



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 320 954**

⑫ Número de solicitud: 200700564

⑬ Int. Cl.:
C07D 498/04 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **02.03.2007**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.2009**

Fecha de la concesión: **03.03.2010**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2010**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.03.2010

⑲ Titular/es: **Laboratorio Almirall S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Marchueta Hereu, Iolanda y**
Serra Masía, Xavier

㉑ Agente: **Elzaburu Márquez Alberto**

㉒ Título: **Nuevo procedimiento de preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona.**

㉓ Resumen:

Nuevo procedimiento de preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona.

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona, un intermedio útil para la preparación de derivados de piridazin-3(2H)-ona que son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que consiste en hacer reaccionar, en la etapa a), 1-fenilbutan-1,3-diona con 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo y, a continuación, en la etapa b), tratar directamente, con hidrazina (o su hidrato) la mezcla resultante de etapa a), sin intercalar una etapa intermedia destinada a aislar el 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo de la mezcla de reacción. Dicho procedimiento tiene la ventaja de que permite aumentar el rendimiento de 3-metil-4-fenilisoxazolo [3,4-d]piridazin-7(6H)-ona obtenida. El procedimiento puede llevarse a cabo utilizando un alcohol C1-C3 como disolvente, preferiblemente metanol, o añadiendo en la etapa a) un alcoholato alcalino, tal como metóxido sódico, seguido de la adición de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo.

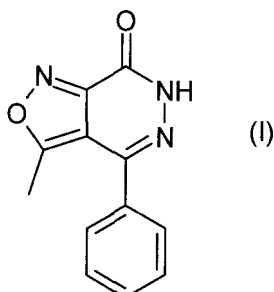
ES 2 320 954 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona.

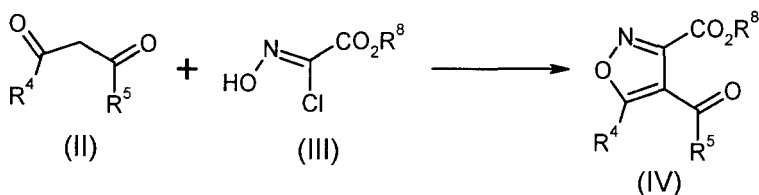
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (I):



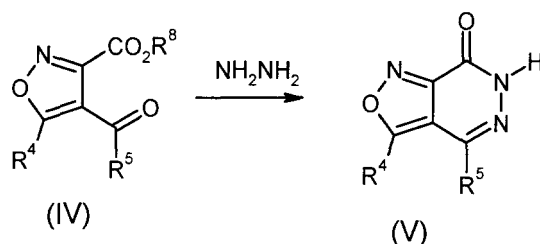
El compuesto de fórmula (I) es un intermedio de utilidad en la preparación de algunos derivados de piridazin-3(2H)-ona que son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y que han sido descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patentes internacionales números WO 03/097613 A1, WO 2004/058729 A1 y WO 2005/049581.

Dichas solicitudes de patentes describen también un procedimiento general en dos etapas para la preparación de varios derivados de isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona con sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del anillo de isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona.

ETAPA 1



ETAPA 2



Las condiciones generales de reacción para el método en dos etapas mostrado arriba se encuentran también descritas en las solicitudes de patente antes mencionadas. Sin embargo, el método no se encuentra ejemplificado en el caso de la síntesis de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona y, por consiguiente tampoco se encuentran descritos los rendimientos del mismo.

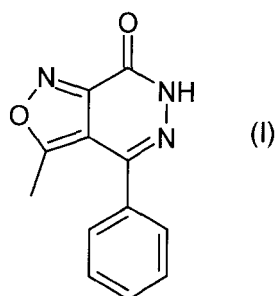
La etapa 1 de la ruta sintética mencionada anteriormente también se encuentra descrita en los artículos de G. Renzi, V. Dal Piaz *et al*, *Gaz. Chim. Ital.* **1968**, 98, 656-666 y en V. Sprio, E. Aiello *et al*, *Ann. Chim.* **1967**, 57, 836-845. Ambos artículos describen de manera específica la síntesis del 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo (Compuesto III, en el que R⁴=metilo, R⁵=fenilo y R⁸=etilo) y el segundo de ellos reporta un rendimiento del 40%.

La etapa 2 de la ruta sintética mencionada anteriormente también se encuentra descrita en el artículo de V. Sprio, E. Aiello *et al*, *Ann. Chim.* **1967**, 57, 836-845 que describe específicamente la síntesis de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona (Compuesto IV en el que R⁴=metilo y R⁵=fenilo). El artículo no reporta ningún rendimiento.

Aunque el procedimiento en dos etapas descrito anteriormente es satisfactorio en algunos aspectos, se ha diseñado ahora un procedimiento mejorado que permite la fabricación del compuesto de fórmula (I) con mayores rendimientos.

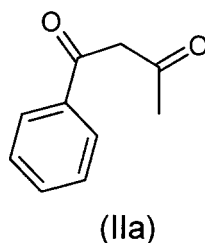
ES 2 320 954 B1

De acuerdo con la presente invención, se propone un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

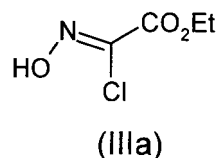


cuyo procedimiento comprende las etapas de:

20 a) Hacer reaccionar 1-fenilbutan-1,3-diona (IIa)

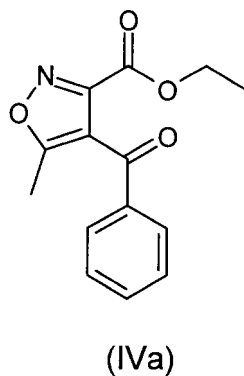


35 con 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (IIIa)



45 b) hacer reaccionar a continuación el producto de la etapa (a) con hidracina o con un hidrato de la misma para obtener 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona (I)

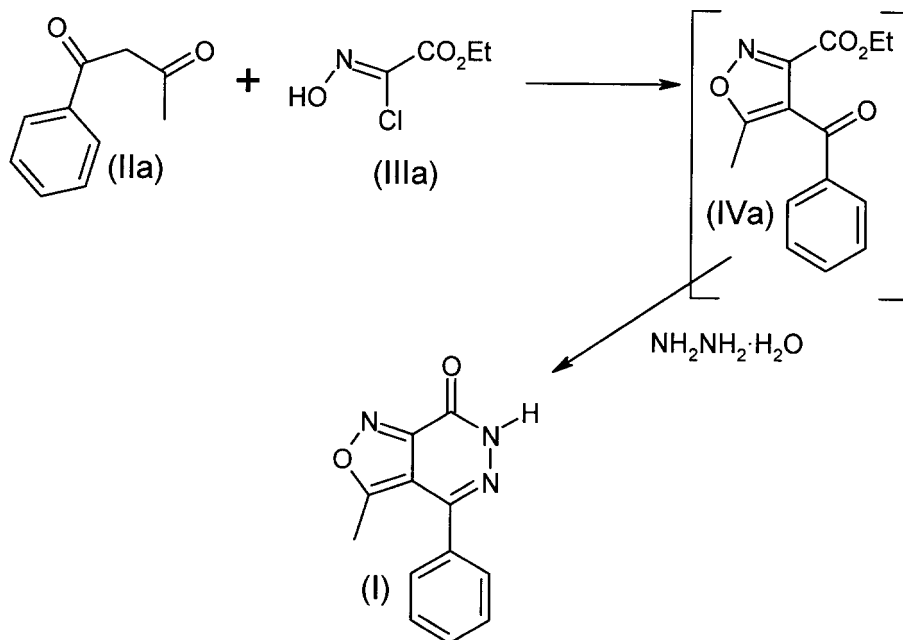
en el que el procedimiento se caracteriza por el hecho de que la etapa (b) se lleva a cabo sobre la mezcla resultante de la etapa (a) sin aislar de la misma el 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo (VIa).



65 Así contrariamente a lo descrito en los métodos anteriores, el procedimiento de la invención se realiza tratando directamente con hidrazina (o su hidrato) la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) sin aislar el producto de reacción de la misma.

El procedimiento de reacción anteriormente descrito se ilustra en la Figura 1.

FIGURA 1



Se ha encontrado ahora de manera sorprendente que realizando el procedimiento tal como se ha descrito anteriormente (sin aislar el producto (IVa)) el compuesto de fórmula (I) se obtiene con un mayor rendimiento.

En una realización de la presente invención las reacciones se llevan a cabo utilizando un alcohol C1-C3, preferiblemente metanol como disolvente.

En otra realización de la presente invención la etapa a) se realiza mediante la adición de un alcoholato alcalino, preferiblemente metóxido sódico seguida de la adición de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo.

En otra realización de la presente invención la relación molar de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo a 1-fenilbutan-1,3-diona está comprendida entre 1,05 y 1,15.

En todavía otra realización de la presente invención la relación molar de hidrazina hidrato a 1-fenilbutan-1,3-diona está comprendida entre 1,15 y 1,25.

Los reactivos 1-fenilbutan-1,3-diona (IIa), 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (IIIa) e hidrazina hidrato usados en la presente invención están disponibles comercialmente, por ejemplo de ABCR GmbH & CO. KG (P.O. Box 21 01 35, 76151 Karlsruhe, ALEMANIA), Aldrich Chemical Company, Inc (1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA) or Fluka Chemie GmbH (Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, SUIZA).

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa (a) son las siguientes:

Bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno, se suspende 1 mol de 1-fenilbutan-1,3-diona en 300-350 ml de un alcohol C1-C3, preferiblemente metanol y la suspensión se enfría a 10-15°C. Se añaden gota a gota 190-200 g de MeONa 30% (solución metanólica) por mol de 1-fenilbutan-1,3-diona a lo largo de 20-40 min a 10-15°C y el embudo de adición se lava con 10-20 mL de metanol. La mezcla de reacción se agita a 10-15°C durante aproximadamente 20-40 min y luego se enfría hasta 0-5°C. Se añade gota a gota a la mezcla de reacción a 0-5°C una solución de 166,7 g (1,1 mol) de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo en 300-350 mL de metanol a lo largo de 50-70 min y el embudo de adición se lava con 10-20 mL de metanol.

Las condiciones preferidas para el procedimiento la etapa (b) son las siguientes:

La mezcla de reacción de la etapa a) se calienta hasta 20-25°C y se agita durante 100-150 min. A continuación se añade gota a gota 1,2 mol de NH₂NH₂·H₂O a lo largo de 10-20 min a 35-45°C, se lava el embudo de adición con 10-20 mL de MeOH y la mezcla de reacción se agita a 35-45°C durante 220-260 min. A continuación se enfría hasta

ES 2 320 954 B1

20-25°C. Finalmente se añaden 480-500 mL de agua y la mezcla de reacción se agita durante 50-70 min a 20-25°C y luego durante 20-40 min a 0-5°C. El producto se aísla por filtración, se lava con 2x320 mL de mezcla MeOH/H₂O 1:1 fría y se seca al vacío a 40-45°C durante una noche.

5 El método de síntesis descrito en la presente invención se ilustran en los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan solamente a modo de ilustración y no deben entenderse que limitan de ningún modo la invención.

Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ¹H-RMN y EM. Las RMN se registraron usando un espectrómetro Varian Gemini-200 NMR operando a una frecuencia de 200 o 300 MHz. Se utilizó Tetrametilsilano
10 como referencia y las muestras se disolvieron in dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) o en cloroformo deuterado (CDCl₃).

La pureza se determinó por HPLC, en un instrumento Alliance 2795 Waters equipado con un detector de matriz de diodos (DAD) y un detector de masas ZMD o ZQ (ionización por electropulverización). El método de HPLC usa
15 una columna Symmetry C18 (3.5 μm, 21x100 mm) y una fase móvil compuesta por 2 fases: Fase A: Solución acuosa tamponada a pH 3 (ácido fórmico /amoníaco). Fase B: mezcla 50.50 de acetonitrilo/metanol con formiato de amonio. El gradiente fue de 0% a 95% de Fase B en 10 minutos.

Los experimentos de HPLC-EM preparativa se llevaron a cabo en un instrumento Gilson equipado con una bomba binaria (Gilson piston pump 321); un desgasificador al vacío (Gilson 864); un inyector-recolector de fracciones (Gilson liquid handler 215); dos módulos de inyección, analítico y preparativo (Gilson 819); una válvula (Gilson Valvemate 7000); un splitter 1/1000 (Acurate by LC Packings); una bomba make-up (Gilson 307); un detector de matriz de diodos (Gilson 170) y un detector EM (Thermoquest Finnigan aQa, un espectrómetro de masas cuadrupolo con modos de ionización ES y APCI). El instrumento HPLC-EM fue controlado por un IBM PC.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 20 g (0,123 mol) de 1-fenilbutan-1,3-diona y 40 mL de metanol se introdujeron bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición y la suspensión se enfrió hasta 10-15°C. Se añadieron 24.4 g de una solución al 30% de metóxido sódico en metanol a lo largo de 30 min a 10-15°C. El embudo de adición se lavó con 2 mL de metanol.

35 La mezcla de reacción se agitó a 10-15°C durante aproximadamente 30 min y luego se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió gota a gota a lo largo de 1 h una solución de 20.5 g (0,135 mol) de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo en 40 mL de metanol a la mezcla de reacción a 0-5°C y el embudo de adición se lavó con 2 mL de metanol.

40 A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se agitó durante 2 h. Sin ninguna etapa de aislamiento o de purificación se procedió a la adición gota a gota a lo largo de 15 min a 40°C de 7.4 g (0,148 mol) de NH₂NH₂·H₂O, después se lavó el embudo de adición con 2 mL de metanol y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 h y después se enfrió hasta 20-25°C.

45 Finalmente se añadieron 60 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 20-25°C y luego durante 30 min a 0-5°C.

La mezcla resultante se filtró y el sólido obtenido se lavó 2 veces con 40 mL de mezcla fría de MeOH/H₂O 1:1 y luego se secó a 40°C durante una noche. El rendimiento fue de 22,5 g (0,099 mol) de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]pyridazin-7(6H)-ona. (Rendimiento = 80,5%)
50

Ejemplo comparativo 2

55 Se introdujeron bajo atmósfera de nitrógeno 162,19 g de 1-fenilbutan-1,3-diona (1 mol) en un matraz de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición y la suspensión se enfrió hasta 10-15°C. A continuación se añadieron gota a gota a lo largo de 30 min 198 g de una solución metanólica al 30% de metóxido sódico a 10-15°C. El embudo de adición se lavó con 2 mL de metanol.

60 La mezcla de reacción se agitó a 10-15°C durante aproximadamente 30 min y a continuación se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió gota a gota a lo largo de 1 h a la mezcla de reacción a 0-5°C una solución de 166,25 g (1,10 mol) de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo en 400 mL de MeOH y el embudo de adición se lavó con 20 mL de metanol.

La mezcla final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se trató el crudo y se aislaron 262,86 g de un aceite. Se determinó por CG-El que el contenido de 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo en el aceite era del 86%. Esto representa un rendimiento del 87,1%.

ES 2 320 954 B1

Ejemplo comparativo 3

Los 262,86 g del aceite impuro del Ejemplo Comparativo 2 se disolvieron en 550 ml de metanol, se calentó a 20-25°C y se agitó durante 2 h. A continuación se añadieron gota a gota a lo largo de 15 min a 40°C 78,12 g (1,56 mol) de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, el embudo de adición se lavó con 20 mL de metanol y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 h y luego se enfrió hasta 20-25°C.

Finalmente se añadieron 480 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a 20-25°C y luego durante 30 min a 0-5°C.

La mezcla obtenida se filtró y el sólido resultante se lavó 2 veces con 40mL de mezcla 1: 1 MeOH/ H_2O fría y se secó al vacío a 40°C durante 1 noche. Se obtuvieron 168,2 g (0,740 mol) de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona. (Rendimiento = 84,9%).

HPLC-MS(+/-)= 228.

MS-FIA= 228.

Tras enfriar en un baño de hielo, se formó un precipitado que se recolectó por filtración y se lavó con disolventes alcohólicos pre-enfriados.

El rendimiento combinado de los ejemplos comparativos 2 y 3 que representa el rendimiento del proceso de obtención de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona en una reacción de dos etapas aislando el intermedio 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo es del 74,0%. (87,1% X 84,9%).

Este rendimiento es significativamente inferior al obtenido cuando el procedimiento de síntesis se lleva a cabo en una reacción “one-pot” tal como se reivindica en la presente invención y se ejemplifica en el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de preparación de 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona de fórmula (I) que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 1-fenilbutan-1,3-diona con 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo

10 b) hacer reaccionar a continuación el producto de la etapa (a) con hidrazina o con un hidrato de la misma para obtener 3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-ona

en el que el procedimiento se **caracteriza** por el hecho de que la etapa (b) se lleva a cabo sobre la mezcla resultante de la etapa (a), sin aislar de la misma el 4-benzoil-5-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo.

15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado** porque las reacciones se llevan a cabo utilizando un alcohol C1-C3 como disolvente.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado** porque el alcohol es metanol.

20 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado** porque la etapa a) se realiza mediante la adición de un alcoholato alcalino seguida de la adición de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que el alcoholato alcalino es metóxido sódico.

25 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la relación molar de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo a 1-fenilbutan-1,3-diona está comprendida entre 1,05 y 1,15.

30 7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la relación molar de hidrazina hidrato a 1-fenilbutan-1,3-diona está comprendida entre 1,15 y 1,25.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 320 954

⑫ Nº de solicitud: 200700564

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **02.03.2007**

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **C07D 498/04** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	G. RENZI, S. PINZAUTI, "Isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-one derivatives", Il Farmaco, Ed. Scientifica, 1969, vol. 24, nº 10, páginas 885-892, ver compuesto X, esquema A.	1-7
A	V. SPIRO, E. AJELLO, A. MAZZA, "Nitrogen heterocycles. II. Hydrogenation of isoxazolo[3,4-d]pyridazin-7-ones, isoxazolo[3,4-d]pyridazin-4-ones, and isoxazolo[3,4-d]pyridazin-4,7-diones", Annali di Chimica, 1967, vol. 57, nº 7, páginas 836-845.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

04.05.2009

Examinador

E. Dávila Muro

Página

1/1