

MINISTERIO DE INDUSTRIA
MINISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	A 1
		21	451746		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			22.9.76		

P.- 63.974

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
619.302	3.10.75	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA 2-HIDROXIMETIL-3-HIDROXI-6-(1-HIDROXI-2-t-BUTILAMINOETIL)PIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de America		
72 INVENTOR (ES)		
Ronnie D. Carroll, James Ray Tretter y Bernard Shields Moore		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

POOR
QUALITY

1 El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina.

5 Más específicamente, se refiere a un procedimiento para la preparación de dicho compuesto a partir de la nueva sal del ácido maleico de 2-fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina, particularmente dicha sal en forma cristalina.

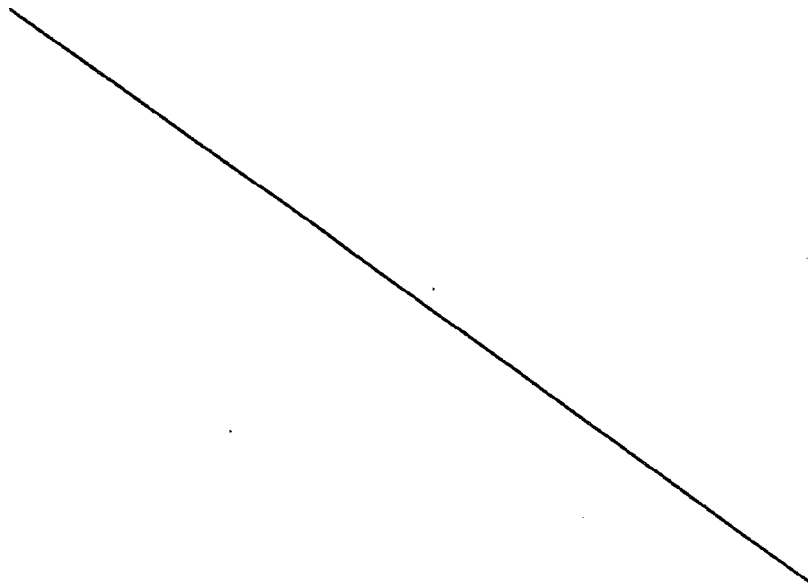
10 La patente belga 823,616, otorgada el 20 de junio de 1975, describe la preparación de la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina (fórmula IV), que es un broncodilatador, mediante las tres secuencias correlacionadas siguientes:

15

20

25

30



1 En las fórmulas anteriores, cada uno de los símbolos R y R' es fenilo o metilo, y Z es $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

5 La secuencia de reacción $\text{IA} \rightarrow \text{IB} \rightarrow \text{IV}$ depara buenos rendimientos del producto final (IV), pero adolece del inconveniente económico de que requiere de una hidrogenación catalítica para separar el grupo bencilo. Además, la preparación del éter bencílico (IA) de partida necesita del bromuro de bencilo como reactivo, el cual es una sustancia relativamente costosa.

10 La secuencia de reacción $\text{IIIA} \rightarrow \text{IIIB} \rightarrow \text{IV}$ es menos atractiva desde un punto de vista económico que la secuencia $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$, en virtud de los costos relativamente altos que se implican al preparar el reactivo IIIA.

15 La secuencia $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ está exenta de los inconvenientes aludidos. Sin embargo, en una operación a gran escala, como sucede con las otras dos secuencias, está sujeta a la formación de impurezas de color en la etapa de aminación. Su presencia, junto con la de otras sustancias, aunada al hecho de que por razones de conveniencia y economía en una operación a gran escala los productos intermedios no se purifican, conduce a la formación de impurezas coloreadas. En la secuencia $\text{IIA} \rightarrow \text{IIB} \rightarrow \text{IV}$ estas impurezas entorpecen el aislamiento, la recuperación y la purificación del compuesto intermedio IIB y del producto final IV. Las impurezas surgen al parecer, cuando menos en parte, por la presencia de un yoduro que se introduce por medio del yoduro de trimetilsulfonio al preparar los epóxidos (IA, IIA, IIIA).

20 El procedimiento del presente invento es una modificación de la secuencia $\text{IIA} \rightarrow \text{IB} \rightarrow \text{IV}$ que se describe en
25
30 la patente belga 823,616, y logra una mejora considerable en

1 cuanto al rendimiento y la pureza, en una preparación a gran
escala, del producto final 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hi-
droxi-2-t-butilaminoetil)piridina (fórmula IV), cuando se
5 prepara por esta vía. Se obtiene una mayor ventaja económi-
ca con esta vía, en comparación con las otras dos vías que
se describen en la presente. El procedimiento consiste en
convertir la acetal-amina, 2-fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butila-
minoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina (IIB), en su sal ma-
10 leato antes de que se transforme, por un tratamiento ácido,
en la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilamino-
etil)piridina.

La conversión de la acetal-amina (IIB) en su sal
maleato se logra haciéndola reaccionar, en una solución de
acetato de etilo, con una solución de ácido maleico en ace-
15 tato de etilo. La proporción molar entre la acetal-amina y
el ácido maleico debe ser, cuando menos de 1:1. En la prác-
tica real, generalmente se utilizan proporciones molares de
1:1 a 1:1.5 entre la acetal-amina y el ácido maleico. Las
proporciones molares de ácido maleico mayores de 1.5 por
20 mol de la acetal-amina dan lugar a que se separe un exceso de
ácido maleico junto con la sal maleato conveniente y, por
lo tanto, no se emplean. Una proporción preferida entre la
acetal-amina y el ácido maleico es la de 1:1.2, pues depa-
ra rendimientos satisfactorios de la sal maleato de gran
25 calidad.

El procedimiento permite utilizar un acetal-epó-
xido crudo, o sea, el 2-fenil-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxin-6-
-epoxietano (IIA), en el procedimiento global a gran escala
que deriva en la formación del producto final (IV). Al pro-
30 ceder de ese modo, se logra una mayor ventaja económica con

1 respecto a los demás procedimientos de la patente belga
823,616, no sólo porque se elimina la necesidad de purifi-
car el acetal-epóxido, sino también porque se obtiene una
acetal-amina de mayor pureza y de rendimiento más elevado.

5 En el procedimiento pueden emplearse varios disol-
ventes para formar la sal maleato. Entre los disolventes que
operan al respecto se incluyen los siguientes: acetato de etil-
lo, propionato de etilo, acetato de propilo, acetonitrilo,
acetona, metanol y etanol. Entre los diversos disolventes an-
10 tes enumerados se prefiere el acetato de etilo, porque depara
ra la sal maleato en una forma cristalina de gran calidad y
con un rendimiento satisfactorio.

La formación de la sal maleato puede llevarse a
cabo dentro de una amplia escala de temperaturas, v.gr.:
15 de 20°C. al punto de ebullición del acetato de etilo disol-
vente. La escala de temperaturas que se prefiere es la de
30°C. a 50°C. En la práctica real, se utiliza una temperatu-
ra comprendida aproximadamente entre 35°C. y 42°C, ya que
permite el uso de soluciones homogéneas, un volumen convenien-
20 te del disolvente y da lugar a un rendimiento y a una cali-
dad óptimos del producto.

La sal maleato que así se obtiene puede usarse en
esa naturaleza para producir la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-
-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina. Si se estima con-
26 veniente, puede purificarse disolviéndola en metanol calien-
te y descolorando la solución. La separación del metanol di-
solvente y la incorporación de acetato de etilo al residuo
depara la sal maleato pura.

El producto final, o sea, la 2-hidroximetil-3-hi-
30 droxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina, se emplea

1 generalmente en la forma de la sal biclorhidrato. La trans-
formación del maleato de acetal-amina en la sal biclorhidra-
to del producto final (IV) se logra con facilidad haciendo que
la sal maleato reaccione con un exceso de cloruro de hidró-
5 geno. Un procedimiento preferido consiste en incorporar el
maleato de acetal-amina a cloruro metanólico de hidrógeno,
en una proporción de 1:3 a 1:6 entre la sal maleato y el
HCl y, de manera conveniente, en una proporción de 1:4, a
una temperatura de 20°C. a 25°C. Se utilizan de 2 a 3 litros
10 de metanol por mol de la sal maleato. La mezcla se agita has-
ta consumar la conversión, o sea, durante 2 horas, y luego se
concentra, v.gr.: aproximadamente, a una cuarta parte de su
volumen original, a presión reducida, y el concentrado que
resulta se diluye con un gran volumen de acetona. La sal bi-
15 clorhidrato del producto final precipita y, después de gra-
nular a alrededor de 25°C., durante 0.5 a 1.0 hora, se re-
cupera por filtración o por otro dispositivo adecuado.

La Preparación A y la Preparación B siguientes
ilustran la preparación de la sal intermedia de ácido ma-
20 leico y el Ejemplo ilustra el procedimiento del invento.

PREPARACION A

Maleato de 2-Fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pi-
rido(2,3-d)-1,3-dioxina (Del Acetal-Epóxido Crudo).

Un reactor a presión se purga con nitrógeno y se
25 carga con 12.672 kg. (49.6 moles) de 2-fenil-4H-pirido(3,2-d)-
-1,3-dioxin-6-epoxietano y con 59.2 kg (810 moles) de buti-
lamina terciaria. En seguida, el reactor se presioniza a
2.10 atmósferas con nitrógeno, se calienta y se agita a
80°C. por 28 horas. A continuación, el reactor se enfría a
30 20°C. y se deja reposar durante la noche. La mezcla de reac-

1 ción se concentra a presión reducida, hasta obtener un volu-
men aproximado de 25 litros. 95 litros de benceno se agre-
gan al concentrado oleoso y la solución que resulta se con-
centra a alrededor de un volumen de 25 a 30 litros, a presión
5 reducida. Una segunda carga de benceno (95 litros) se incor-
pora al concentrado, y la solución se concentra a un volumen
aproximado de 25 litros. Al residuo de acetal-amina, que es
una pasta espesa, se agregan 45 litros de acetato de etilo
y la mezcla se calienta a 40°C para disolver la pasta. Una
10 solución de ácido maleico (7.0 kg., 60 moles) en 135 litros
de acetato de etilo, a 40°C., se agrega a la solución de
acetal-amina para que precipite la sal maleato cristalina.
La mezcla se agita durante una hora y luego se enfría a 25°C.
Después de agitar a 25°C. por una hora, la sal maleato cris-
15 talina se recupera por filtración, se lava con 60 litros de
acetato de etilo, y se seca. Rendimiento: 13.3 kg., 60,0%.
Punto de fusión: 192-195°C. (con descomposición).

Se purifica mediante su disolución en 208 litros
de metanol, a 50°C., y decolorando la solución con carbón
20 vegetal activado. La concentración de la solución descolo-
rada, que incluye 38 litros de la solución lavada con meta-
nol, que procede del lavado de la torta de filtro de carbón
vegetal, a un volumen pequeño, seguida de la incorporación
de 200 litros de acetato de etilo, produce la precipitación
de la sal purificada. Se filtra, se lava con acetato de eti-
25 lo y se seca. Punto de fusión: 195°-196.5°C. Rendimiento:
12.3 kg.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_7$:
C, 62.15; H, 6.35; N, 6.30%.

30 Encontrado:

1 C, 62.21; H, 6.32; N, 6.38%

PREPARACION B

5 Maleato de 2-Fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-
-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina (Del Acetal-Epóxido Crudo).

10 Un reactor a presión se purga con nitrógeno y se
carga con 13.53 kg.(53 moles) de 2-fenil-4H-pirido(3,2-d)-1,3-
-dioxin-6-epoxietano y con 62.7 kg (859 moles) de butilamina
terciaria. En seguida, el reactor se presioniza a 2.10 at-
15 mósferas con nitrógeno, se calienta y se agita a 80°C. duran-
te 28 horas. A continuación, el reactor se enfría a 10°C. y
se le deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción
se concentra a presión reducida a un volumen de alrededor
de 38 litros. Se incorporan 102 litros de benceno al con-
centrado oleoso, y la solución que resulta se concentra apro-
ximadamente a un volumen de 30 a 35 litros a presión reduci-
da. Una segunda carga de 102 litros de benceno se agrega al
concentrado, y la solución se concentra a un volumen de al-
rededor de 25 litros. Al residuo de acetamina, que es una
20 pasta espesa, se agregan 57 litros de acetato de etilo, y la
mezcla se calienta a 40°C. para disolver la pasta. Una solu-
ción de ácido maleico (7.424 kg., 64 moles) en 144 litros de
acetato de etilo, a 40°C., se incorpora a la solución de ace-
tal-amina para que precipite la sal maleato cristalina. La
mezcla se agita durante una hora y luego se enfría a 25°C. Des-
25 pués de agitar a 25°C. por una hora, la sal maleato crista-
lina se recupera por filtración, se lava con 60 litros de
acetato de etilo y se seca. Rendimiento: 16:1 kg., 68.3%.
Punto de fusión: 176°-180°C. (con descomposición).

30 EJEMPLO

1 Biclorhidrato de 2-Hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-
-t-butilaminoetil)piridina (Mediante la Sal Maleato de la
Acetal-Amina

5 A una solución de metanol (11.3 l.)--gas cloruro
de hidrógeno (620 g., 17 moles); a 20°C. se incorporan,
agitando, 1880 g. (4.24 moles) del maleato de 2-fenil-6-
(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxi-
na durante un lapso de cinco minutos. En seguida, la solu-
ción que resulta se agita por dos horas a una temperatura
10 de 20° a 25°C. y luego se concentra a presión reducida a un
volumen alrededor de 3 litros. Se incorporan 16 litros de ace-
tona al concentrado, y el precipitado que resulta se granu-
la, a 25°C., durante media hora. El sólido cristalino blan-
co se separa por filtración y se lava con 4 litros de ace-
15 tona. Rendimiento: cuantitativo. Punto de fusión: 183°-187°C.
(con descomposición).

EJEMPLO COMPARATIVO

20 Biclorhidrato de 2-Hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-
-t-butilaminoetil)-piridina (Mediante una Conversión Direc-
ta de la Acetal-Amina

25 Una solución de Cloruro metánolico de hidrógeno
(27.4 g., gas HCl en 400 ml.) y 112.3 g de 2-fenil-6-(1-
hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina,
se agita a 25°C. durante 3.5 horas. Se incorporan 2.4 litros
de acetona a la mezcla de reacción en un período de 15 mi-
nutos. Se forma un aceite de color oscuro. La mezcla se con-
centra a presión reducida para dar una pasta. Se agregan
1.5 litros de acetona y la pasta se granula durante media
30 hora a temperatura ambiente. El sólido castaño, más unos

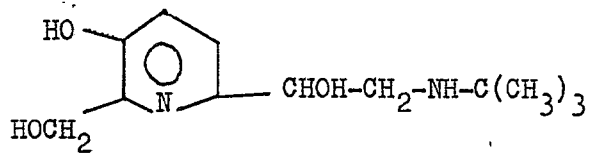
1 grumos de color café oscuro, se filtra y se seca (72.8 g.).
El sólido se disuelve en 300 ml de metanol, se trata con
carbón vegetal activado y se filtra. El carbón vegetal se
5 lava con 50 ml de metanol y la combinación de filtrado con
el lavado se diluye con 1.5 litros de acetona. La solución
opaca resultante se agita durante una hora, y el precipita-
do de color blanco desteñido que se obtiene se filtra, se
lava con acetona y se seca (59 g., 55.1%). Punto de fusión:
10 176-182°C. (con descomposición).

Este Ejemplo comparativo, que ilustra el procedi-
miento de la técnica anterior descrito en la patente belga
Nº 823.616 muestra claramente que el procedimiento del pre-
sente invento proporciona ventajas sorprendentes e inespe-
15 radas sobre el procedimiento previamente descrito.

20 REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
25 Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen
en las reivindicaciones siguientes:

1º.- Un procedimiento para preparar la 2-hidroxime-
til-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina, de
30 fórmula IV:



5 y su sal biclorhidrato, que se caracteriza por: a) convertir la sal maleato de la 2-fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina, de fórmula IIB, mediante un tratamiento ácido, en la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina de fórmula IV y b) si es necesario, tratar la sal maleato de la 2-fenil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido(3,2-d)-1,3-dioxina de fórmula IIB, con un exceso de cloruro de hidrógeno, de preferencia, en una solución de metanol, para producir el biclorhidrato de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina.

10

15

2ª.- Un procedimiento para preparar la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina.

20 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.

Madrid, 28. MAR 1977

25 P. A. Fernando de Elzaburu
Por Poder

30

VAL.-