



30 ENI. 1978 (10) ES (11) (21) (22)

NUMERO	(10) A1
459.322	
FECHA DE PRESENTACION	
31-Mayo-1.977	

CONSEJO

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
428.451	26-12-73	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD/A61K	446.982

(24) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRIDIN-6-EPOXIETANOS SUSTITUI-
DOS"

(71) SOLICITANTE (ES)

PFIZER INC. (Case 5533-A-Div.II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de
América.

(72) INVENTOR (ES)

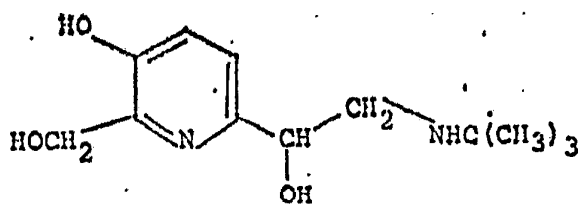
Susumu Nakanishi

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

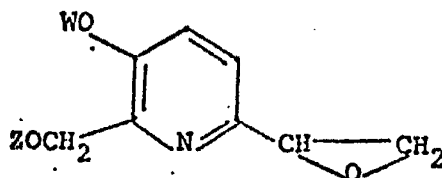
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.017)

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 β -adrenérgicos ago-
 nistas de la fórmula:

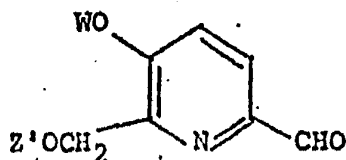


15 La presente invención abarca los siguientes com-
 puestos intermedios: 2-hidroximetil-3-benciloxi-piridin-6-
 epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxie-
 tano y 2,2-disustituído-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-
 -epoxietano, en particular 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-
 20 -1,3-dioxin-6-epoxietano. 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 reaccionar 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 presencia de hidruro de sodio y dimetilsulfóxido y/o tetrahidrofurano y tratar la mezcla resultante con agua.

15

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 tetrahidrofurano seco se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de $15^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C., mientras que se añaden 381 mililitros (3,02 moles) de trimetilclorosilano a través de un periodo de 5 minutos. La agitación se continúa durante 25 15 minutos adicionales, seguidos por la adición de 417 mililitros de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de 25° C., y la sal de hidrocloreuro de tri metilamina se filtra.

30 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 gotasagua (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 (CDCl_3):
crestas - ppm (δ): 3.0 (2H de epóxido); 3.9 (1H de epóxido);
4.3 (1H de OH); 4.8 (2H de CH_2OH); 5.0 (2H de bencilo); 7.05
(2H - C_4 , C_5 piridina) y 7.3 (5H de fenilo).

EJEMPLO 2

25 A. 6-hidroximetil-2-fenil-4H-pirido/3,2+d/-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

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
cromatografía sobre una columna de gel de sílice (1 kilo-
30 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-d7-1,3-dioxin-6-epoxietano

10 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
15 gotas 2.4 gramos (10 milimoles) de 6-formil-2-fenil-4H-pirido/3,2-d7-1,3-dioxina en 10 mililitros de tetrahidrofurano seco mientras que la mezcla se mantiene a temperatura de
20 55° a ± 2° C. Después de la adición que requiere una hora, 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,
25 se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo 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 C₄ a C₅) 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-pirido/3,2-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
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 (MgSO_4) se concentran hasta sequedad para proporcionar el producto deseado, 332 miligramos como un aceite de color amarillo.

5 Ensayo de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): crestas - ppm (δ): 1.5 (6H de 2 CH_3); 4.6 (2H de CH_2); 4.8 (2H - de dioxina de CH_2) y 7.0 y 7.25 (2H piridina de C_4 , C_5)

10 B. 2,2-dimetil-4H-pirido/3,2-d7-1,3-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-d7-1,3-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

Ensayo de resonancia magnética nuclear (CDCl_3): crestas - ppm (δ): 1.6 (6H de 2 CH_3); 4.9 (2H- CH_2); 7.2 y 7.8 (2H piridina de C_4 , C_5); y 9.9 (1H - CHO).

30

1 C. 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-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 pentano para quedar exenta del aceite bajo una atmósfera de nitrógeno. 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 tetrahydrofurano. A ésta se añaden luego 1.92 gramos (9.5 milimoles) de yoduro de trimetilsulfonio en 15 mililitros de dimetilsulfóxido, seguido después de aproximadamente un minuto, de 1.3 gramos (6.7 milimoles) de 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-dioxina en 15 mililitros de tetrahydrofurano. Después de 10 minutos 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 secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para proporcionar 1.11 gramos del producto como un aceite de color amarillo.

Análisis25 Calculado para $C_{17}H_{12}O_3N$; 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 (δ): 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 ,
 C_5).

30

1

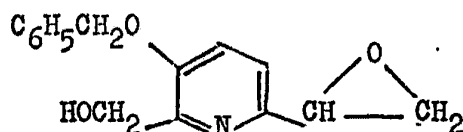
REIVINDICACIONES

5

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:

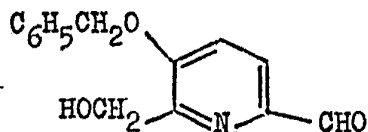
10

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



15

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



20

25

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

2ª.- Un procedimiento para preparar piridin-6-epoxietanos sustituidos.

30

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

1

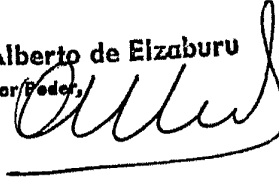
Esta Memoria consta de ONCE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31. MAY 1977

P.A.

5

Alberto de Eizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

30

VAL

