



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 013 931

⑫ Número de solicitud: 8902026

⑤① Int. Cl.⁴: C07C 39/10

⑫

PATENTE DE INVENCION

A6

⑫② Fecha de presentación: **09.06.89**

⑫⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.06.90**

⑫⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.06.90

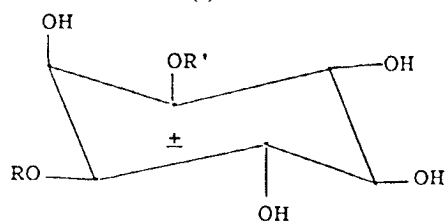
⑦③ Titular/es: **Europharma S.A.**
Avda. Hispanidad, 21
28042 Madrid, ES

⑦② Inventor/es: **Martín-Lomas, Manuel;**
Penades Ullate, Soledad;
Fernández de la Pradilla, Roberto;
Zapata Sanchís, Amparo y
Jaranillo Aguado, Carlos

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

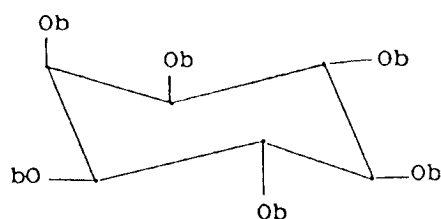
⑤④ Título: **Procedimiento para preparar derivados de mio-inositol.**

⑤⑦ Resumen
Procedimiento para preparar derivados de mio-inositol de fórmula (I)



(I),

en donde R y R' tienen los significados indicados en la memoria descriptiva. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

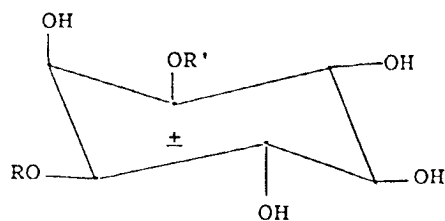


(II),

con trialquilestannilenolato de una 1,3-diona, tratar el producto resultante con un exceso de un compuesto de fórmula IV, o bien hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III y tratar el producto resultante con exceso del compuesto de fórmula IV.

DESCRIPCION

Este invento concierne a la alquilación selectiva de la zona de mio-inositol para preparar compuestos de fórmula



(I),

en donde

R es alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un arilo; y alquénilo con hasta 6 átomos de carbono;

R' es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un arilo; y alquénilo con hasta 6 átomos de carbono.

En la definición anterior, "arilo" representa preferiblemente fenilo o naftilo. Un grupo usual del tipo "alquilo sustituido con arilo" es el grupo bencilo. Los grupos alquilo y alquénilo comprenden preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. En el caso de alquénilo, un grupo particularmente adecuado es alilo.

Los compuestos de fórmula I son de interés como compuestos intermedios en la síntesis de inhibidores potenciales del ciclo de fosfatidil-inositol y otros compuestos farmacológicamente activos, y pueden mostrar, por sí mismos, diversas actividades fisiológicas útiles.

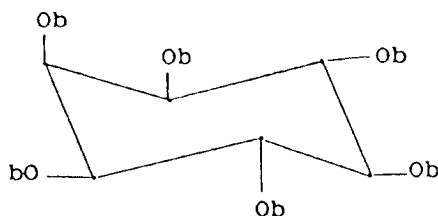
La síntesis de mio-inositoles sustituidos con O en la posición 1 ha sido llevada a cabo utilizando un procedimiento de múltiples etapas, de bajo rendimiento, largo y tedioso (véase, por ejemplo J. Gigg et al., J. Chem. Soc. Perkin I (1987) 1757; solicitud de patente de Gran Bretaña 87 15558).

Se han señalado previamente alquilaciones de derivados de mio-inositol, en que interviene estaño, pero el mio-inositol no derivatizado no ha sido nunca directamente sometido a alquilación a través de estannización, debido a la bien conocida insolubilidad de esta sustancia en las condiciones normalmente utilizadas para la estannización selectiva de la zona (S. David et al., Tetrahedron 41, (1985) 643).

De acuerdo con el presente invento, el mio-inositol se sustituye selectivamente en la zona para proporcionar compuestos de fórmula I en un solo recipiente y con un elevado rendimiento.

El nuevo procedimiento está caracterizado porque el mio-inositol se trata con un borano trisustituido R''_3B (en donde los sustituyentes C_1-C_6 o fenilo, por ejemplo trimetilborano, tripropilborano, tributilborano, trifenilborano y particularmente trietilborano) en un disolvente orgánico

inerte, tal como hexano, preferiblemente a temperatura ambiente, bajo una atmósfera inerte, por ejemplo de argón, para proporcionar hexa-O- (R''_2B) -mio-inositol (II) con un rendimiento muy elevado después de unas pocas horas:

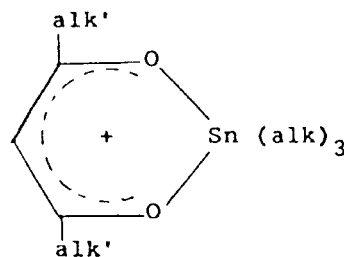


(II),

(en donde b es R''_2B)

Es ventajoso activar el borano trisustituido con una cantidad catalítica de dietilborilpivalato.

El compuesto II se hace reaccionar directamente con un equivalente de trialkylestannil-enolato de una 1,3-diona adecuada de fórmula



(III),

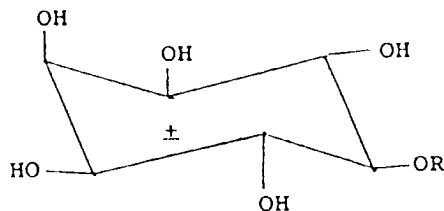
en donde alk y alk' son grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono (los grupos alquilo alk y alk' pueden ser idénticos o diferentes). En un compuesto preferido de fórmula III, alk es n-butilo y alk' es metilo.

Los componentes volátiles se separan después a presión reducida, y el residuo se trata en un disolvente orgánico inerte, tal como tolueno o alcanos líquidos, por ejemplo hexano, ciclohexano, heptano, con un exceso (de 2 a 40, de preferencia de 5 a 10 equivalentes) de un compuesto de fórmula



(IV),

en donde R tiene los significados anteriores, y X es un grupo lábil, por ejemplo bromo, cloro, yodo, a la temperatura de ebullición de la mezcla y en presencia de un equivalente de N-metilimidazol o un halogenuro de tetraalkilamonio, tal como $(C_4H_9)_4NY$ ($Y = F, Cl, Br, I$), para proporcionar un compuesto de fórmula I (siendo R' hidrógeno, esto es, 1-O-R-mio-inositol) como producto principal (aproximadamente 80%). El producto secundario principal (hasta 20%) consiste en el isómero de fórmula



(V),

(en donde R tiene el mismo significado que en el producto principal).

Para preparar compuestos de fórmula I, en donde R y R' son sustituyentes, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con dos equivalentes de un compuesto de fórmula III en las mismas condiciones a las anteriores, seguido del tratamiento del producto estannilado con un compuesto de fórmula IV en presencia de 2 equivalentes de N-metilimidazol o de un halogenuro de trietilaalquilo, proporcionando con un buen rendimiento 1,3-di-O-R-mio-inositol como producto principal. Los productos secundarios son principalmente un compuesto monosustituido de fórmula I (R' = hidrógeno) y de fórmula (V).

Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo procedimiento. Sin embargo, ha de entenderse que el invento no está limitado a los reactivos y condiciones mostradas en los ejemplos.

Ejemplo 1

(I)-hexa-O-dietilboril-mio-inositol (II)

A una suspensión bien agitada de mio-inositol (5,4 g, 30 milimoles) en hexano seco (100 ml), mantenida a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón, se añadía gota a gota un exceso de trietilborano (295 milimoles) activado con pivalato de dietilborilo (0,1 ml de catalizador en 10 ml de Et₃B), y la temperatura se controla durante la adición y se mantiene por debajo de 40°C. La solución se filtra para separar pequeñas cantidades de impurezas insolubles, y el disolvente y el reactivo en exceso se separan bajo presión reducida, para proporcionar un rendimiento cuantitativo de II que se caracterizaba por sus datos espectrales.

RMN⁻¹H (200 MHz, CDCl₃): 0,98 (m, 60H, CH₂-CH₃), 4,07 (dd, 2H, J=2,5, 9,3 Hz), 4,18 (t, 1H, J=9,1 Hz), 4,38 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 4,83 (t, 2H, J = 9,2 Hz).

RMN⁻¹³C (200 MHz, C₆D₆): 7,8, 12,3, 74,1, 75,6, 76,1, 77,1

Tri-N-butilestannilacetilacetato (III)

III se preparaba una modificación del procedimiento de la bibliografía (Taba, K.M.; Köster, R.; Dahlhoff, M.W.; Synthesis (1984), 399-401) a partir de acetil-acetona y metóxido de tributilestaño (al 70%). Punto de ebullición 121-123°C/10⁻³ torr.

RMN⁻¹H (300 MHz, CDCl₃): 0,94-1,37 (m, 27 H), 1,75 (s, 6H), 5,10 (s, 1 H). RMN⁻¹¹⁹Sn (CDCl₃/(CH₃)₄ Sn ext) = -400,1 (señal principal). Debería señalarse que este desplazamiento químico de ¹¹⁹Sn es diferente del reseñado (29,62), lo que probablemente se debe al hecho de que estos autores no se fijaron en la zona de elevado

campo.

(I)-1-O-alil-mio-inositol (I, R= alilo, R'=H)

A una solución de II (4,4 g, 7,48 milimoles) en tolueno seco (10 ml), mantenida a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón, se añadía gota a gota una solución de 11 litros (3,64 g, 9,35 milimoles) en tolueno seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitaba durante 45 min., y el disolvente y el dietilborilacetilacetato se separaban a presión reducida (10⁻³ torr, a temperatura del baño 40-50°C). El residuo se disolvía en tolueno seco y se añadían N-metilimidazol (0,768 g, 9,35 milimoles) y bromuro de alilo (20 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitaba a temperatura ambiente durante 24 h, después de lo cual se habían separado dos capas (aceite líquido y viscoso). El líquido se trataba con MeOH. El disolvente se separaba en vacío y el residuo sólido se lavaba con hexano y se purificaba mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (mezclas de cloroformo: MeOH, 6:1, después 3:1), para proporcionar un rendimiento del 54% de I (Rf = 0,15, CHCl₃:MeOH, 3:1) que se caracterizaba como su derivado de penta-acetilo.

1-O-alil-2,3,4,5,6-penta-O-acetil-mio-inositol

RMN⁻¹H (200 MHz, CDCl₃): 1,94 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,54 (dd, 1H, J=10,1, 2,8 Hz), 3,77-3,89 (m, 1 H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,90 (dd, 1H, J=10,5, 2,8 Hz), 5,05 (t, 1H, J=9,8 Hz), 5,07-5,21 (m, 2H), 5,31 (t, 1H, J=2,8 Hz), 5,63-5,77 (m, 1H).

RMN⁻¹³C (200 MHz, CDCl₃): 20,2, 20,4, 20,5, 68,8, 69,3, 70,7, 70,8, 70,9, 74,2, 117,5, 133,2, 169,3, 169,4, 169,5, 169,6, 169,7. Punto de fusión 130-132°C (en hexano-etanol).

Ejemplos 2-4

La reacción se vigilaba mediante cromatografía de gases y se examinaban diferentes catalizadores.

a) Condiciones de la reacción

- mio-inositol (1 eq).

* Bu₃Sn (acac): 1,25 eq, bromuro de alilo (40 eq); tolueno, temperatura ambiente; 18 h.

b) Resultados

Producto de reacción

A	B	C	D	E	F
AA	15	25	60		
BB	11	21	60	1	6
CC	11	24	60		5

Siendo:

A.- Catalizador.

B.- Inostiol.

C.- 5-alilo.

D.- 1-alilo.

E.- 1,5.

F.- 1,3.

AA.- Bu₄N I (1,25 eq).

BB .- Bu₄ Br (1,25 eq).

CC .- N-metilimidazol (1,25 eq).

Las muestras para la cromatografía de gases se preparaban como sigue; una parte alícuota de la mezcla de reacción se trataba con MeOH y se evaporaba hasta sequedad. Los derivados de trimetilsililo correspondiente se preparaban mediante tratamiento del residuo sólido (1 mg) con

N-trimetilsililimidazol (1 ml) y piridina (1 ml) a 65°C durante 30 min. La solución se analizaba directamente sobre una columna OV-17 (25 ml de longitud, 0,2 mm de diámetro interno) - temperatura de la columna: 180°C, temperatura de la lumbrera de inyección : 260°C. Se medían los siguientes tiempos de permanencia relativos: mio-inositol (0), 5-alilo (0,52), 1-alilo (2,44), 1,3-dialilo (8,36).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

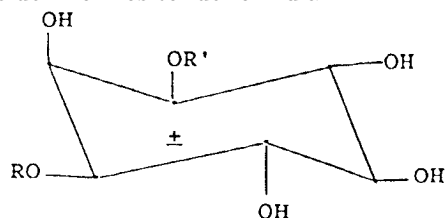
55

60

65

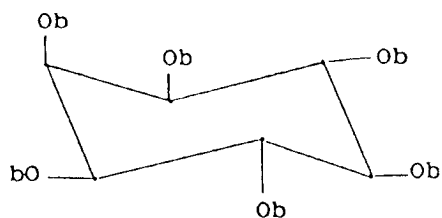
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de mio-inositol de fórmula



(I),

en donde R es alquilo de C₁-C₆, que puede estar sustituido con un arilo; y alquenilo con hasta 6 átomos de carbono; R' es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con un arilo; y alquenilo con hasta 6 átomos de carbono; **caracterizado** porque un compuesto de fórmula



(II),

en donde b representa (R''₂B y R'' es alquilo de C₁-C₆ o fenilo, a) para formar derivados mono-sustituidos se hace reaccionar en un disolvente inerte con un equivalente de un trialquilestannilenolato de una 1,3-diona de fórmula

5

10

15

20

25

30

35

40

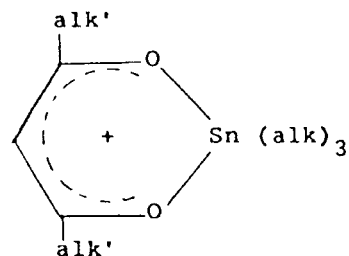
45

50

55

60

65



(III),

en donde alk y alk' representan grupos alquilo con C₁-C₆ que pueden ser idénticos o diferentes, y el producto resultante se trata con un exceso de un compuesto de fórmula

R - X

(IV),

en donde R tiene el significado anterior, y X es un grupo lábil, en un disolvente inerte a la temperatura de ebullición, en presencia de 1 equivalente de N-metilimidazol o de un halogenuro de tetralquilamonio, o b) para formar derivados disustituidos, se hace reaccionar en las mismas condiciones que las anteriores con dos equivalentes de un compuesto de fórmula III y el producto resultante se trata con un exceso de un compuesto de fórmula IV en presencia de dos equivalentes de N-metilimidazol o de un halogenuro de tetraalquilamonio y se aíslan los productos principales.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a) ó 1b), en donde el exceso del compuesto de fórmula IV es de 5 a 20 equivalentes.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a), 1b) ó 2, en donde "alk" en la fórmula III es n-butilo.