



ESPAÑA

19 ES	11. NUMERO - 443.459	10 AI
21	22. FECHA DE PRESENTACION 12 DICIEMBRE 1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 533.385	16-12-1974	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

24 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 3-CIANOPIRIDINAS"
---

71 SOLICITANTE (ES) MERCK & CO., INC.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos
---

72 INVENTOR (ES) John J. Baldwin
-------------------------------------

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen nuevas 2-(3-terc-butil o isopropilamino-2-hidroxi-  
propoxi)-3-cianopiridinas, sus sales farmacéuticamente  
aceptables y su preparación. Estas piridinas son vasodilata-  
doras con actividad anti-hipertensora de iniciación rápida y  
duración prolongada y tendencia reducida a producir taquicar-  
dia indeseable; también son agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a 2-amino(sustituído)hidroxipro-  
poxi-3-cianopiridinas con actividad anti-hipertensora de rápi-  
da iniciación y duración prolongada y son agentes de bloqueo  
 $\beta$ -adrenérgico.

15

La hipertensión en el hombre y otros animales puede ser  
tratada con diversos agentes químicos. Una de estas clases de  
agentes es la conocida como agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico  
o  $\beta$ -bloqueadores. Aunque esta clase de agentes puede ejercer  
actividad anti-hipertensora, generalmente la iniciación de esta  
actividad es gradual. La estructura y actividad de los  $\beta$ -blo-  
queadores está descrita en general en la obra "Clinical Pharma-  
cology and Therapeutics", 10, 252, 306 (1969). Los agentes de  
bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos cianoarílicos, carbocíclicos y hetero-  
cíclicos están descritos en la patente belga nº 707.050 y en  
la patente holandesa 69/07700. También están descritos agentes  
de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico ciano-heteroarílicos en la patente  
alemana 2.406.930. Otra clase de agentes anti-hipertensores

20

25

1 son los vasodilatadores. Sin embargo, los vasodilatadores normalmente causan una taquicardia indeseable.

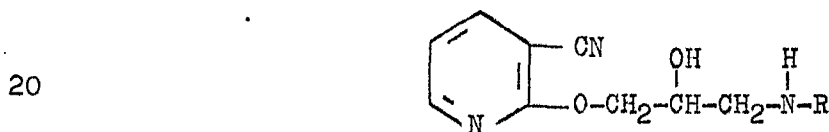
5 Se han descubierto nuevas 2-(3-alkil(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)ramificado-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridinas. Estos compuestos son vasodilatadores con actividad anti-hipertensora de iniciación rápida y duración prolongada y que presentan tendencia reducida a producir la indeseable taquicardia y son agentes de bloqueo β-adrenérgico.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Nuevas 2-(3-terc-butil o isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridinas y sus sales farmacéuticamente aceptables que son vasodilatadores de rápido y duradero efecto anti-hipertensor, con tendencia reducida a producir taquicardia y que también son agentes de bloqueo β-adrenérgico.

#### 15 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Una realización de esta invención la constituyen los compuestos de fórmula:



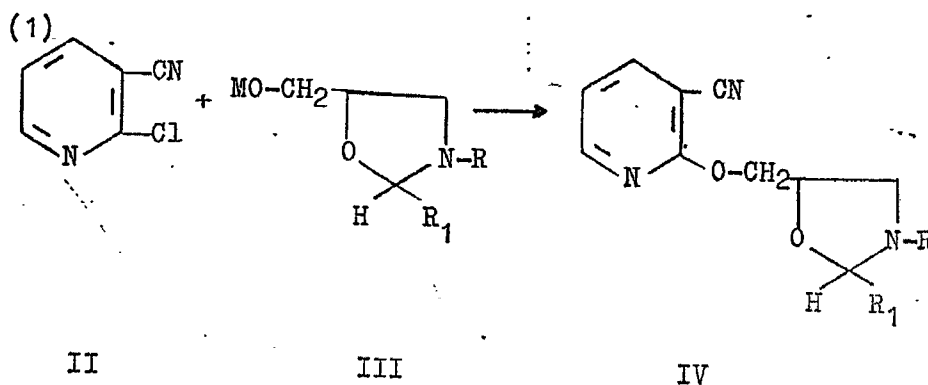
25 donde R es isopropilo o terc-butilo y sus sales farmacéuticamente aceptables. Una piridina sustituida preferida es la 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

1 Las piridinas sustituidas de esta invención incluyen  
todas las formas isoméricas ópticas, es decir, mezclas de enan-  
tiómeros, v.g. los racematos así como los enantiómeros indivi-  
duales. Estos enantiómeros individuales son comúnmente designa-  
5 dos, de acuerdo con la rotación óptica que efectúan, con los  
símbolos (+) y (-), (L) y (D), (l) y (d) o combinaciones de  
éstos. Los símbolos (S) y (R) significan respectivamente sinies-  
tro y recto y designan una configuración espacial absoluta del  
enantiómero.

10 Las piridinas de esta invención pueden ser preparadas  
por cualquier procedimiento conveniente.

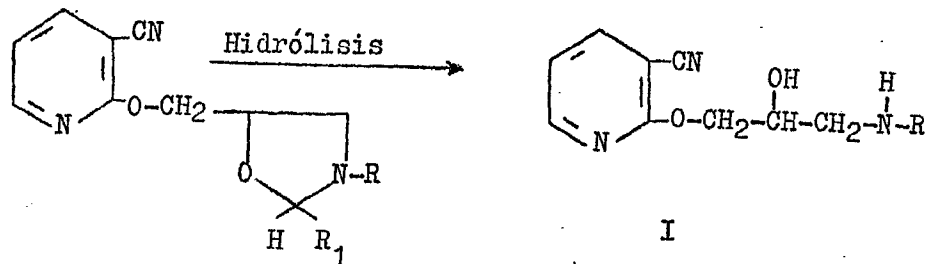
Uno de estos procedimientos implica la copulación de  
una 2-halo-3-cianopiridina con una oxazolidina sustituida ade-  
cuada e hidrólisis del producto de reacción obtenido. Este pro-  
cedimiento es ilustrado por la siguiente secuencia de reac-  
15 ciones:

Reacción A



1

(2)



5

donde R es terc-butilo o isopropilo; M es un metal alcalino, ya sea sodio o potasio; R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o el resto de

10

cualquier aldehído adecuado  $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ , v.g. arilaldehído, como

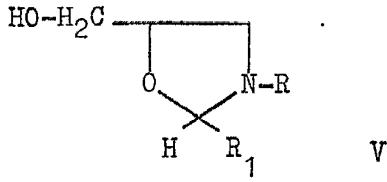
15

benzaldehído, naftaldehído y similares o un alcanal como acetaldehído, butiraldehído y similares. El procedimiento de preparación de oxazolidinas donde M es hidrógeno está descrito en la patente estadounidense nº 3.718.647 y nº 3.657.237 y hasta el grado necesario la descripción pertinente se incorpora aquí por referencia. La sal metálica alcalina de la oxazolidina se prepara de forma convencional por reacción de la hidroximetiloxazolidina correspondiente con una cantidad apropiada de base como hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido sódico y similares. Sin embargo, esta Reacción A también puede ser efectuada con formación in situ de la sal metálica alcalina de la oxazolidina de Fórmula III, por reacción de la oxazolidina

20

25

1



5

con la piridina de Fórmula II, en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino (v.g.  $K-O-C(CH_3)_3$ ), un hidróxido (v.g. NaOH) o hidruro sódico.

10

La reacción de copulación puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre unos  $0^\circ$  y unos  $100^\circ C$ . Se prefiere un intervalo de temperatura de unos 10 a unos  $50^\circ C$ . Generalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Puede utilizarse cualquier disolvente adecuado. Son ejemplos de disolventes útiles la dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, alcanoles  $C_1-C_6$  y similares. La hidrólisis se efectúa utilizando reactivos y técnicas convencionales en la hidrólisis ácida, por ejemplo tratamiento con una solución de cualquier ácido mineral fuerte como HCl o  $H_2SO_4$ .

15

20

La reacción de copulación se efectúa normalmente a la presión atmosférica. Si se desea pueden utilizarse presiones más altas.

25

Cuando se utiliza como reactivo la oxazolidina racémica (Fórmulas III o V) se obtiene el producto de Fórmula I como racemato. El racemato puede ser separado en sus enantiómeros individuales por técnicas de resolución convencionales.

Empleando un solo isómero óptico de la oxazolidina de

1           Fórmula IV o V en las reacciones anteriores, puede obtenerse  
directamente el producto de Fórmula I como enantiómero único.  
Así, si se emplea el isómero S de la oxazolidina, entonces el  
producto obtenido será el isómero S. Esto proporciona un méto-  
5           do conveniente de preparación directa de los isómeros indivi-  
duales de estas piridinas.

Los compuestos de esta invención también incluyen las  
sales farmacéuticamente aceptables de las nuevas piridinas. Es-  
tas sales son generalmente sales de las piridinas de Fórmula I  
10           y ácidos orgánicos o inorgánicos. Estas sales se preparan por  
tratamiento de la piridina con una cantidad apropiada de un  
ácido útil, generalmente en un disolvente adecuado. Son ejemplos  
de ácidos orgánicos útiles los ácidos carboxílicos como ácido  
maleico, ácido acético, ácido tartárico, ácido propiónico, áci-  
15           do fumárico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido pamoico,  
ácido oxálico y similares; los ácidos inorgánicos útiles son  
los ácidos halohídricos como HCl, HBr y HI; ácido sulfúrico,  
ácido fosfórico y similares. Los compuestos de esta invención  
ejercen una doble acción. Son (1) vasodilatadores con actividad  
20           anti-hipertensora de rápida iniciación y duración prolongada y  
tendencia reducida a producir taquicardia indeseable y (2) agen-  
tes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico. Esta actividad anti-hipertensora  
se cree que es el resultado de la vasodilatación periférica me-  
diante un mecanismo no relacionado directamente con el bloqueo  
25            $\beta$ -adrenérgico. Así, estas piridinas presentan (a.) ventajas -

1 sobre los vasodilatadores corrientes ya que el tratamiento va-  
sodilatador normalmente da lugar a una respuesta indeseable  
de taquicardia y (b) ventajas sobre los agentes de bloqueo  $\beta$ -adre-  
n $\acute{e}$ rgico corrientes ya que ejercen un efecto anti-hipertensor  
5 inmediato y sustancial.

Esta r $\acute{a}$ pida iniciaci $\acute{o}$ n de la actividad anti-hiperten-  
sora fu $\acute{e}$  determinada por la administraci $\acute{o}$ n (oral) de una piri-  
dina representativa de F $\acute{o}$ rmla I a ratas espont $\acute{a}$ neamente hi-  
pertensas (EH) inhibiendo el efecto sobre la presi $\acute{o}$ n sangui-  
10 nea. Una piridina sustituida representativa, el hidrocloreuro  
de (S)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina,  
reduce r $\acute{a}$ pidamente la presi $\acute{o}$ n sangu $\acute{i}$ nea de una rata EH.

La actividad de bloqueo  $\beta$ -adren $\acute{e}$ rgico de estas piri-  
dinas se determina midiendo la capacidad de una piridina repre-  
sentativa para bloquear los efectos estimulantes  $\beta$ -adren $\acute{e}$ rgi-  
cos inducidos por el isoproterenol, tales como un aumento del  
15 ritmo cardiaco, hipotensi $\acute{o}$ n y broncodilataci $\acute{o}$ n en animales.  
Se ha administrado intravenosamente una piridina representa-  
tiva, hidrocloreuro de (S)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopro-  
20 poxi)-3-cianopiridina, y se ha encontrado que se comporta como  
agente de bloqueo  $\beta$ -adren $\acute{e}$ rgico mediante este protocolo.

La capacidad de estas piridinas para reducir la pre-  
si $\acute{o}$ n sangu $\acute{i}$ nea en una rata EH, r $\acute{a}$ pidamente y durante un pe-  
riodo prolongado, indica que estas piridinas y sus sales son  
25  $\acute{u}$ tiles para el tratamiento de la hipertensi $\acute{o}$ n en seres hu-

1 manos. Análogamente, la actividad de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico  
observada en estas piridinas indica que son útiles en seres  
humanos como agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico.

5 Para uso como agentes anti-hipertensores y/o de blo-  
queo  $\beta$ -adrenérgico, los compuestos de esta invención pueden  
ser administrados por vía oral, por inhalación, mediante su-  
positorios o por vía parenteral, es decir, intravenosamente,  
intraperitonealmente, etc en cualquier forma de dosificación  
adecuada, Los compuestos pueden ser ofrecidos en una forma  
10 (1) para administración oral, por ejemplo como tabletas en  
combinación con otros ingredientes (diluyentes o vehículos)  
habitualmente utilizados, como talco, aceites vegetales, polio-  
les, alcohol bencílico, almidones, gelatina y similares - o di-  
sueitos, dispersados o emulsionados en un vehículo líquido ade-  
15 cuado - o en cápsulas o encapsulados en un material encapsu-  
lante adecuado; o (2) para administración parenteral, disuel-  
tos, dispersos o emulsionados en un vehículo o diluyente lí-  
quido adecuado o (3) en forma de aerosol o (4) como supositorio.  
La relación de ingrediente activo (compuesto de esta invención)  
20 a ingredientes de formulación varía de acuerdo con los requi-  
sitos de la forma de dosificación empleada.

La dosis de los compuestos puede variar entre unos  
0,01 mg y unos 50 mg por kg de peso corporal del animal y día.  
Se prefieren unas dosis diarias comprendidas aproximadamente  
25 entre 0,04 y 2,5 mg/kg, estando comprendidos entre 0,08 y

1 1,25 mg/kg aproximadamente los valores más preferidos. Se pre-  
fiere la administración por vía oral. Pueden administrarse do-  
sis diarias únicas o múltiples de acuerdo con la dosis unita-  
ria.

5 A continuación se incluyen ejemplos que ilustran los  
preparados farmacéuticos que contienen las piridinas de esta  
invención. Para fabricar estos preparados se utilizan proce-  
dimientos convencionales.

Preparado en tabletas

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
	maleato hidrógeno de 2-(3-isopropilami- no-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina	5,0
	fosfato cálcico	120,0
	lactosa	50,0
15	almidón	23,5
	estearato magnésico	1,5

Preparado en cápsulas

20	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
	(R)-2-(3-terc-butylamino-2-hidroxiopropo- xi)-3-cianopiridina	5,0
	estearato magnésico	2,0
	lactosa Farmacopea de Estados Unidos	19,3

25

1

Solución inyectable

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)- 3-cianopiridina	1
cloruro sódico	9
agua destilada, c.s.p. para	1,0 ml

5

Suspensión líquida

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (g/l)</u>
hidrocloruro de (S)-2-(3-isopropilamino- 2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina	5,0
Veegum H.V.	3,0
metilparaben	1,0
caolín	10,0
glicerina	250,0
agua, c.s.p. para	1 litro

15

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de una piridina representativa de Fórmula I. Todas las partes y porcentajes se dan en peso salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

20

Hidrocloruro de (S)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-  
3-cianopiridina

25

A 7 g (0,03 moles) de (S)-2-fenil-3-terc-butil-5-hidroxi-  
metiloxazolidina en 35 ml de N,N-dimetilformamida (DMF)  
se añaden 1,3 g (0,03 moles) de hidruro sódico (dispersión  
al 57 % en aceite mineral). Esta mezcla se calienta durante  
5 minutos a vapor y después se agita durante 15 minutos a

1 la temperatura ambiente. Entonces se añaden 4,1 g (0,03 moles)  
de 2-cloro-3-cianopiridina en 20 ml de DMF y la mezcla de reac-  
ción resultante se agita durante 4 horas a la temperatura  
ambiente. A continuación se agrega agua y se separa un aceite.  
5 Este aceite se extrae tres veces con 25 ml de cloroformo cada  
vez. Este extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódico  
y se concentra a presión reducida (20 mm) sobre vapor de agua  
para dar el producto, (S)-2-fenil-3-terc-butil-5-(3-ciano-2-  
piridiloximetil)oxazolidina, en forma de aceite. Este aceite  
10 se suspende entonces en 50 ml de HCl 1N, se calienta durante  
5 minutos sobre vapor de agua y después se agita durante 15  
minutos a la temperatura ambiente. La solución obtenida se ex-  
trae después dos veces con 25 ml de éter dietílico cada vez.  
La capa acuosa extraída se alcaliniza por adición de solución  
15 acuosa saturada de carbonato sódico. Esta solución acuosa se  
extrae después tres veces con 25 ml de acetato de etilo cada  
vez y la solución en acetato de etilo se seca sobre sulfato  
sódico. La solución seca en acetato de etilo se concentra des-  
pués a presión reducida (20 mm) sobre vapor de agua para formar  
20 un aceite. Este aceite se cromatografía sobre alúmina. Las  
fracciones cromatográficas se concentran para dar un aceite  
que se disuelve en éter dietílico. Se añade HCl etanólico  
(solución saturada) a esta solución etérea hasta que la sepa-  
ración de sólido es prácticamente completa. El semisólido se-  
25 parado se recristaliza en isopropanol/éter (éter agregado al

1 isopropanol hasta el punto de turbidez) para dar 1 g de hidrocloreto de (S)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina que funde a 161-163°C.

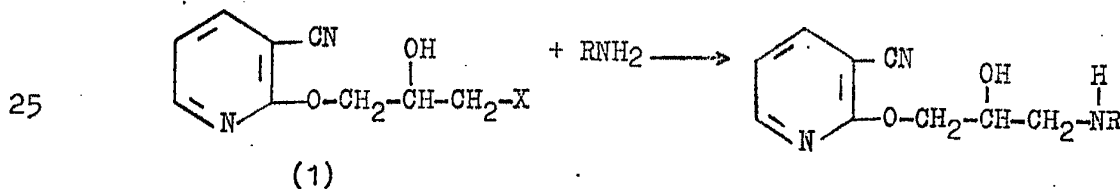
5 Aunque en el Ejemplo 1 se prepara el isómero S de la sal de piridina, el racemato se prepara empleando una oxazolidina racémica (S/R) como sustancia reaccionante; el isómero R se prepara empleando R-oxazolidina como sustancia reaccionante.

10 La amina libre se obtiene a partir de la sal del Ejemplo 1 por cualquier procedimiento convencional, por ejemplo tratando la sal con una base (v.g. NaOH) en solución y extrayendo la amina libre de la misma.

15 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, se prepara hidrocloreto de (S)-2-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina empleando la correspondiente N-isopropiloxazolidina en lugar de la N-terc-butiloxazolidina.

20 Otros procedimientos para la preparación de las piridinas de esta invención utilizan las reacciones descritas a continuación. En cada una de las ecuaciones ilustrativas, R representa los grupos terc-butilo e isopropilo.

Reacción B

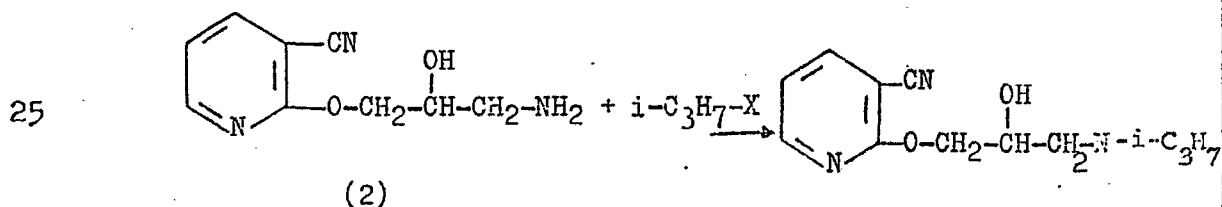


1        donde X está seleccionado entre halógeno, especialmente clo-  
 ro, bromo y yodo y un grupo aril- o alquil-sulfoniloxi tal  
 como alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)sulfoniloxi, metilsulfoniloxi, fenilsulfo-  
 niloxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilsulfoniloxi, p-metilfenilsulfonil-  
 5        oxi, naftilsulfoniloxi y similares. En el procedimiento pre-  
 ferido se utiliza una sustancia reaccionante donde X es haló-  
 geno, preferiblemente cloro o bromo.

10        La Reacción B se efectúa generalmente en presencia  
 de un agente de condensación básico, tal como un carbonato de  
 metal alcalino como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o bien la reacción puede  
 efectuarse en un exceso del reactivo RNH<sub>2</sub>. Las temperaturas  
 de reacción pueden variar. Un intervalo de temperatura con-  
 veniente está comprendido entre la temperatura ambiente y  
 alrededor de 100°C. La reacción se lleva a cabo conveniente-  
 15        mente a la presión atmosférica aunque puede utilizarse una  
 presión superior a la atmosférica.

20        El producto obtenido en la reacción B es generalmen-  
 te una mezcla racémica; puede ser separado en sus enantióme-  
 ros individuales por procedimientos convencionales de reso-  
 lución.

Reacción C



1

donde X es el definido anteriormente al describir la Reacción B.

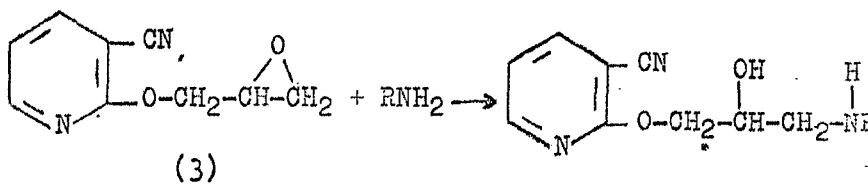
La Reacción C se efectúa en las mismas condiciones generales que la Reacción B antes descrita.

5

El producto obtenido en la Reacción C es normalmente una mezcla racémica que puede ser separada en sus enantiómeros individuales por técnicas de resolución conocidas.

Reacción D

10



15

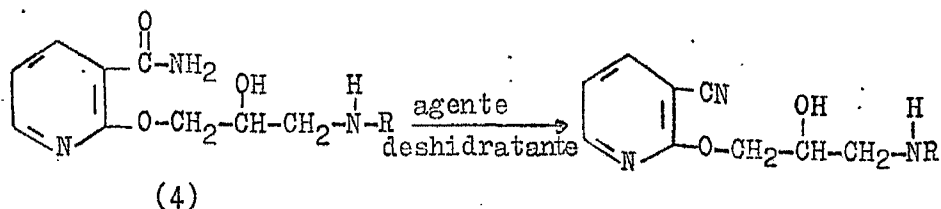
La Reacción D se lleva a cabo ventajosamente en un exceso del reactivo amínico (RNH<sub>2</sub>). Pueden utilizarse temperaturas hasta la de reflujo. Un intervalo de temperaturas de reacción especialmente útil es el comprendido entre la temperatura ambiente y unos 100°C. La reacción se lleva a cabo convenientemente a la presión atmosférica.

20

El producto de la Reacción D es normalmente una mezcla racémica que puede ser separada en sus enantiómeros utilizando métodos de resolución conocidos.

25

1

Reacción E

5

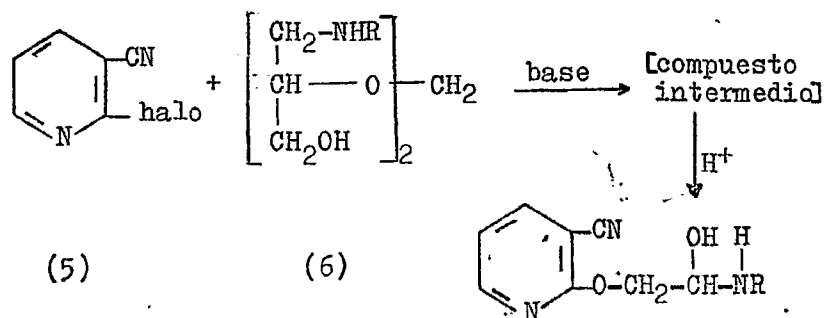
puede utilizarse cualquier agente deshidratante suave adecuado. Un agente de este tipo es el anhídrido trifluoracético en piridina y similares. Son satisfactorias las condiciones habituales de la reacción de deshidratación.

10

En la Reacción E, las características ópticas del producto generalmente son las del reactivo (4). Así, por ejemplo, el reactivo S (4) da lugar a la formación de un producto S.

Reacción F

15



20

donde halo es bromo, cloro o yodo.

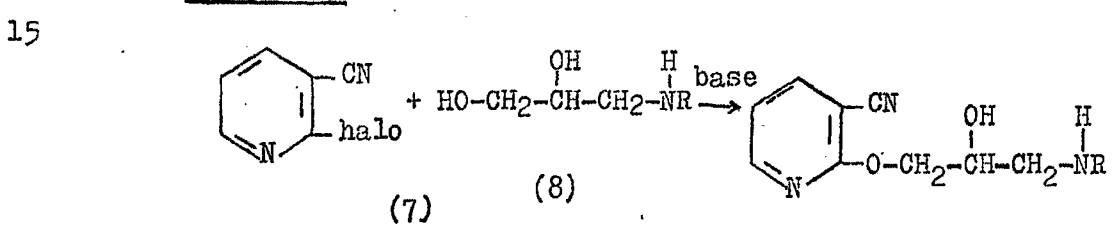
La Reacción F se lleva a cabo en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino, v.g. terc-butóxido potásico, metóxido sódico, un hidróxido, v.g. hidróxido sódico e hidróxido potásico o hidruro sódico y similares. La reacción se efectúa preferiblemente en solución. Puede uti

25

1            lizarse cualquier disolvente adecuado tal como los disol-  
 vientes apróticos, v.g. dimetilformamida, dimetilsulfóxido y  
 similares o los alcoholes inferiores, v.g. metanol, terc-bu-  
 5            tanol y similares. La reacción se efectúa convenientemente  
 a la temperatura ambiente, aunque pueden utilizarse tempera-  
 turas comprendidas entre unos 0°C y la temperatura de reflu-  
 jo del sistema. Generalmente la reacción se lleva a cabo a  
 la presión atmosférica aunque también pueden utilizarse pre-  
 siones superiores a la atmosférica.

10            La configuración del isómero óptico del producto fi-  
 nal en la Reacción F será la del reactivo (6), v.g. si en la  
 reacción (6) es una mezcla R,S, el producto será una mezcla  
 R,S.

Reacción G



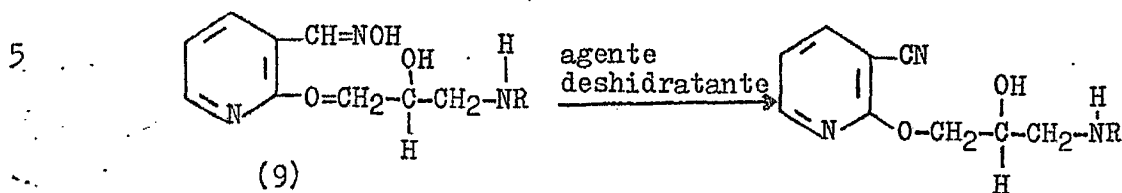
donde halo es cloro, bromo o yodo.

20            La reacción G se lleva a cabo en presencia de una ba-  
 se fuerte como la descrita para la Reacción F anterior. La  
 presión, la temperatura y los parámetros de la reacción en  
 solución son generalmente los mismos descritos para la Reac-  
 ción F.

25            La configuración del isómero óptico del reactivo (8)

1. pasa generalmente al producto. Así, por ejemplo, un reactivo (8) R dará un producto R.

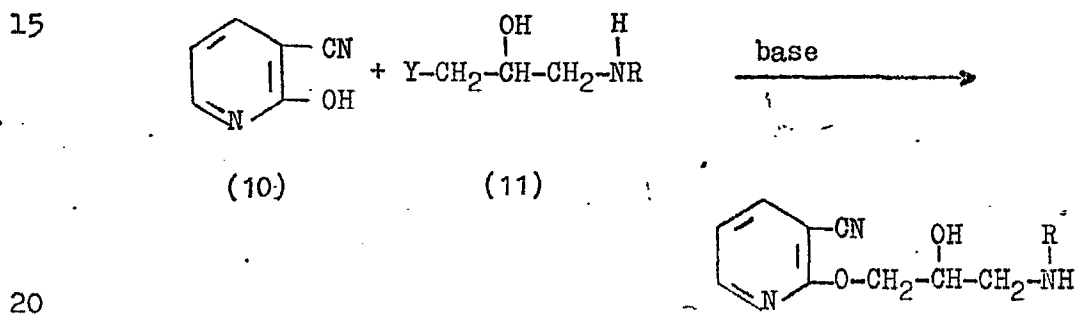
Reacción H



Puede utilizarse cualquier agente deshidratante suave adecuado como anhídrido acético y similares. Se emplean las condiciones convencionales en la reacción de deshidratación.

10 El producto de la Reacción H presenta las mismas características ópticas que el reactivo (9).

Reacción I

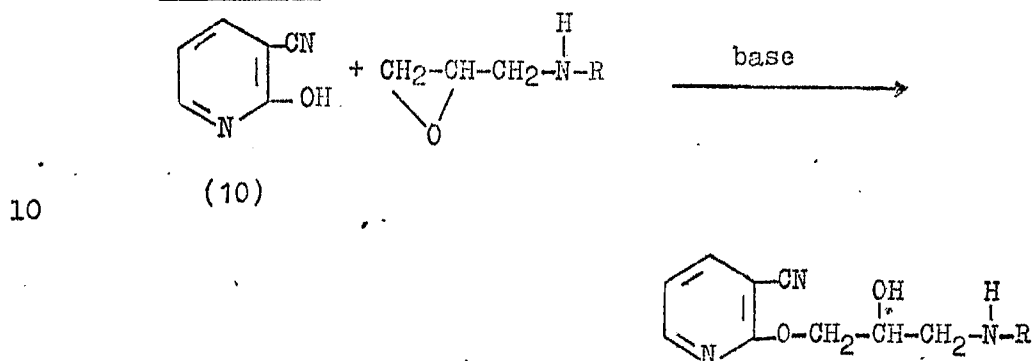


25 donde Y es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, un grupo alquil- o aril-sulfoniloxi como fenilsulfoniloxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilsulfoniloxi, p-metilfenilsulfoniloxi, nafsulfoniloxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)sulfoniloxi, metilsulfoniloxi, decilsulfoniloxi y similares. La Reacción I se lleva a

1           cabo en presencia de una base fuerte, en un disolvente y uti-  
 2           lizando temperaturas y presiones de reacción como las descri-  
 3           tas para la Reacción F anterior.

4           La configuración del isómero óptico del reactivo (11)  
 5           es generalmente trasladada al producto.

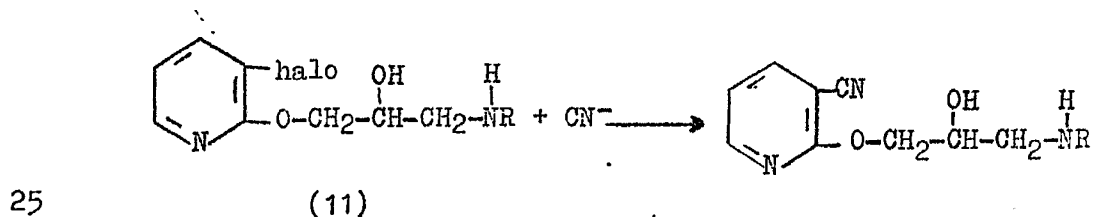
6           Reacción J



15           La base, el disolvente y las presiones y temperaturas de reac-  
 16           ción utilizados para la Reacción J son generalmente los descri-  
 17           tos en la Reacción F anterior.

18           El producto de la Reacción J normalmente será una mez-  
 19           cla racémica que, si se desea, puede ser resuelta empleando  
 20           las técnicas de resolución convencionales.

21           Reacción K

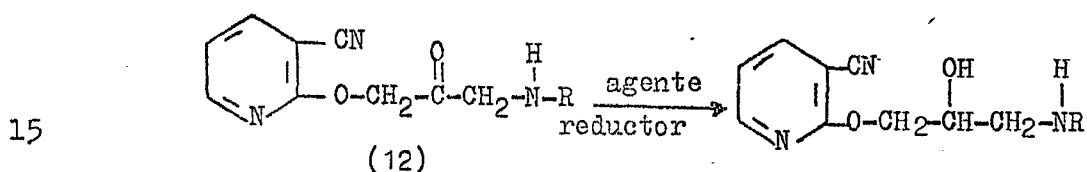


1            donde halo es bromo, cloro o yodo.

          Pueden utilizarse diversos reactivos para proporcio-  
nar el radical  $CN^{\cdot}$ . Un ejemplo de estos reactivos es el  $CuCN$   
en dimetilformamida. La Reacción K puede llevarse a cabo en  
5            cualquier disolvente convencional como dimetilformamida,  
quinoleína, xileno y similares. Se utilizan convenientemente  
unas temperaturas comprendidas entre  $100^{\circ}C$  y la temperatura  
de reflujo. La presión atmosférica es generalmente adecuada  
para efectuar la reacción.

10            El producto de la Reacción K presentará las caracte-  
rísticas isoméricas del reactivo (11).

Reacción L



          El agente reductor empleado en la Reacción L puede  
ser un agente reductor químico como  $NaBH_4$ , un alcóxido de  
aluminio y similares o un agente reductor microbiano como  
20            reductasa bacteriana, v.g. E. coli, una reductasa de actinomi-  
cetales, v.g. S. coelicolor o una reductasa fúngica, v.g.  
C. lunata. La reducción química generalmente se realiza en  
un disolvente tal como un disolvente aprótico, v.g. dimetil-  
formamida, hexametilfosforamida y similares o un alcohol in-  
25            ferior, v.g. metanol, isopropanol y similares. Pueden em-

1 plearse condiciones convencionales de temperatura y presión  
en la reacción.

5 La reducción microbiana se realiza preparando un cultivo del organismo seleccionado y después sometiendo la sustancia reaccionante (12), generalmente en forma de una sal, a la acción del cultivo en condiciones adecuadas y finalmente recuperando el producto deseado por medios convencionales.

El producto de la Reacción L es generalmente una mezcla racémica.

10 A continuación se dan ejemplos representativos de los procedimientos antes descritos como Reacciones B a L.

#### EJEMPLO 2

15 Se añaden 10 ml de terc-butilamina a la 2-(3-bromo-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a reflujo y el exceso de terc-butilamina se separa a presión reducida (25 mm). El residuo resultante se disuelve en éter, se filtra y se agrega ácido clorhídrico etanólico hasta que la precipitación es completa. El hidrocloreto resultante de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina se purifica por recristalización.

#### EJEMPLO 3

25 A 3,0 g (0,015 moles) de 2-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina y 1,2 g (0,01 moles) de bromuro de isopropilo en 50 ml de etanol se añaden 2,5 g (0,02 moles) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 5

1 días a la temperatura ambiente. Después de filtrar, la solu-  
ción se concentra a presión reducida (25 mm) a 50°C. El re-  
siduo se cromatografía sobre alúmina neutra para dar 2-(3-  
isopropilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina.

5 EJEMPLO 4

A 1,8 g (0,01 moles) de 2-(2,3-epoxipropoxi)-3-ciano-  
piridina se añaden 10 ml de terc-butilamina. La mezcla de  
reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. El exceso de  
terc-butilamina se separa a presión reducida (25 mm) a 50°C.  
10 El residuo se disuelve en éter y se añade ácido clorhídrico  
etanólico hasta que la precipitación es completa. El hidro-  
cloruro resultante de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-  
3-cianopiridina se purifica por recristalización.

EJEMPLO 5

15 A una solución de 1,2 g (0,006 moles) de anhídrido  
trifluoracético en 10 ml de piridina se añaden 0,4 g (0,0015  
moles) de 3-carbamoil-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)  
piridina. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas  
a reflujo y después se concentra a presión reducida (25 mm)  
20 a 50°C. El residuo se suspende en 10 ml de solución acuosa  
saturada de carbonato sódico y se agita durante 17 horas a la  
temperatura ambiente. La suspensión básica se extrae con clo-  
roformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódico  
y se concentra a presión reducida (25 mm) a 50°C. El resi-  
25 duo se cromatografía sobre alúmina neutra para dar 2-(3-terc-

1 butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina.

EJEMPLO 6

5 Se enfría a 0°C una solución de 1,4 g (0,01 moles) de 2-cloro-3-cianopiridina y 1,5 g (0,005 moles) de 2,2'-metilen-bis-3-terc-butilamino-1,2-propanodiol en 15 ml de dimetilformamida. A la solución se añaden 0,21 g (0,005 moles) de hidruro sódico (al 56,8 % de NaH). Se agita a 0-5°C hasta que el ensayo con papel de fenolftaleína indica la ausencia de base fuerte. Se añade una segunda porción de hidruro sódico (0,21 g, 0,005 moles de NaH al 56,8 %). Al cabo de una hora, se añaden 30 ml de ácido clorhídrico 4N y la mezcla se extrae con éter. La capa acuosa se calienta a reflujo, se enfría, se lleva a pH 9 con hidróxido amónico concentrado y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca y concentra para dar 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina.

EJEMPLO 7

20 A una solución de 1,47 g (0,01 moles) de 3-terc-butilamino-1,2-dihidroxiopropano en 10 ml de dimetilformamida se añaden 0,42 g (0,01 moles) de hidruro sódico (al 56,8 % de NaH). Después de agitar durante media hora a la temperatura ambiente, la solución se enfría a 0°C y se añaden 1,4 g (0,01 moles) de 2-cloro-3-cianopiridina en 5 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 2 horas a 0°C, se deja que la solución se caliente a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se añaden 50 ml de

1 agua y la mezcla se extrae con cloroformo. El extracto cloro-  
fórmico se seca sobre sulfato sódico y se concentra a pre-  
sión reducida (25 mm) a 40°C para dar 2-(3-terc-butilamino-  
2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina.

5 EJEMPLO 8

A 10 ml de anhídrido acético se añaden 2,7 g (0,01  
moles) de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-hidroxi-  
iminometilpiridina. La mezcla de reacción se calienta lenta-  
mente a reflujo y se mantiene a reflujo durante una hora. Des-  
pués de enfriar, la mezcla se vierte en 50 ml de agua y se  
10 agita hasta que se ha descompuesto el exceso de anhídrido acé-  
tico. La mezcla se extrae con cloroformo y se lava con agua  
y solución acuosa de bicarbonato sódico. El extracto orgánico  
se seca y concentra. El residuo se disuelve en 25 ml de etanol  
15 y se añaden 25 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al  
10 %. La solución se agita a la temperatura ambiente duran-  
te 17 horas. Después de concentrar a 25 ml bajo presión redu-  
cida (25 mm) a 50°C, se añaden 50 ml de agua y la mezcla se  
extrae con cloroformo. El extracto orgánico se seca y concen-  
20 tra para dar 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-ciano-  
piridina.

EJEMPLO 9

Una solución de 3-terc-butilamino-2,3-dihidroxi-pro-  
pano en piridina se trata con cloruro de p-toluensulfonilo a  
25 0°C. Después de agitar durante media hora, se deja que la so-

1        lución se caliente a la temperatura ambiente y se vierte en  
agua. La solución se trata con carbonato potásico y se extrae  
con cloroformo. El extracto clorofórmico se concentra a vacío  
a 50°C para dar 1-toluensulfoniloxi-3-terc-butilamino-2-pro-  
5        panol.

A 3-ciano-2-hidroxi piridina en dimetilformamida se aña-  
de hidruro sódico. Después de agitar a la temperatura ambiente  
durante media hora, se añade 1-toluensulfoniloxi-3-terc-butil-  
amino-2-propanol. Se continúa agitando durante 3 horas, se aña-  
10        de agua y la mezcla se extrae con cloroformo. Por concentración  
del extracto clorofórmico se obtiene 2-(3-terc-butilamino-2-hi-  
droxi propoxi)-3-cianopiridina.

#### EJEMPLO 10

A una solución de 3-ciano-2-hidroxi piridina en dimetil-  
15        formamida se añade hidruro sódico. Después de agitar durante  
media hora a la temperatura ambiente, se añade gota a gota a  
0°C 1,2-epoxi-3-terc-butilaminopropano en dimetilformamida. La  
solución se deja calentar a la temperatura ambiente y se conti-  
núa agitando durante 4 horas. Se agrega agua y la mezcla se ex-  
20        trae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sul-  
fato sódico y se concentra para dar 2-(3-terc-butilamino-2-hi-  
droxi propoxi)-3-cianopiridina.

#### EJEMPLO 11

A una solución de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxi propo-  
25        xi)-3-bromopiridina en dimetilformamida se añade cianuro cupro-

1 so. La solución se calienta durante 10 horas a reflujo y se  
concentra a sequedad a vacío. El residuo se tritura con etanol  
y se filtra. La solución etanólica se concentra a vacío para  
dar 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopropoxi)-3-cianopiridina.

5 EJEMPLO 12

A una solución de 3-(3-terc-butilamino-2-oxopropoxi)-  
3-cianopiridina en etanol se añade borohidruro sódico. Des-  
pués de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, se  
agrega agua. Después de concentrar hasta la mitad del volumen,  
10 a vacío, la mezcla se extrae con cloroformo. Por concentra-  
ción del extracto clorofórmico se obtiene 2-(3-terc-butilami-  
no-2-hidroxiopropoxi)-3-cianopiridina.

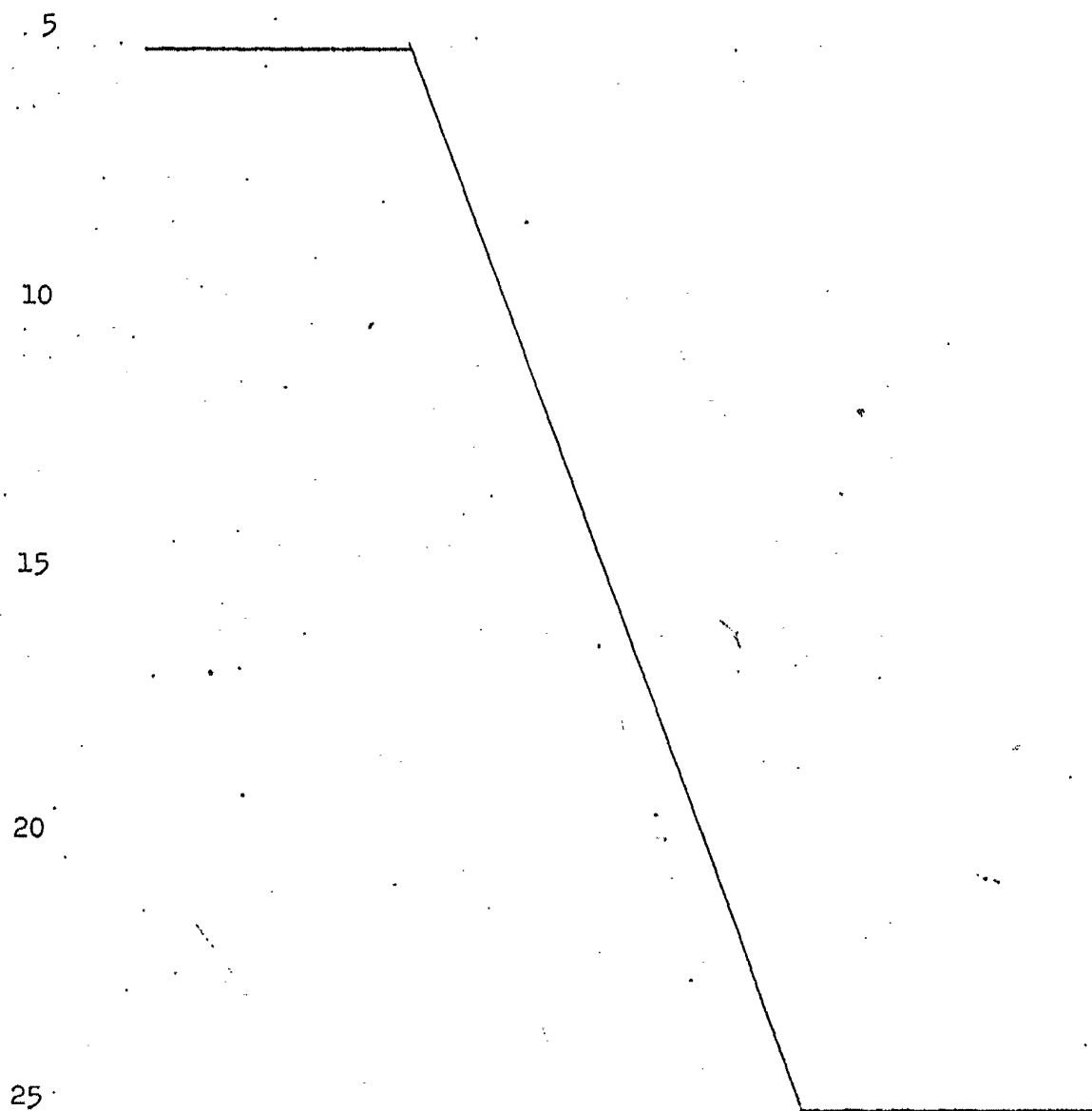
Las cianopiridinas donde R es isopropilo se preparan  
empleando los reactivos isopropílicos correspondientes en lu-  
15 gar de los reactivos terc-butílicos en los procedimientos de  
los Ejemplos 2 a 12.

Las sales obtenidas en los Ejemplos 2 y 4 pueden ser  
convertidas en las bases libres por neutralización convencio-  
nal, si se desea. Asimismo, los productos básicos libres obte-  
20 nidos en los otros ejemplos pueden ser convertidos en las sales  
de ácido por tratamiento con cualquier ácido adecuado como se  
ha descrito antes.

Cuando el producto obtenido es un racemato R,S, puede  
ser separado en sus enantiómeros individuales empleando pro-  
25 cedimientos de resolución convencionales. En algunos casos,

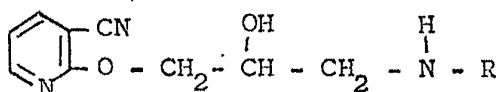
1 el enantiómero R o S puede ser preparado directamente utilizando el isómero R o S apropiado de la sustancia reaccionante.

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



1 REIVINDICACIONES

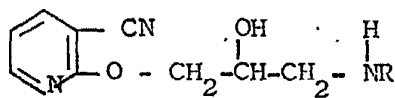
1.- Un procedimiento para la preparacion de nuevos derivados de 3-cianopiridinas de fórmula:



(I)

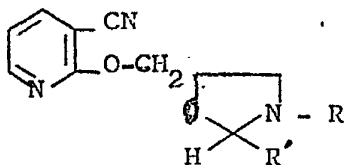
donde R es isopropilo o terc-butilo y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyo procedimiento consiste en:

10 a) hidrolizar un compuesto de fórmula:



(I)

15 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula:



donde R es isopropilo o terc-butilo y R<sub>1</sub> es hidrógeno o un resto aldehído.

25 b) si se desea, preparar las citadas sales de (I) por tratamiento del producto obtenido en la etapa anterior con un ácido farmacéuticamente aceptable, utilizando las porciones de

1 reactivos que sean adecuadas.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto (I) es el isómero R.

5 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto es el isómero S.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R es terc-butilo.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la sal de ácido es el hidrocioruro.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es terc-butilo.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, donde los compuestos de fórmulas I y II son los isómeros S.

15 8.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 3-CIANO PIRIDINAS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Diciembre de 1975

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25