



Int. Cl.<sup>2</sup> C07D

F.C 14-V-75

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME (I.A.) CORP.

RESIDENCIA: 126 East Lindoln Avenue / RAHWAY /

NEW JERSEY 07065 - ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN PRODUCTO PIRAZINICO .

Prioridad: Patente canadiense n.º 141 471 del 5 Mayo 1.972

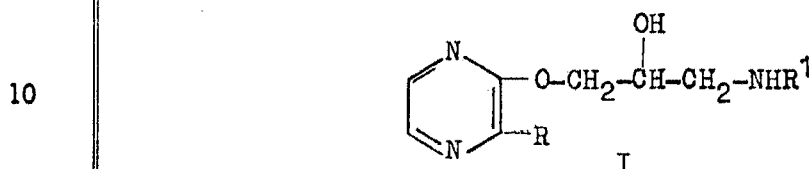
IN.-

414321



1           Esta invención se refiere a compuestos de 2-(3-amino  
sustituído-2-hidroxi-propoxi)pirazina 3-sustituída, ya sea  
en forma de mezclas racémicas o como isómeros ópticamente ac-  
tivos de los mismos, especialmente el isómero en la confi-  
5           guración levógira, compuestos que presentan propiedades de  
bloqueo  $\beta$ -adrenérgico.

Los nuevos compuestos pirazínicos de esta invención  
tienen la estructura:



15           y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos,  
donde R representa alquilo  $C_{1-5}$  o fenilo;  $R^1$  representa al-  
quilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo  
 $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, alquinilo  $C_{3-6}$  de cade-  
na lineal o ramificada, fenil-alquilo  $C_{1-6}$  o indolil-alqui-  
lo  $C_{1-6}$ .

20           Las sales farmacológicamente aceptables adecuadas del  
producto I son sales de adición de ácidos derivadas de áci-  
dos inorgánicos, por ejemplo hidrocioruros, hidrobromuros,  
fosfatos o sulfatos o sales derivadas de ácidos orgánicos,  
por ejemplo oxalatos, lactatos, malatos, maleatos, formia-  
tos, acetatos, succinatos, tartratos, salicilatos, citratos,  
25           fenilacetatos, benzoatos, p-toluensulfonatos y otras sales  
como las que proporcionan productos relativamente insolu-  
bles que permiten una liberación lenta del material activo,  
por ejemplo un 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato) y si-  
milares.

30           Los nuevos productos I, así como sus intermediarios  
que contienen un carbono asimétrico en la cadena propilén-



1 ca, pueden obtenerse como mezcla racémica que puede ser  
separada en isómeros ópticamente activos por métodos cono-  
cidos o el isómero levógiro puede ser obtenido directamente  
5 mediante el uso de una oxazolidina ópticamente activa en su  
configuración levógira. Un método adecuado para la separa-  
ción de la mezcla racémica implica la formación de una sal  
de la misma con un ácido ópticamente activo, muchos de los  
cuales son conocidos por los expertos en la técnica, como  
los ácidos ópticamente activos tartárico, mandélico, cólico,  
10 0,0-di-p-toluoiltartárico, 0,0-di-benzoiltartárico u otros  
ácidos convencionalmente empleados para este fin. La reso-  
lución espontánea también puede considerarse un medio de se-  
paración de los isómeros ópticamente activos.

El potencial de un producto como agente de bloqueo  
15  $\beta$ -adrenérgico es evaluado convencionalmente por el protocolo  
que se emplea para determinar las propiedades de  $\beta$ -bloqueo  
de los nuevos compuestos de esta invención. El protocolo em-  
pleado comprende la administración intravenosa de dosis gra-  
duales del compuesto seleccionado a ratas que después son  
20 atacadas con una dosis normalizada de isoproterenol, un pro-  
ducto conocido por ser un  $\beta$ -estimulante.

La aplicación clínica de los agentes de bloqueo  
 $\beta$ -adrenérgico es muy conocida por los médicos. Los usos de  
los nuevos productos de esta invención incluyen el trata-  
25 miento de la angina de pecho, uso en la hipertensión con o  
sin otras drogas hipertensoras, control de la taquicardia  
o arritmias cardiacas debidas al exceso de catecolaminas.  
A la vista de la considerable cantidad de bibliografía que  
se ha acumulado relativa al uso de los agentes de bloqueo  
30  $\beta$ -adrenérgico, los médicos emplearán los productos de esta

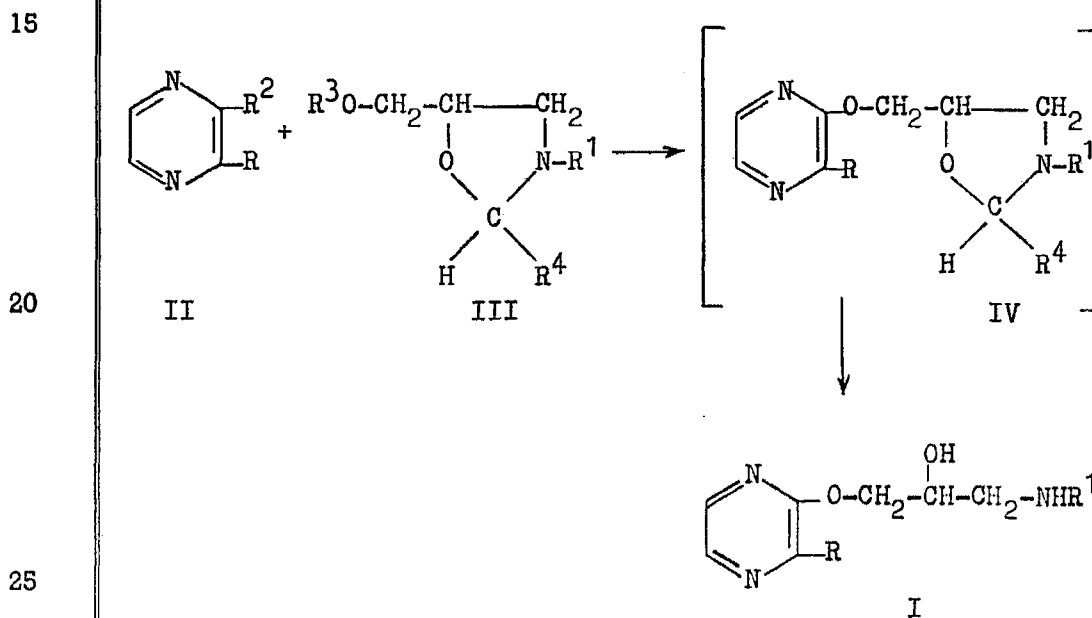
414321



1 invención en cualquiera de los estados conocidos donde se  
necesita un  $\beta$ -bloqueante, como en el tratamiento de la an-  
gina de pecho.

5 Los productos pueden ser transformados en preparados  
farmacéuticos adecuados para la administración oral o paren-  
teral, preferiblemente en forma de tabletas, soluciones,  
suspensiones o emulsiones, utilizando técnicas y excipien-  
tes, diluyentes, lubricantes y similares, conocidos. Pueden  
fabricarse dosis unitarias de alrededor de 1 mg a 40 mg pa-  
10 ra el ajuste sintomático de la dosis por el médico, según  
la edad y estado del paciente.

Los nuevos productos pirazínicos I de esta invención  
pueden ser preparados ventajosamente por la síntesis esque-  
máticamente ilustrada a continuación:



El compuesto pirazínico II se hace reaccionar con la  
oxazolidina III para dar el aducto de oxazolidina IV, que



1 cuando se trata con un ácido mineral da el producto final deseado I.

5 Cuando  $R^2$  en la pirazina II es cloro, este compuesto se hace reaccionar con una oxazolidina III donde  $R^3$  es hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte y preferiblemente a la temperatura ambiente, aunque la mezcla de reacción puede ser calentada a reflujo o enfriada a  $0^{\circ}\text{C}$ . Es conveniente un disolvente de las sustancias reaccionantes y puede emplearse cualquier disolvente convencional para este fin, siendo adecuados los alcanos inferiores o los disolventes apróticos polares como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahydrofurano (THF), hexametilfosforamida (HMP) y similares. Se ha encontrado que el terc-butanol, sustancia fácilmente asequible y relativamente barata, es un disolvente de uso general bastante adecuado para estos productos intermedios. Las bases fuertes que se recomiendan para uso en la reacción son los alcóxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, preferiblemente los alcóxidos o hidróxidos de sodio o potasio o hidruro sódico. Cuando se emplea el isómero S de la oxazolidina en la reacción, se obtiene el producto I en su configuración levógira. Cuando la oxazolidina empleada no es ópticamente activa, entonces se obtiene el producto final como mezcla racémica que puede ser separada por cualquiera de los métodos convencionales empleados para este fin.

30 Cuando  $R^2$  en la pirazina de partida II representa un grupo hidroxilo, entonces  $R^3$  en la oxazolidina es un grupo sulfonilo. Estos reactivos son copulados ventajosamente combinando las sustancias reaccionantes en presencia de un di-

414321



1973

1       solvente, como los descritos antes, para formar el interme-  
diario IV que, por tratamiento con un ácido mineral, da el  
producto deseado I. Si se desea, puede calentarse la mezcla  
de reacción hasta la temperatura de reflujo y puede utili-  
5       zarse cualquiera de los disolventes orgánicos habituales,  
especialmente los seleccionados entre los identificados an-  
teriormente. Cuando la oxazolidina reactiva III es el com-  
puesto ópticamente activo en la configuración levógira, en-  
tonces se obtiene el producto final I también en su confi-  
10       guración levógira. La mezcla racémica III proporciona el  
producto final I también en su forma racémica.

15       Cuando el producto final I en forma de base libre se  
obtiene como aceite, puede prepararse un material cristali-  
no formando una sal del mismo por métodos conocidos. Las  
sales adecuadas son las formadas con ácidos minerales o áci-  
dos orgánicos como, por ejemplo, el hidrocloruro, sulfato,  
maleato hidrógeno u otra sal de ácido mineral u orgánico  
deseada.

20       El reactivo oxazolidina III, ya sea como mezcla racé-  
mica o como isómero S, puede ser preparado por procedimien-  
tos publicados mediante reacción de 1,2-dihidroxi-aminopro-  
pano 3-sustituído o un 1-sulfoniloxi-2-hidroxi-aminopropano-  
3-sustituído con un aldehído  $R^4CHO$ , para dar la oxazolidina  
de estructura III. Cuando se emplea el isómero S de los  
25       aminoalcanoles en la preparación de la oxazolidina, se ob-  
tiene en su configuración levógira mientras que los materia-  
les de partida racémicos dan oxazolidinas racémicas que a  
su vez pueden ser resueltas en sus componentes ópticamente  
activos. El aldehído utilizado en la preparación de la oxa-  
30       zolidina no es crítico ya que puede utilizarse cualquier



1 aldehído en la formación de la estructura cíclica y poste-  
riormente es escindida por hidrólisis ácida para separar el  
grupo  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$  proporcionado por el aldehído. Para fines prác-  
5 ticos, puede emplearse cualquier aldehído comercial y barato y entre éstos podemos mencionar los aldehídos alifáticos, aldehídos alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos como formaldehído, alquil(inferior)aldehídos, benzaldehído, fenilalquil(inferior)aldehídos y similares, conteniendo opcio-  
10 nalmente la porción fenilo de cualquiera de los aldehídos citados en último lugar uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquil-  
15 amino, nitro, alcoxi, fenalcoxi, haloalcoxi e hidroxilo, conteniendo opcionalmente un aldehído heterocíclico sustituyentes como halógeno, alquilo inferior, fenalquilo y similares. Entre los muchos aldehídos que pueden emplearse, podemos mencionar el formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, fenilacetaldehído, anisaldehído, benzaldehído, mesitaldehído, tolualdehído, furfural y similares.

20 Como ya se ha mencionado,  $\text{R}^3$  puede ser hidrógeno o un alquilsulfonato, arilsulfonato o aralquilsulfonato. De nuevo, el grupo sulfonilo particular no es crítico ya que cualquier haluro de sulfonilo activará al grupo hidroxilo del 1,2-dihidroxiaminopropano 3-sustituído empleado en su pre-  
25 paración o en realidad por reacción de la 5-hidroximetiloxazolidina con un haluro de sulfonilo. Para fines prácticos, se emplearán para este objeto los haluros de sulfonilo comerciales y baratos y estos pertenecerán a las categorías de haluros de alquilsulfonilo y haluros de benzosulfonilo donde la porción bencénica puede estar sustituida op-  
30

414321



1 cionalmente con uno o más sustituyentes iguales o diferen-  
tes, seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior,  
halógeno, amino y nitro. Entre los haluros de sulfonilo co-  
5 mercials que se pueden emplear para este fin, podemos men-  
cionar el cloruro de metanosulfonilo, cloruro de benzosulfo-  
nilo, cloruro de nitrobenzosulfonilo, cloruro de bromobenzo-  
sulfonilo, cloruro de clorobenzosulfonilo, cloruro de toluen-  
sulfonilo, fluoruro de toluensulfonilo, cloruro de tricloro-  
benzosulfonilo, cloruro de tribromobenzosulfonilo, cloruro  
10 de fluorbenzosulfonilo, cloruro de 4-cloro-2-(ó 3)-nitroben-  
zosulfonilo, cloruro de hexadecanosulfonilo, cloruro de  
2-mesitilensulfonilo, cloruro de metoxibenzosulfonilo y si-  
milares.

15 Los siguientes ejemplos ilustrarán los productos re-  
presentativos de esta invención preparados por los procedi-  
mientos antes descritos. Sin embargo, los ejemplos siguien-  
tes no deben ser considerados como limitativos de la prepa-  
ración de ningún compuesto particular al método descrito en  
los ejemplos, que son incluídos exclusivamente para ilus-  
20 trar la mejor forma actualmente conocida por los solicitan-  
tes para la preparación de cualquier compuesto particular  
de esta invención.

EJEMPLO 1

Maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-  
25 propoxi)-3-fenilpirazina

Una mezcla de 540 mg (2 milimoles más un 15 % de exce-  
so) de S-2-fenil-3-terc-butil-5-hidroximetiloxazolidina,  
382 mg (2 milimoles) de 2-cloro-3-fenilpirazina y 224 mg  
(2 milimoles) de terc-butóxido potásico en 3 ml de terc-  
30 butanol se deja en reposo durante 6 días a la temperatura

47<sup>9</sup>4321



1 ambiente. Después la solución se evapora a sequedad, el re-  
siduo se trata con 4 ml de ácido clorhídrico N y se agita  
durante 75 minutos a 55-65°C. Se enfría la mezcla, se ex-  
trae con éter dietílico y la capa acuosa se trata con car-  
5 bonato potásico en exceso hasta que la solución es fuerte-  
mente básica. La mezcla se extrae con éter dietílico y por  
evaporación de los extractos etéreos se obtienen 557 mg de  
un aceite amarillo pálido. La cromatografía en capa fina  
indica la presencia de un solo compuesto que da un valor  
10  $R_f$  que difiere del del material de partida. El aceite se di-  
suelve en 10 ml de acetato de etilo y se trata con 215 mg  
de ácido maleico en 9 ml de acetato de etilo para dar  
570 mg de maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-  
2-hidroxipropoxi)-3-fenilpirazina, p.f. 136,0-138,5°C. Por  
15 recristalización de una mezcla de metanol y acetato de etilo  
y secado a vacío, se obtienen 485 mg de producto, p.f.  
137,5-139,0°C,  $[\alpha]_D^{25} -5,205$  (c = 3 %, CH<sub>3</sub>OH).

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:

Calculado: C, 60,42; H, 6,52; N, 10,07;

20 Encontrado: C, 60,10; H, 6,68; N, 10,25.

Sustituyendo la S-2-fenil-3-terc-butil-5-hidroxime-  
tiloxazolidina en el procedimiento anterior por la 2-fenil-  
3-terc-butil-5-hidroximetiloxazolidina racémica, el produc-  
to final del Ejemplo 1 se obtiene como racemato.

#### EJEMPLO 2

25 Maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxipropoxi)-3-propilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
empleadas en el Ejemplo 1 por cantidades equivalentes de  
30 S-3-terc-butil-5-hidroximetiloxazolidina y 2-cloro-3-pro-

414321



1 pilpirazina, respectivamente y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-propilpirazina.

5 EJEMPLO 3

Maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-metilpirazina

10 Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida empleadas en el Ejemplo 1 por cantidades equivalentes de S-2-isopropil-3-terc-butil-5-hidroxi-metiloxazolidina y 2-cloro-3-metilpirazina, respectivamente y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-metilpirazina.

15 EJEMPLO 4

S-2-[3-(1-Metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-etil-pirazina

Etapas A: Preparación de S-1,2-dihidroxi-3-(1-metil-2-fenetilamino)propano

20 Una mezcla de 0,513 moles de 1-metil-2-fenetilamina, 150 ml de metanol y 1,0 g de paladio al 5 % en carbón se sacude en una bomba de hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de tres atmósferas. Se añade a lo largo de un periodo de 1 hora, durante la hidrogenación, una solución de 25 15 g de D-gliceraldehído en 60 ml de metanol. Después de la adición, la mezcla se sacude durante 15 horas más. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora a vacío dando S-1,2-dihidroxi-3-(1-metil-2-fenetilamino)propano.

30 Sustituyendo la 1-metil-2-fenetilamina empleada en la

414321



1 Etapa A por una cantidad equivalente de 1-metil-2-(3-indolil)etilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en la Etapa A, se obtiene S-1,2-dihidroxi-3-[2-(3-indolil)etilamino]propano.

5 Etapa B: Preparación de S-3-(1-metil-2-fenetil)-5-hidroxi-metiloxazolidina

Se calienta a reflujo con separación continua del agua, durante 2 horas, una mezcla de 0,2 moles de S-1,2-dihidroxi-3-(1-metil-2-fenetilamino)propano, 20 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído y 80 ml de benceno. Después se evapora el disolvente a vacío (15 mm de presión) dando S-3-(1-metil-2-fenetil)-5-hidroxi-metiloxazolidina.

10 Etapa C: Preparación de S-2-[3-(1-metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-etilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida empleadas en el Ejemplo 1 por cantidades equivalentes de S-3-(1-metil-2-fenetil)-5-hidroxi-metiloxazolidina y 2-cloro-3-etilpirazina, respectivamente y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene S-2-[3-(1-metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-etilpirazina.

EJEMPLO 5

S-2-[3-[1-Metil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-isopropilpirazina

25 Etapa A: Preparación de S-3-[1-Metil-2-(3-indolil)etil]-5-hidroxi-metiloxazolidina

Sustituyendo el 1,2-dihidroxi-3-(1-metil-2-fenetilamino)propano de la Etapa B del Ejemplo 4 por una cantidad equivalente de 1,2-dihidroxi-3-[2-(3-indolil)etilamino]propano y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito

30

414321



1 en la Etapa B del Ejemplo 4, se obtiene S-3-[1-metil-2-(3-indolil)etil]-5-hidroximetiloxazolidina.

Etapa B: Preparación de S-2-[3-[1-metil-2-(3-indolil)etil-amino]-2-hidroxi-propoxi]-3-isopropilpirazina

5 Este producto se prepara por reacción de la oxazolidina de la Etapa A con 2-cloro-3-isopropilpirazina, esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Maleato hidrógeno de S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-n-propilpirazina

10 Se disuelven 10 milimoles de S-3-terc-butil-5-(p-toluensulfoniloximetil)oxazolidina en 12 ml de benceno y 0,9 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 10 milimoles de la sal sódica de 2-hidroxi-3-n-propilpirazina y la mezcla se  
15 calienta a reflujo durante unas 20 horas. Después la mezcla de reacción se extrae tres veces con 10 ml cada vez de ácido clorhídrico 1 N y entonces la capa acuosa se alcaliniza con amoníaco y se extrae tres veces con 10 ml cada vez de benceno. Los extractos bencénicos combinados se secan y eva-  
20 poran para dar S-(-)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-n-propilpirazina. Este producto se convierte en la sal maleato hidrógeno por tratamiento con ácido maleico en tetrahidrofurano, prácticamente por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

S-2-[3-(1-Metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-etil-pirazina

Etapa A: Preparación de S-3-(1-metil-2-fenetil)-5-(benzo-sulfoniloximetil)oxazolidina

30 A una solución de 10 milimoles de S-3-(1-metil-2-fene-



1 til)-5-hidroxi metiloxazolidina, preparada como se describe  
 en el Ejemplo 4, Etapas A y B, en 3 ml de piridina se añaden  
 10 milimoles de cloruro de benzosulfonilo y la mezcla se  
 agita durante 1 hora aproximadamente, a 25°C. Se añaden  
 5 20 ml de éter con lo que precipita hidrocloreto de S-3-(1-  
 metil-2-fenetil)-5-(benzosulfoniloximetil)oxazolidina, se  
 separa por filtración y se lava bien con éter y se seca a  
 vacío a 40°C.

10 Sustituyendo la oxazolidina empleada en la Etapa A  
 por 10 milimoles de S-3-[1-metil-2-(3-indolil)etil]-5-hidro-  
 ximetiloxazolidina (preparada como se describe en la Eta-  
 pa A del Ejemplo 5), se obtiene S-3-[1-metil-2-(3-indolil)-  
 etil]-5-(benzosulfoniloximetil)oxazolidina.

15 Etapa B: Preparación de S-2-[3-(1-metil-2-fenetilamino)-2-  
 hidroxipropoxi]-3-etilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
 empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares  
 de S-3-(1-metil-2-fenetil)-5-(benzosulfoniloximetil)oxazo-  
 lidina y la sal sódica de 2-hidroxi-3-etilpirazina, respec-  
 20 tivamente y siguiendo sustancialmente el procedimiento des-  
 crito en el Ejemplo 6, se obtiene S-2-[3-(1-metil-2-fene-  
 tilamino)-2-hidroxipropoxi]-3-etilpirazina.

#### EJEMPLO 8

25 S-2-[3-[1-Metil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxipropoxi]-  
 3-isopropilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
 empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares de  
 S-3-[1-metil-2-(3-indolil)etil]-5-(benzosulfoniloximetil)-  
 oxazolidina y la sal sódica de 2-hidroxi-3-isopropilpirazi-  
 30 na, respectivamente y siguiendo prácticamente el mismo pro-

414321-3



1 cedimiento descrito en el Ejemplo 6, se obtiene S-2-[3-[1-  
metil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-isopropil-  
pirazina.

EJEMPLO 9

5 S-(-)-2-(3-terc-Butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-fenilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares de  
S-3-terc-butyl-5-(p-bromobenzosulfoniloximetil)oxazolidina  
y de sal sódica de 2-hidroxi-3-fenilpirazina, respectivamen-  
10 te y siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento des-  
crito en el Ejemplo 6, se obtiene S-(-)-2-(3-terc-butylami-  
no-2-hidroxi-propoxi)-3-fenilpirazina.

EJEMPLO 10

15 S-(-)-2-(3-Isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-fenilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares de  
S-3-isopropil-5-(benzosulfoniloximetil)oxazolidina y la sal  
sódica de 2-hidroxi-3-fenilpirazina, respectivamente y si-  
guiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el  
20 Ejemplo 6, se obtiene S-(-)-2-(3-isopropilamino-2-hidroxi-  
propoxi)-3-fenilpirazina.

EJEMPLO 11

25 S-(-)-2-[3-(2,2-Dimetilpropilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-me-  
tilpirazina

Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares de  
S-3-(2,2-dimetilpropil)-5-(metanosulfoniloximetil)oxazolidi-  
na y de sal sódica de 2-hidroxi-3-metilpirazina, respectiva-  
mente y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito  
30 en el Ejemplo 6, se obtiene S-(-)-2-[3-(2,2-dimetilpropil-



1 amino)-2-hidroxipropoxi]-3-metilpirazina.

EJEMPLO 12

S-(-)-2-[3-(1,1-Dimetil-2-hidroxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-fenilpirazina

5 Sustituyendo la oxazolidina y la pirazina de partida  
empleadas en el Ejemplo 6 por cantidades equimoleculares  
de S-3-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-5-(p-clorobenzosulfonil-  
oximetil)oxazolidina y de sal sódica de 2-hidroxi-3-fenil-  
10 pirazina, respectivamente y siguiendo sustancialmente el pro-  
cedimiento descrito en el Ejemplo 6, se obtiene 6-(-)-2-[3-  
(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-fenil-  
pirazina.

EJEMPLO 13

S-2-[3-(1,1-Dimetil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-etil-  
pirazina

15 Este producto se prepara siguiendo el procedimiento  
del Ejemplo 4, a excepción de que la 1-metil-2-fenetilamina  
empleada en la Etapa A se sustituye por una cantidad equi-  
valente de 1,1-dimetil-2-fenetilamina y el producto de reac-  
20 ción formado en la Etapa A se emplea en la Etapa B y el  
formado en la Etapa B se emplea en la Etapa C.

EJEMPLO 14

S-2-[3-[1,1-Dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-etilpirazina

25 Este producto se prepara siguiendo el procedimiento  
del Ejemplo 4, a excepción de que la 1-metil-2-fenetilami-  
na empleada en la Etapa A se sustituye por una cantidad  
equivalente de 1,1-dimetil-2-(3-indolil)etilamina y el pro-  
ducto de reacción formado en la Etapa A se emplea en la  
30 Etapa B y el formado en la Etapa B se emplea en la Etapa C.

-414321



1

EJEMPLO 15

S-2-[3-[2,2-Dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propo-  
xi]-3-etilpirazina

5

Este producto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, a excepción de que la 1-metil-2-fenilamina empleada en la Etapa A se sustituye por una cantidad equivalente de 2,2-dimetil-2-(3-indolil)etilamina y el producto de reacción formado en la Etapa A se emplea en la Etapa B y el formado en la Etapa B se emplea en la Etapa C.

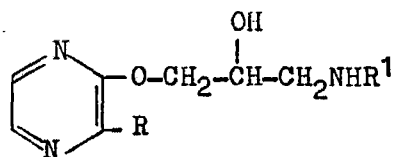
10

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un producto pirazínico de estructura I

15

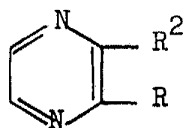


I

20

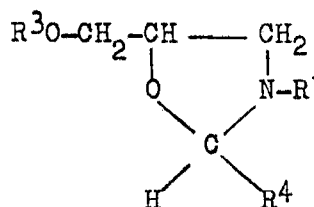
por reacción de compuestos de estructuras II y III, en presencia de una base, seguido de tratamiento con un ácido mineral

25



II

+



III

30

donde, en cada una de las estructuras, R representa alquilo C<sub>1-5</sub> o fenilo; R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>3-6</sub> de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo C<sub>3-6</sub> de cadena lineal o ramifi-



1 cada, alquínilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ramificada, fenil-  
 alquilo  $C_{1-6}$  o indolil-alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  representa cloro o  
 hidroxí;  $R^3$  representa hidrógeno o X-sulfonilo, donde X re-  
 presenta alquilo, arilo o arilalquilo; y  $R^4$  representa hi-  
 5 drógeno, alquilo inferior y fenilo y cuando  $R^2$  es cloro,  
 $R^3$  es hidrógeno y cuando  $R^2$  es hidroxí, entonces  $R^3$  es X-sul-  
 fonilo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
 de R es fenilo,  $R^1$  es terc-butilo,  $R^2$  es cloro,  $R^3$  es hidró-  
 10 geno y  $R^4$  es fenilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
 de R es fenilo y  $R^1$  es alquilo  $C_{3-6}$  de cadena lineal o ra-  
 mificada.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el -  
 que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
 15 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN PRODUCTO PIRA-  
 ZINICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
 presente memoria descriptiva que consta de diecisiete pá-  
 20 ginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA  
 P.P.

25

30