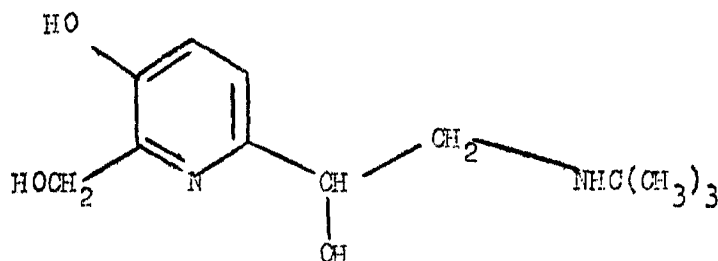


PR 9760

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina y las sales de adición de ácido de la misma, que son útiles como broncodilatadores beta-adrenérgicos agonistas en los mamíferos, y los compuestos intermedios 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano y 2,2-disustituido-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietanos.

La Patente Norteamericana Número 3,700,681 expedida el 24 de octubre de 1972, da a conocer y reivindica broncodilatadores para usarse en mamíferos identificados como 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-aminoetil)piridinas. Se incluyen en este grupo de piridinas dados a conocer y reivindicados en la Patente Norteamericana Número 3,700,681, la forma de butilo terciario de las piridinas anteriormente identificadas, que está representada mediante la siguiente fórmula:

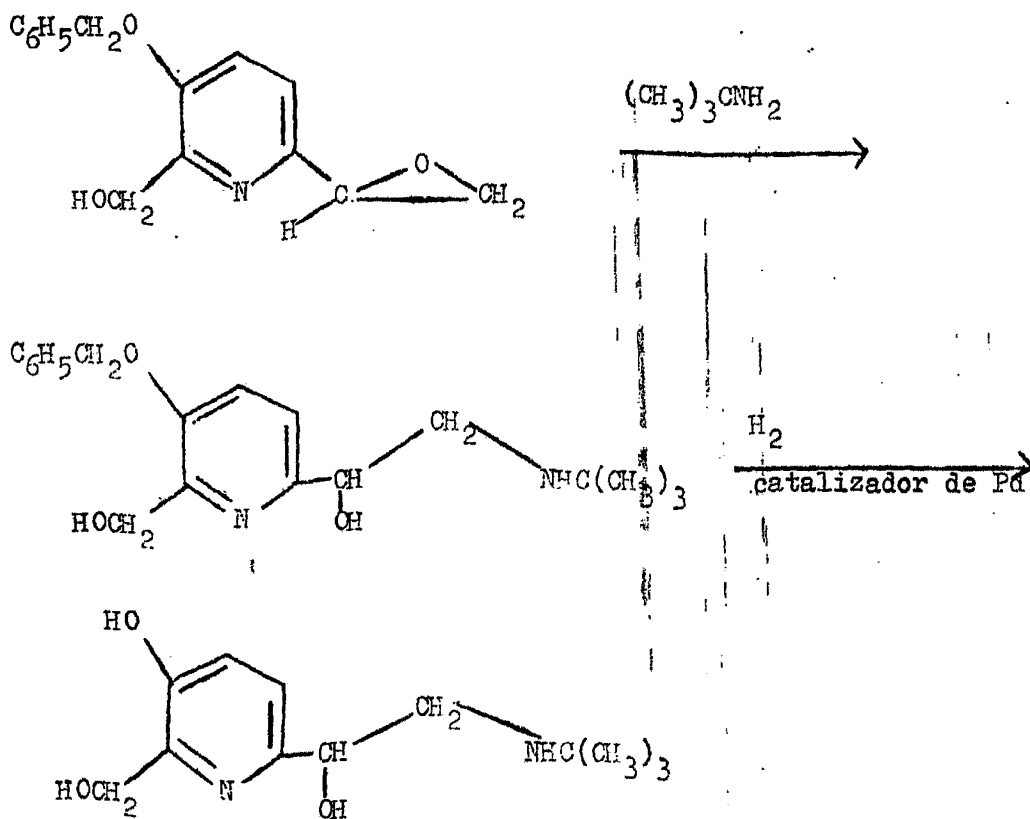


La presente invención se relaciona con un procedimiento no dado a conocer ni sugerido en la Patente Norteamericana Número 3,700,681 para producir la forma de butilo terciario de las piridinas presentes. El procedimiento presente tiene interés específico, puesto que se encontró inesperadamente que, la forma de butilo terciario de las piridinas patentadas puede producirse con una secuencia de reacción de dos pasos en oposición a la multiplicidad de pasos de reacción requeridos en la Patente Número 3,700,681. Además, se determinó que, el procedimiento presente produce inesperadamente el producto en un alto rendimiento y pureza.

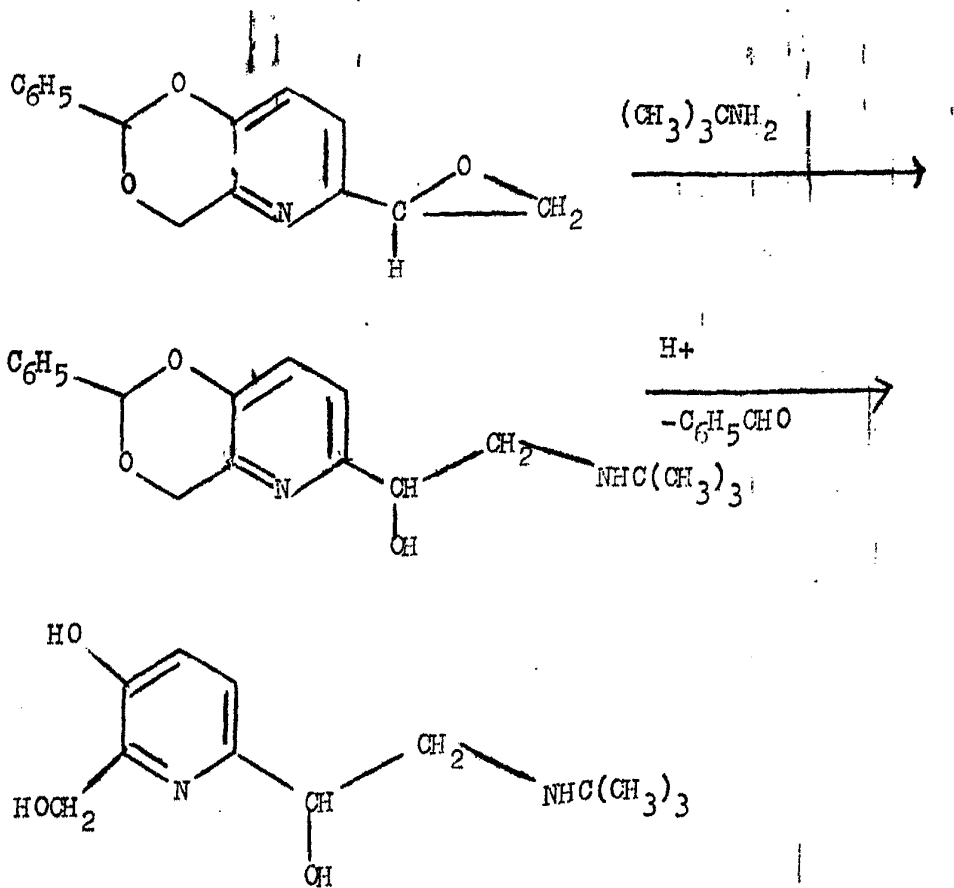
Asimismo, dentro del alcance de la presente invención, están los compuestos de 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano y 2,2-disustituido-4H-pirido[3,2-d],3-dioxin-6-epoxietanos. Estos compuestos se encontró, que son intermedios excelentes en el procedimiento de la presente invención.

El procedimiento de la presente invención se relaciona con tres secuencias relacionadas de pasos de reacción, en donde

cada secuencia produce la forma deseada del compuesto de la presente invención. La primera secuencia de pasos de reacción involucra el calentamiento de 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano con por lo menos una cantidad molar de t-butilamina, después de lo cual, el producto resultante se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio para producir la 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina o sus sales de adición de ácido. Esta síntesis se ilustra mediante la siguiente serie de reacciones:

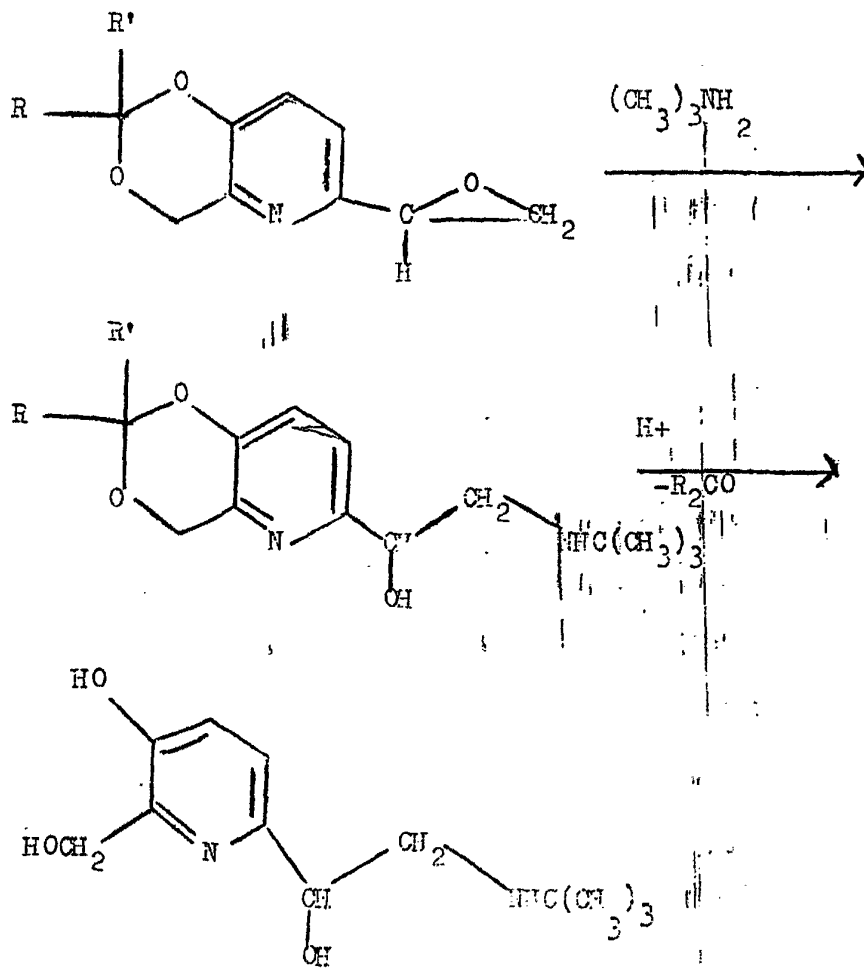


En cuanto a la segunda secuencia de pasos de reacción para producir la misma forma de butilo terciario, el 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano se calienta con por lo menos una cantidad molar de la *t*-butilamina, después de lo cual, el producto resultante se hidroliza con ácido a un pH de aproximadamente 1 a 6, a fin de producir el producto de la presente invención. Esta secuencia se ilustra de la siguiente manera:



En la tercera secuencia de pasos de reacción para producir la misma forma de butilo terciario, un 2,2-disustituido-

4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano se calienta con por lo menos una cantidad molar de t-butilamina después de lo cual, el producto resultante se hidroliza con ácido a un pH de aproximadamente 1 a 6 para producir el producto de la presente invención. Esta secuencia se ilustra de la siguiente manera:



en donde R y R', cada una es fenilo o metilo.

Se incluye en la presente invención, el procedimiento para producir las sales de adición de mono- y di-ácido de la forma de butilo terciario de los compuestos de la presente invención que son altamente aceptables como broncodilatadores en los mamíferos. Estos pueden formarse, inter alia, añadiendo el ácido deseado, tal como HCl al producto del primer paso de la primera secuencia de reacción que se ilustra en lo que antecede, o añadiendo HCl al producto de la segunda secuencia de reacción que se ilustra en lo que antecede. Los ácidos apropiados adicionales, que pueden utilizarse, se identificarán a continuación.

Finalmente, la presente invención abarca como compuestos intermedios que se usan en las secuencias de reacción ilustradas en lo que antecede, 2-hidroximetil-3-benciloxi-piridin-6-epoxietano, 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano y 2,2-disustituido-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano, en particular 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano. La preparación de estos compuestos se describe en los Ejemplos ilustrativos que se darán a continuación.

Una cuarta secuencia dentro del alcance de la presente invención utiliza la apertura del epóxido con un haluro de hidrógeno seguido por tratamiento de la halohidrina resultante con amina de butilo terciario para rendir el aminoalcohol intermedio que se desbloquea subsecuentemente usando las técnicas apropiadas que se describen en la presente.

Al llevar a cabo las secuencias de reacción ilustradas

anteriormente, se señala que en el paso de hidrogenación catalítica que se ilustra en lo que antecede en la primera secuencia de reacción, las condiciones de presión pueden variar desde una presión atmosférica hasta aproximadamente 4.218 kilo-gramos por centímetro cuadrado manométrica, a temperatura ambiente. Las condiciones no son críticas y deben seleccionarse de acuerdo con el régimen de reacción deseado.

A fin de reducir al mínimo la hidrogenólisis del grupo hidroxilo en la cadena secundaria básica, se prefiere que el agua esté presente durante la reacción de hidrogenación. La cantidad de agua puede variar desde una cantidad vestigial o de traza hasta tanto así como 30 moles equivalentes, siendo el factor de limitación el efecto de dilución del agua añadida en el régimen de la reacción de desbencilación. La cantidad de agua preferida en esta reacción es de 10 a 20 moles equivalentes.

El catalizador de paladio puede usarse por sí; sin embargo, la forma preferida es paladio sobre carbono y de preferencia, paladio sobre carbono al 5 por ciento. Además, el paladio sobre sulfato de bario puede también usarse como un catalizador en la invención presente. Se encuentran también apropiados, el negro de paladio que es un paladio rojo sencillo y el óxido de paladio que se reduce a paladio bajo condiciones de hidrogenación. El níquel de Raney puede también ser útil en el procedimiento, como un catalizador.

Las condiciones de temperatura o de calentamiento que se usan en el primer paso de ambas secuencias de reacción con la t-butilamina no son extremadamente críticas y dependen enteramente del regimen de reacción deseado. SE prefieren temperaturas de 35° C., hasta la temperatura de reflujo en un sistema de reacción abierto. Sin embargo, si la secuencia de reacción se lleva a cabo en un sistema cerrado, se prefieren* temperaturas de reflujo hasta 85° C. A una temperatura de 75° C., en un recipiente cerrado, por lo general se requieren periodos de tiempo de reacción dentro del orden de una a cinco horas.

Durante el paso de hidrólisis de ácido en la segunda y tercera secuencias de reacción ilustradas en lo que antecede, el producto del paso anterior se hidroliza a un pH de aproximadamente 1 a 6, de preferencia de 2 a 4. La hidrólisis selleva a cabo de manera convencional y todos los ácidos minerales usados convencionalmente para la hidrólisis de ácido, son apropiados. Los ácidos preferidos son clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, debido a su disponibilidad fácil.

Desde luego, forma parte de esta invención el que, el hidrocioruro o cualquier otra sal de adición de ácido del tipo mono- o di-ácido pueda también prepararse. Esto puede lograrse, inter alia, añadiendo un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico al producto del primer paso de la primera secuencia de reacción que se ilustra en lo que antecede, o añadiendo ácido

clorhídrico al producto del segundo paso de reacción de la segunda secuencia de reacción que se ilustra en lo que antecede. Los ejemplos de otros ácidos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables, son ácidos bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfónico, sulfuroso, fosfónico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maléico y glucónico. Si se desea producir la base libre después de que se ha producido el compuesto de la sal de ácido, la sal de ácido puede neutralizarse haciendo reaccionar el compuesto con un material básico, tal como hidróxido de sodio. Luego, la base libre puede convertirse en cualquier sal de adición de ácido deseada. Debe observarse que la sal de adición de diácido es la forma preferida de estos compuestos de piridina de butilo terciario.

Las mitades de fenilo pueden incluir sustituyentes de bloqueo o de interferencia que no reaccionen. Se apreciará por aquellas personas expertas en el ramo que el sustituyente de 3-benciloxi del material de partida para la primera secuencia de reacción y el sustituyente de 2-fenilo del material de partida para la segunda y tercera secuencias de reacción, se puede sustituir por cualquier sustituyente de intervención no reactivo deseado. Un grupo de bloqueo preferido dentro de este contexto es p-nitrobenciloxi para la primera secuencia de reacción y p-nitrofenilo para la segunda y tercera secuencias.

EJEMPLO 1

Dihidrocloreuro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

A. 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano

Una solución de 700 gramos (2.88 moles) de 2-hidroximetil-3-benciloxi-piridin-6-carbozaldehído (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 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 trimetilamina se filtra.

El material filtrado resultante se añade luego por gotas a una suspensión de hidruro de sodio (128 gramos de hidruro de sodio al 57 por ciento en una suspensión de aceite lavado con tetrahidrofurano seco; 3.16 moles) en 4.67 litros de dimetilsulfóxido seco enfriado a temperatura de 0° 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 ambiente.

Se añade por gotas agua (108 mililitros) a través de

**POOR
QUALITY**

un periodo de 1 hora para descomponer el exceso de hidruro y la mezcla se agita durante una hora adicional. La mezcla luego se añade a 43 litro de hielo y agua y se extrae varias veces con éter de isopropilo. Los extractos combinados se lavan con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La remoción del solvente bajo presión reducida produce el producto intermedio como un aceite, 575 gramos (rendimiento del 78 por ciento).

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 bencilo).

B. Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-benciloxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

A 3.6 litros de t-butilamina se añaden 7.32 gramos (0.0285 moles) de 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxi-etano, y la mezcla resultante se calienta a reflujo a presión atmosférica durante 47 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta formar un aceite que se trata con 1 litro de tetrahidrofurano y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual de nuevo se disuelve en tetrahidrofurano (4.32 litros) y se trata subsecuentemente con 592 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 12M (7.1 moles) con agitación a tra-

*

- 12 -

vés de un periodo de 1 hora. El volumen se reduce mediante concentración hasta aproximadamente la mitad y el dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-benciloxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil) piridina cristalizado se filtra y se seca al vacío, 1.1 kilogramos (rendimiento del 68 por ciento), temperatura de fusión de 186° a 189° C.

C. Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

A 5.5 litros de metanol absoluto se añaden 675 gramos (1.67 moles) del compuesto de benciloxi anteriormente citado, 199 mililitros de agua destilada y 347.4 gramos de paladio sobre carbono al 5 por ciento húmedo (50 por ciento del catalizador; 50 por ciento de agua) y la mezcla se agita en una autoclave de hidrogenación de capacidad de 7.570 litros a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3.515 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de 3 horas y 45 minutos, cesa la absorción del hidrógeno, y el catalizador agotado se filtra de la mezcla de hidrogenación. El material filtrado se concentra al vacío hasta formar un aceite que se disuelve en 3 litros de etanol absoluto. El agua se somete a destilación azeotrópica, mediante concentración hasta formar un aceite que luego se disuelve en un litro de metanol que contiene 47 mililitros de cloruro de hidrógeno etanólico. Después de agitar la solución

durante 30 minutos, se añaden 4 litros de éter de isopropilo y el material precipitado resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El producto se filtra, se lava con éter de isopropilo y se seca al vacío, proporcionando 509 gramos (rendimiento del 97.5 por ciento). La purificación adicional del producto final se efectúa mediante recristalización de metanol y acetona, 470 gramos, de temperatura de fusión de 185° a 187° C., con descomposición.

El producto es idéntico a aquel dado a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,700,681.

EJEMPLO 2

Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

A. 6-hidroximetil-2-fenil-4H-pirido/3,2+d7-1,3-dioxina

A una suspensión agitada de 31 gramos (0.2 moles) de 2,6-bis-(hidroximetil)-3-hidroxipiridina (Patente Norteamericana Número 3,700,681), en 101 mililitros (1 mol) de benzaldehído a temperatura de 20° a 25° C., se añaden por gotas, a través de un periodo de 45 minutos, 56.7 gramos (0.4 moles) de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se agita 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 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 mililitros y el dicloruro de metileno se diluye con n-hexano. El producto crudo que se cristaliza, se filtra y se seca, en cantidad de 37.4 gramos (rendimiento del 77 por ciento), de temperatura de fusión de 85° a 89° C. La purificación adicional se efectúa mediante re-cristalización de acetona-n-hexano en cantidad de 22.1 gramos, de temperatura de fusión de 114° a 118° C.

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-d]-1,3-dioxina

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-d]-1,3-dioxina en 250 mililitros del mismo solvente, y la mezcla se agita a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se filtra mientras que está todavía caliente (50° C.), y el material filtrado se concentra al vacío hasta formar una espuma aceitosa, en cantidad de 49.7 gramos. El producto inter-

medio se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (1 kilogramo, gel de sílice de malla 60 a 200; columna de 8 centímetros 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.

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.

C. 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano

A una mezcla de metiluro de dimetiloxosulfonio que se prepara sometiendo a reflujó 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 [1957]), se añaden por gotas 2.4 gramos (10 milimoles) de 6-formil-2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxina en 10 mililitros de tetrahidrofurano seco mientras que la mezcla se mantiene a temperatura de 55° a \pm 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 acetato de etilo. El extracto se separa, 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.

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 (piridina de C_4 a C_5) y 7.28 (5H de fenilo).

D. 6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxina

A 2.3 gramos (9 milimoles) de 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano en 25 mililitros de etanol se añaden .95 mililitros de t-butilamina, y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se agrega 1 mililitro adicional de t-butilamina y la mezcla se mantiene a temperatura de 50° C., durante 3 horas. El solvente y el exceso de amina se remueven al vacío para proporcionar 2.21 gramos del producto intermedio deseado.

E. Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

Uno y cinco/diez gramos (4.3 milimoles) del intermedio

anterior, 6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-2-fenil-4H-pirido-
[3,2-d]-1,3-dioxina se disuelven en 20 mililitros de acetona
y agua (1:1 volumen/volumen) y se trata con 1 mililitros de
ácido clorhídrico de concentración 12N. Después de calentar
la solución a reflujo durante 5 horas, la mezcla se concentra
hasta formar un aceite y se disuelve en 100 mililitros de etanol.
El agua se somete a destilación azeotrópica con 3 x 100 mili-
litros de etanol y la base libre del producto se genera median-
te la adición de trietilamina. La solución se concentra al
vacío hasta formar una suspensión aceitoso y la base libre se
extrae del hidrócloruro de trietilamina mediante extracción
con acetona. Los extractos de acetona se combinan, se concen-
tran hasta formar un aceite y el aceite se disuelve en 10 mili-
litros de etanol seco. El etanol (.184 mililitros) que contiene
cloruro de hidrógeno (188 gramos, HCl/mililitro de etanol), se
añade, y luego la solución se añade por gotas a 2 litros de
éter de isopropilo seco. El producto se filtra y se seca, 1.05
gramos. La purificación adicional mediante recristalización
de metanol y acetona, proporciona 950 miligramos del producto
que, mediante espectroscopía infrarroja de resonancia magnética
nuclear así como cromatografía de capa delgada, son idénticos
a aquellos de la Patente Norteamericana Número 3,700,681.

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina

A. 2,2-dimetil-6-hidroximetil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxina

A un matraz de capacidad de 250 mililitros equipado 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-hidroxi)piridina, 45 mililitros (362 moles) de 2,2-dimetoxipropano, 60 mililitros de dimetilformamida y 30 miligramos de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y la mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura de 110° a 115° C. durante 2.5 horas. Se añade bicarbonato de sodio (500 miligramos), y la mezcla de reacción 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 durante 20 minutos. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y subsecuentemente se concentran hasta formar un aceite de color amarillo, en cantidad de 3.47 gramos.

Una muestra de 514 miligramos del aceite residual en 15 mililitros de etanol/agua (1:1) se trata con 1 mililitro 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 5 por ciento y la mayoría del etanol se remueve bajo presión reducida. El material residual se satura con cloruro de sodio 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.

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)

B. 2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-d]-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-d]-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.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{11}O_3N$: 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).

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 tetrahidrofurano. 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 tetrahidrofurano. Después de 10 minutos el enfriamiento se descontinúa y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatu-

ra 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.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{12}O_3N$: 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).

D. 2,2-dimetil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido-

Δ 3,2-d7-1,3-dioxina

A 1.0 gramo (4.8 milimoles) de 2,2-dimetil-4H-pirido- Δ 3,2-d7-1,3-dioxin-6-epoxietano se añaden 20 mililitros de t-butilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo, añadiéndose periódicamente la t-butilamina para reemplazar cualquier cantidad evaporada hasta que se haya utilizado un total de 80 mililitros. Después de 90 horas, el calentamiento se discontinúa y el exceso de amina se remueve bajo presión reducida. El producto se aísla como un sólido de color amarillo,

en cantidad de 1.168 gramos, de temperatura de fusión de 89.5° a 92° C. El producto se purifica adicionalmente mediante recristalización de éter de petróleo, de temperatura de fusión de 99° a 100° C.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{24}O_3N_2$: C, 64.3; H, 8.6; N, 10.0

Encontrado: C, 64.1; H, 8.5; N, 9.9.

Ensayo de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$):

crestas - ppm (): 1.1 (9H de $C(CH_3)_3$); 1.6 (6H de 2 CH_3); 3.13-2.46 (4H); 4.6 (1H); 4.83 (2H CH_2) de dioxina); y 7.03 y 7.23 (2H C_4, C_5 , de piridina).

E. Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina

A 10 mililitros de metanol y 10 mililitros de ácido clorhídrico al 10 por ciento, se añaden 227 miligramos de 2,2-dimetil-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-4H-pirido- $\left[3,2,d\right]$ -1,3-dioxina, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La remoción de los solventes al vacío a temperatura de 70° C., proporciona 230 miligramos del producto deseado, que es idéntico de acuerdo con espectroscopía de resonancia magnética nuclear, al producto de la Patente Norteamericana Número 3,700,681.

EJEMPLO 4

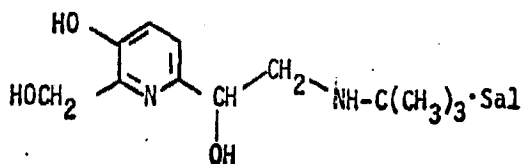
Comenzando con benzfenona y acetofenona en vez de benzaldehído en el procedimiento del Ejemplo 2A-C, se prepara 2,2-difenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano y 2-metil-2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano, respectivamente. Empleando estos como reactivos en vez de 2-fenil-4H-pirido[3,2-d]-1,3-dioxin-6-epoxietano en el procedimiento del Ejemplo 2D-E, se aísla el dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)piridina, idéntica a la producida en la Patente Norteamericana Número 3,700,681.

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de 2-hidroximetil-3-benciloxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina

En una botella Parrde capacidad de 500 mililitros, se se introducen 3.7 gramos (0.01437 moles) de 2-hidroximetil-3-benciloxipiridin-6-epoxietano y 20 mililitros de t-butilamina, bajo presión de nitrógeno de 2.109 kilogramos por centímetro cuadrado y la mezcla se agita a temperatura de 75° C., durante 4.5 horas. Después de enfriarse, la t-butilamina se remueve bajo presión reducida, y el aceite resultante se disuelve en 57 mililitros de metanol y esta solución se agita a medida que se añaden lentamente, 13.0 mililitros de cloruro de hidró-

geno metanólico de 2.25 molas. La temperatura de la so-
 lución llega a 50° C., y la solución se enfría a tempe-
 ratura de 30° C., con un baño de hielo. Luego se añaden
 70 mililitros de éter de diisopropilo. Resulta una sus-
 5 pensión espesa y la suspensión espesa se agita a tempe-
 ratura ambiente durante 30 minutos antes de filtrarse.
 El sólido recuperado se lava con éter de diisopropilo
 y luego se seca durante la noche a alto vacío para ob-
 tener un rendimiento de 3,99 gramos (68,7 por ciento)
 10 del hidrocioruro de 2-hidroximetil-3-benciloxi-6-(1-hi-
 droxi-2-t-butilaminoetil)-piridina.

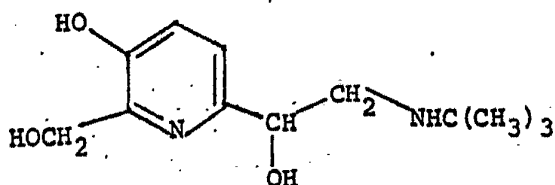


Sal	P. de F, °C.
Laurato	120,5-124
Palmitato	121,5-122,5
Caproato	134,5-135,5
Propionato	141-142,5
15 Acetato	157-159
20 Fenilacetato	166,5-168
Estearato	125,5-126,5
Nonanoato	131,5-132,5
25 Decanoato	124-125

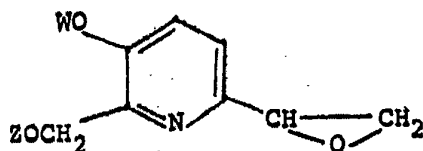
REIVINDICACIONES

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:

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

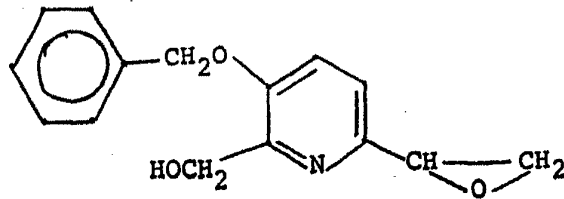


15 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por calentar un compuesto de la fórmula:



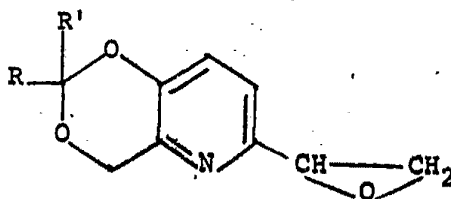
en donde W es bencilo y Z es hidrógeno, o W y Z, cuando se toman juntos, forman el resto de un acetal o acetal con por lo menos una cantidad equimolar de t-butil amina; y convertir el compuesto resultante en aquel de la fórmula I, anterior, y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el material de partida es de la fórmula:



y la conversión en el compuesto final de la Fórmula I de conformidad con la reivindicación 1ª, se logra mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio.

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el material de partida es de la fórmula:



5

en donde R y R' son metilo o fenilo y cuando R es hidrógeno, R' es fenilo y la conversión en el producto final de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1ª, se logra mediante hidrólisis de ácido a un pH de 1 a 6.

10

4ª.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado por el hecho de que el paso de calentamiento se lleve a cabo a temperatura de 35º C., hasta la temperatura de reflujo.

15

5ª.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado por el hecho de que el paso de calentamiento se lleva a cabo en un sistema cerrado a temperaturas de reflujo hasta de aproximadamente 85º C.

20

6ª.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 2ª, 4ª y 5ª, caracterizado por el hecho de que, el paso de hidrogenación catalítico se lleva a cabo a una presión desde la presión atmosférica hasta aproximadamente 4.218 kilogramos por centímetro cuadrado manométrica a temperatura ambiente.

25

7^a.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 2^a, 4^a, 5^a y 6^a, caracterizado por el hecho de que el catalizador de paladio es paladio, paladio sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, negro de paladio u óxido de paladio.

8^a.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 3^a, 4^a y 5^a, caracterizado por el hecho de que el pH es de 2 a 4.

9^a.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que se forma una sal de adición de mono- o di-ácido añadiendo un ácido que se selecciona del grupo que consiste de ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, sulfuroso, fosfórico, acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maléico y glucónico, al producto obtenido mediante reacción con t-butilamina.

10.- Procedimiento para preparar 2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-t-butilaminoetil)-piridina y sus sales de adición de ácido.

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

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

Madrid, 13 ABR. 1978

P.A.

Alberto de Elzoreta
Por Poder

