturada acuosa de cloruro de so-  
15 dio y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La remoción  
del solvente bajo presión reducida produce el producto in-  
termedio como un aceite, 575 gramos (rendimiento del 78 por  
ciento).

20 El ensayo de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ):  
crestas - ppm ( $\delta$ ): 3.0 (2H de epóxido); 3.9 (1H de epóxido);  
4.3 (1H de OH); 4.8 (2H de  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5.0 (2H de bencilo); 7.05  
(2H -  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  piridina) y 7.3 (5H de fenilo).

#### EJEMPLO 2

25 A. 6-hidroximetil-2-fenil-4H-pirido/3,2+d7-1,3-dioxina

A una suspensión agitada de 31 gramos (0.2 moles)  
de 2,6-bis-(hidroximetil)-3-hidroxipiridina (Patente Nortea-  
mericana Número 3,700,681), en 101 mililitros (1 mol) de  
benzaldehído a temperatura de 20° a 25°C., se añaden por go-  
30 tas, a través de un periodo de 45 minutos, 56.7 gramos (0.4



1 moles) de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agi-  
ta a temperatura ambiente durante dos horas y el exceso de  
benzaldehído se remueve bajo presión reducida. El residuo,  
después de dejarse reposar a temperatura ambiente, se añaden  
5 75 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio  
de 10M y el producto se extrae en dicloruro de metileno. La  
fase orgánica se separa, se concentra al vacío hasta 100 mi-  
lilitros y el dicloruro de metileno se diluye con n-hexano.  
El producto crudo que se cristaliza, se filtra y se seca, en  
10 cantidad de 37.4 gramos (rendimiento del 77 por ciento), de  
temperatura de fusión de 85° a 89° C. La purificación adicio-  
nal se efectúa mediante recristalización de acetona-n-hexano  
en cantidad de 22.1 gramos, de temperatura de fusión de 114°  
a 118° C.

15 Análisis

Calculado para  $C_{14}H_{13}O_3N$ : C, 69.13; H, 5.39; N, 5.76  
Encontrado: C 69,21; H, 5.43; N, 5.70

20 B. 6-formil-2-fenil-4H-pirido-3,2-d7-1,3-dioxina

20 A una suspensión de 38.8 gramos (0.4 moles) de  
dióxido de manganeso activado en 400 mililitros de benceno  
se añaden 48.6 gramos (0.2 moles) de 6-hidroximetil-2-fenil-  
4H-pirido-3,2-d7-1,3-dioxina en 250 mililitros del mismo  
solvente, y la mezcla se agita a temperatura de reflujo du-  
25 rante la noche. La mezcla se filtra mientras que está toda-  
vía caliente (50° C.), y el material filtrado se concentra  
al vacío hasta formar una espuma aceitosa, en cantidad de  
49.7 gramos. El producto intermedio se purifica mediante  
30 cromatografía sobre una columna de gel de sílice (1 kilo-  
gramo, gel de sílice de malla 60 a 200; columna de 8 centí-



1 metros por 75 centímetros), eluyéndose el producto con acetato de etilo. Los eluatos se combinan y se evaporan hasta sequedad, en cantidad de 11.75 gramos, de temperatura de fusión de 110° a 114° C.

5 Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{11}O_3N$ : C, 69.71; H, 4.60; N, 5.80

Encontrado : C, 69.57; H, 4.69; N, 5.73.

10 C. 2-fenil-4H-pirido/3,2-d/1,3-dioxin-6-epoxietano

15 A una mezcla de metiluro de dimetiloxosulfonio que se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de 132 miligramos (13 milimoles) de hidruro de sodio y 1.67 gramos (13 milimoles) de cloruro de trimetilsulfonio en 20 mililitros de tetrahidrofurano (E.J. Corey, y otros, Diario de la Sociedad Americana Química, 87, 1353 [1965]); se añaden por gotas 2.4 gramos (10 milimoles) de 6-formil-2-fenil-4H-pirido/3,2-d/1,3-dioxina en 10 mililitros de tetrahidrofurano seco mientras que la mezcla se mantiene a temperatura de 55° a ± 2° C. Después de la adición que requiere una hora, 20 la mezcla se agita a temperatura de 55° C., durante 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta 10 mililitros, se añaden por gotas 25 mililitros de agua bajo una atmósfera de nitrógeno y el producto intermedio se extrae con acetatodetilo. El extracto se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo 25 presión reducida para proporcionar el producto como un sólido aceitoso en cantidad de 2.45 gramos.

30 Ensayo de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ):  
crestas - ppm ( ): 3.1 (2H de epóxido); 4.0 (1H de epóxido);  
5.19 (2H de 1,3-dioxina); 6.1 (1H de dioxina); 7.2 (piridi



1 na de C<sub>4</sub> a C<sub>5</sub>) y 7.28 (5H de fenilo).

EJEMPLO 3

2,2-dimetil-4-pirido-3,2-d7-1,3-dioxin-6-epoxietano

5 A. 2,2-dimetil-6-hidroximetil-4H-pirido3,2-d7-1,3-dioxina

A un matraz de capacidad de 250 mililitros equipa-  
do con condensador, tubo de secado, termómetro y barra de  
agitación magnética, se añaden 3.0 gramos (19.3 milimoles)  
de 2,6-bis(hidroximetil-3-hidroxipiridina, 45 mililitros  
10 (362 moles) de 2,2-dimetoxipropano, 60 mililitros de dimetil  
formamida y 30 miligramos de monohidrato del ácido p-toluen-  
sulfónico y la mezcla de reacción resultante se calienta a  
temperatura de 110° a 115°C. durante 2.5 horas. Se añade bi-  
carbonato de sodio (500 miligramos), y la mezcla de reacción  
15 color amarillo se enfría a temperatura ambiente. La mezcla  
se filtra y el material filtrado se añade a 100 mililitros  
de agua/100 mililitros de acetato de etilo y se agita duran  
te 20 minutos. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa  
se satura con cloruro de sodio y se extrae adicionalmente  
20 con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato  
de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y subsecuente-  
mente se concentran hasta formar un aceite de color amari-  
llo, en cantidad de 3.47 gramos.

Una muestra de 514 miligramos del aceite residual  
25 en 15 mililitros de etanol/agua (1:1) se trata con 1 milili-  
tro de una solución de ácido acético al 5 por ciento y se  
agita durante 3 horas. La solución se hace básica (pH de  
valor de 8) con una solución de bicarbonato de sodio al 5  
por ciento y la mayoría del etanol se remueve bajo presión  
30 reducida. El material residual se satura con cloruro de so-



1 dio y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) se concentran hasta sequedad para proporcionar el producto desecado, 332 miligramos como un aceite de color amarillo.

5 Ensayo de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ): crestas - ppm ( $\delta$ ): 1.5 (6H de 2  $\text{CH}_3$ ); 4.6 (2H de  $\text{CH}_2$ ); 4.8 (2H - de dioxina de  $\text{CH}_2$ ) y 7.0 y 7.25 (2H piridina de  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ )

10 B. 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-carboxaldehído

Una mezcla de 4.55 gramos (52.5 milimoles) de dióxido de magnesio activado en 160 mililitros de benceno contenidos en un matraz equipado con un condensador de reflujo y trampa de destilación Dean-Stark, se calienta a reflujo hasta que se hayan removido aproximadamente 80 mililitros de benceno a través de la trampa. A la suspensión resultante que queda en el matraz, se añaden 2.06 gramos (10.5 milimoles) de 2,2-dimetil-6-hidroximetil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxina en 20 mililitros de benceno y el reflujo se continúa durante 3 horas. La mezcla se filtra y el material filtrado se concentra al vacío hasta formar un aceite que se cristaliza, en cantidad de 1.85 gramos. El producto se purifica adicionalmente mediante recristalización de hexano, 1.3 gramos de temperatura de fusión de 78.5° a 79° C.

25 Análisis

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ : C, 62.2; H, 5.7; N, 7.3

Encontrado: C, 62.1; H, 5.8; N, 7.2

30 Ensayo de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ): crestas - ppm ( $\delta$ ): 1.6 (6H de 2  $\text{CH}_3$ ); 4.9 (2H- $\text{CH}_2$ ); 7.2 y 7.8 (2H piridina de  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ); y 9.9 (1H - CHO).

1 C. 2,2-dimetil-4H-pirido/3,2-d7-1,3-dioxin-6-epoxietano

Una muestra de 384 miligramos de hidruro de sodio al 50 por ciento en una suspensión de aceite se lava con pen-  
tano para quedar exenta del aceite bajo una atmósfera de ni-  
5 trógeno. Al hidruro de sodio exento de aceite se añaden 10  
mililitros de dimetilsulfóxido y la suspensión resultante se  
calienta a temperatura de 65° a 70° C., durante 45 minutos.  
La solución de color gris resultante se enfría a temperatura  
de -5° a -8° C., y se añaden 20 mililitros de tetrahidrofu-  
10 rano. A ésta se añaden luego 1.92 gramos (9.5 milimoles) de  
yoduro de trimetilsulfonio en 15 mililitros de dimetilsulfó-  
xido, seguido después de aproximadamente un minuto, de 1.3  
gramos (6.7 milimoles) de 2,2-dimetil-4H-pirido/3,2-d7-dioxi-  
na en 15 mililitros de tetrahidrofurano. Después de 10 minu-  
15 tos el enfriamiento se descontinúa y la mezcla de reacción  
se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade agua (30  
mililitros) y éter de dietilo (40 mililitros), y la capa de  
dimetilsulfóxido acuosa se separa para extracciones con  
éter adicionales. Los extractos de éter se combinan, se se-  
can sobre sulfato de magnesio y se concentran para propor-  
20 cionar 1.11 gramos del producto como un aceite de color ama-  
rillo.

Análisis25 Calculado para  $C_{11}H_{12}O_3N$ ; C, 63.8; H, 6.3; N, 6.8

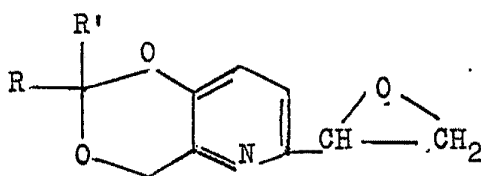
Encontrado: C, 63.2; H, 6.3; N, 6.6

Ensayo de resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3$ ):  
crestas - ppm ( $\delta$ ): 1.56 (6H de 2  $CH_3$ ); 3.03 (2H epóxido);  
3.9 (1H epóxido); 4.87 (2H  $CH_2$ ); y 7.05 (2H piridina de  $C_4$ ,  
30  $C_5$ ).

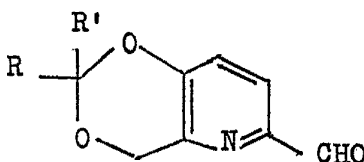
REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar piridin-6-epoxietanos sustituidos de la fórmula:



en donde R y R' son metilo o fenilo, con la condición de que cuando R es hidrógeno, R' es fenilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

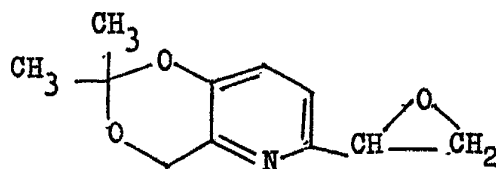


con yoduro o cloruro de trimetilsulfonilo en presencia de hidruro de sodio y dimetilsulfóxido y/o tetrahidrofurano, y se trata la mezcla resultante con agua.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene un compuesto de la fórmula:

30

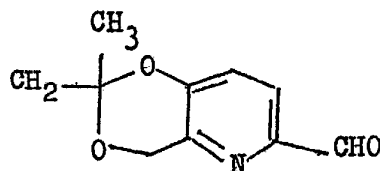
1



5

utilizando como material de partida un compuesto de la fórmula:

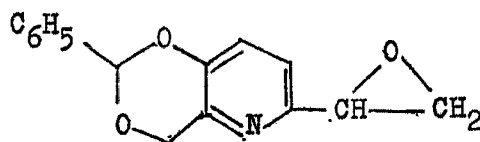
10



15

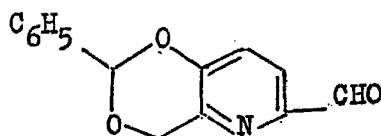
3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene un compuesto de la fórmula:

20



utilizando como material de partida un compuesto de la fórmula:

25



30

4ª.- Un procedimiento para preparar piridin-6-epoxietanos sustituidos.

1

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

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

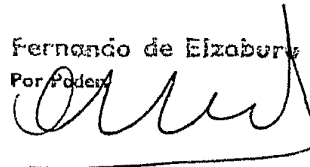
5

Madrid, 31. MAY 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu

Por Poderes



10

15

20

25

30

VAL

