



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	21	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	22	

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑮ PAIS
⑰ NUMERO		
2444/73	20.2.73	SUIZA
193/74	23.1.74	FINLANDESA

⑯ FECHA DE PUBLICIDAD	⑰ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑱ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	423.362

⑲ TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-PIRAZINILOXI-2-HIDROXI-3-AMINOPROPANO.

⑳ SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza..

㉑ INVENTOR (ES)

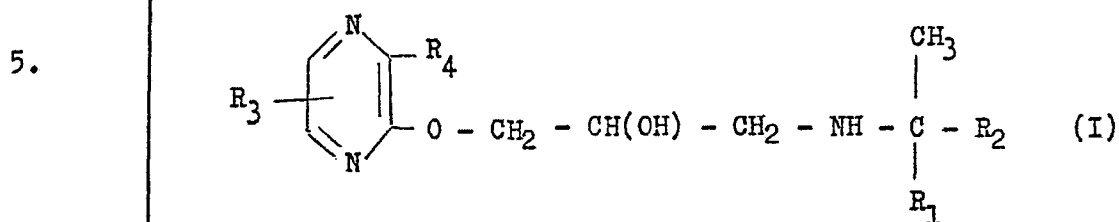
Dr. Jörg Frei., Dr. Knut A. Jaeggi., Dr. Franz Ostermayer.,
Dr. Herbert Schröter

㉒ TITULAR (ES)

㉓ REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de actividad beta-receptora del 1-piraziniloxi-2-hidroxi-3-aminopropano de fórmula:



10. donde R₁ significa hidrógeno o metilo, R₂ significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, fenilalquilo con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo, en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, trifluormetilo o halógeno, cianoalquilo inferior o carboxialquilo inferior,
15. en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o carboxialquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, esterificado por un cicloalcanol con 3 a 7 miembros de anillo, o por un alcanol inferior o por un fenilalcanol inferior, en cada caso
20. con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, sustituido en caso dado por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, o carbamoilalquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, en caso dado sustituido en el átomo de nitrógeno por uno
25. o dos restos de alquilo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o por alquilenol inferior con 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, o por oxaalquilenol inferior o tialquilenol inferior, en cada caso con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena alquilenol inferior o por azaalquilenol inferior con 2 - 6 átomos
- 30.

- de carbono en la cadena alquileo inferior, R_3 significa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alqueno inferior, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alquilo inferior-sulfonilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, alcanilo inferior-amino, o fenil-alcanilo inferior-amino, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, o alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, o alcoxi inferior-carbonil-amino, con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, alcanilo inferior-amino-alquilo inferior, alcanilo inferior-amino-alquileo inferior o fenilalcanilo inferior-amino-alquilo inferior o fenilalcanilo inferior-amino-alquileo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior o alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, alcoxi inferior-carbonil-amino-alquilo inferior o alcoxi inferior-carbonil-amino-alquileo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores y R_4 significa alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquiltio inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- hidróxi-alquileo inferior-amino o hidroxí-alquileo inferior-amino, en cada caso con 4-8 miembros de anillo y 3-7 átomos de carbono en la cadena alquileo, oxaalquileo inferior-amino o tialquileo inferior-amino en cada caso con 4-5 átomos de carbono en la cadena alquileo, azaalquileo inferior-amino con 2-6 átomos de carbono en la cadena alquileo o feniltio, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, así como sus sales.
- 5.
10. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. El efecto principal consiste en un bloqueo de los β -receptores adrenergicos, tal y como se puede demostrar por ejemplo, como efecto inhibidor con relación a los efectos de los conocidos estimulantes de los β -receptores en distintos órganos: Inhibición de la taquicardia de isoproterenol en el corazón de la cobaya aislado y en la relajación de isoproterenol en la tráquea de la cobaya aislada en concentraciones de 0,001 a 3 $\mu\text{g}/\text{cc}$, inhibición de la taquicardia y vasodilatación de isoproterenol en el
- 15.
20. gato narcotizado en administración intravenosa de 0,01 a 30 mg/kg i.v. Los compuestos mencionados pertenecen bien a la clase de los bloqueadores de los β -receptores no cardiosselectivos, es decir, estos bloquean los β -receptores en los vasos o bien en la tráquea en dosis similares o hasta inferiores o bien concentraciones, como los β -receptores en el corazón, o bien pertenecen a la clase de los así llamados bloqueadores de los β -receptores cardiosselectivos, es decir, estos bloquean los β -receptores del corazón ya en un margen de concentración o bien de dosificación, que aún no produce ningún bloqueo de los β -receptores
- 25.
- 30.

en los vasos o bien en la traquea. Como propiedad adicional tienen una parte de estos compuestos una, así llamada "intrinsic sympathomimetic activity (ISA)", es decir, estos compuestos producen, además del β -bloqueo (= efecto principal) una β -estimulación parcial.

5.

Los bloqueadores de los β -receptores se pueden emplear, por ejemplo, para la terapia de Angina pectoris, hipertonia y arritmias cardiacas. Los preparados cardioselectivos tienen en comparación con los no cardioselectivos la ventaja de que en las dosis que son necesarias para un bloqueo de los β -receptores del corazón, aún no es de esperar ningún bloqueo de los β -receptores de otros órganos. El riesgo de iniciar efectos secundarios indeseados, tal como por ejemplo, un broncoespasmo, es por lo tanto reducido en grado máximo. Contrario a los preparados bloqueadores cardioselectivos los preparados no cardioselectivos o bien bloquean los β -receptores aproximadamente por igual en todos los órganos o preferentemente en determinados órganos (tal como, por ejemplo, en los vasos).

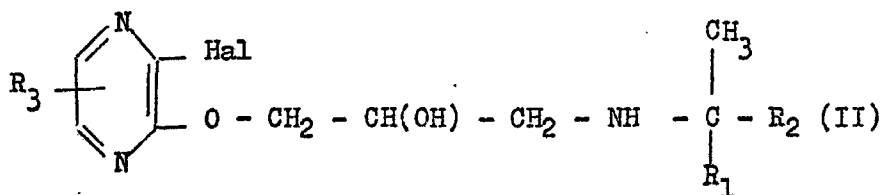
10.

15.

20.

Según el procedimiento de la presente invención se obtiene un compuesto de fórmula I si un compuesto de fórmula:

25.



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado de arriba y Hal significa halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

30.



- donde R_4 tiene el significado de arriba, convenientemente se efectúa la reacción en un disolvente, tal como metanol. Preferentemente se efectúa el procedimiento de la presente invención en presencia de un agente de condensación básico.
5. Tales son, por ejemplo, bases de nitrógeno, hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos y alcoholatos alcalinos, tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico, metilato potásico, etilato sódico o etilato potásico.
10. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas,
15. en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en sí conocida, en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte,
20. las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo:
25. los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, los ácidos nítricos, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, fumárico o pirúvico;
- 30.

5. los ácidos fenilacético, benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, el ácido sulfanílico o ciclohexilaminsulfónico.

10. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos y percloratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando estas y liberando las bases de nuevo de las sales. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma de sus sales y en forma libre se entenderán en lo anterior y a continuación, según sentido y finalidad, en caso dado bajo
15. los compuestos libres también las sales correspondientes.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).

20. Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo,
25. por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador
30. de sales con el compuesto racémico y separación de las sales

5. obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos por actuación de medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-
o-toluiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico, ácido glutámico, ácido asparagínico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodos.
10. Convenientemente se emplea para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados.
15. Los productos de partida se obtienen según métodos en si ya conocidos.
- Los productos de partida se pueden presentar también como antípodos ópticos, o como una sal.
20. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con un material excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral.
25. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos compuestos que no reaccionen con los nuevos productos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados
- 30.

5. farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener, además, otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados, que también se pueden emplear en la medicina veterinaria, se obtienen según los métodos usuales.

La dosis diaria asciende a unos 40 - 150 mg en el caso de un animal de sangre caliente de unos 75 kg de peso corporal.

15. Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

20. 7,5 g de 3-cloro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-pirazina y 3,2 g de metilato sódico se hierven en 150 cc de metanol durante 10 horas bajo reflujo. A continuación se evapora la mezcla de reacción en vacío a la trompa de agua. El residuo se reparte entre ácido clorhídrico 2-n y éter. La fase acuosa, ácida, se pone alcalina con lejía sódica concentrada y se agita con éter. Los extractos etéricos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene así la base en bruto de la que, con ácido clorhídrico etérico en metanol, se obtiene el hidrocloreuro de 3-metoxi-2(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-pirazina del p.f. 152 - 153°.
- 25.
- 30.

Rendimiento: 67 % de la teoría.

Ejemplo 2

5. En forma análoga como descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 7,5 g (1,03 moles) de 3-cloro-2-(3'-isopropil-amino-2'-hidroxi-propiloxi)-pirazina, 2,8 g de (0,045 moles) etilmercaptano y 2,4 g (0,045 moles) de metilato sódico en 150 cc de metanol después refluir durante 30 horas la base en bruto y de esta con 1,74 g de ácido fumárico el fumarato de 3-etiltio-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propiloxi)-pirazina, p.f. 158 - 160°, cristalizado en metanol-éter.

10.

Rendimiento: 63 % de la teoría.

Ejemplo 3

15. 13,0 g de 3-cloro-2-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-1-propiloxi)-pirazina, 3,6 g de metilmercaptano y 4,05 g de metilato sódico en 850 cc de metanol se hierven durante 30 horas bajo reflujo. Después de elaborar según el ejemplo 1 se obtienen 11,9 g de la base en bruto y de ésta, con la cantidad de ácido fumárico calculada, el fumarato de la 3-metiltio-2-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-1-propiloxi)-pirazina (2:1) que se recristaliza en isopropanol: P.f. 184 - 185°.

20.

Rendimiento: 64 % de la teoría.

Ejemplo 4

25. 13,0 g de 3-cloro-2-(3-terc.butilamino-2-hidroxi-1-propiloxi)-pirazina, 4,65 g de etilmercaptano y 4,05 g de metilato sódico en 250 cc de metanol se hierven durante 30 horas bajo reflujo. Después de elaborar se obtienen 14,0 g de la base en bruto y de ésta con ácido clorhídrico etérico el hidrocioruro de la 3-etiltio-2-(3-terc.butila-mino-2-hidroxi-1-propiloxi)-pirazina que se recristaliza

30.

en metanol-éter. P.f. 147 - 148°.

Rendimiento: 74 % de la teoría.

Ejemplo 5

5. 9,8 g (0,04 moles) de 3-cloro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propiloxi)-pirazina se calientan con 12,1 g (0,12 moles) de 4-hidroxipiperidina durante 1 hora a 130°. Después de enfriar se recoge la mezcla de reacción en cloroformo-éter 1:3 y se lava con lejía sódica 2-n y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene la 3-(4'-hidroxi-1'-piperidil)-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propiloxi)-piperazina, p.f. 88 - 91° en éter-pentano. Rendimiento 62 % de la teoría. El ciclamato preparado de ésta con ácido ciclohexilaminosulfónico cristaliza en acetona; p.f. 90 - 92°.
- 10.

15. Ejemplo 6

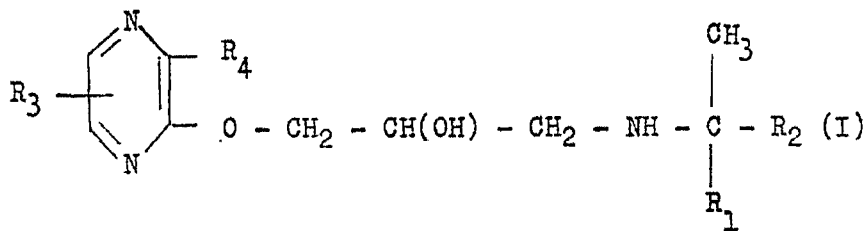
- En forma análoga como descrito en el ejemplo 5 se obtiene de 9,8 g (0,04 moles) de 3-cloro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propiloxi)-pirazina y 12,0 g (0,12 moles) de N-metilpiperazina la 3-(4-metil-1-piperazinil)-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propiloxi)-pirazina, p.f. 62 - 64° en éter de petróleo. Rendimiento: 76% de la teoría. El fumarato obtenido de ésta con ácido fumárico cristaliza en metanol, p.f. 200 - 201°.
- 20.

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1-piraziniloxi-2-hidroxi-3-aminopropano de actividad beta-receptora de fórmula:

5.



10.

R₁ significa hidrógeno o metilo, R₂ significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, fenilalquilo con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo, en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, trifluormetilo

15.

o halógeno, cianoalquilo inferior o carboxialquilo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o carboxialquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, esterificado

20.

por un cicloalcanol con 3 a 7 miembros de anillo, o por un alcanol inferior o por un fenilalcanol inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, sustituido en caso dado por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de

25.

carbono, o carbamoilalquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, en caso dado sustituido en el átomo de nitrógeno por uno o dos restos de alquilo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o por alquileno inferior con 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, o por oxaalquileno inferior o tialquileno

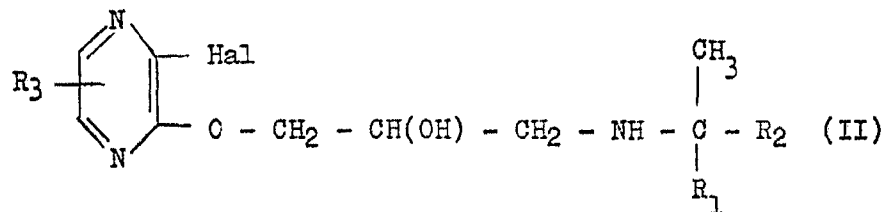
30.

- inferior, en cada caso con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena alquileo inferior o por azaalquileo inferior con 2 - 6 átomos de carbono en la cadena alquileo inferior, R_3 significa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alqueno inferior, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alquilo inferior-sulfonilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, alcancilo inferior-amino, o fenilalcancilo inferior-amino, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, o alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, o alcoxi inferior-carbonil-amino, con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, alcancilo inferior-amino-alquilo inferior, alcancilo inferior-amino-alquileo inferior o fenilalcancilo inferior-amino-alquilo inferior o fenilalcancilo inferior-amino-alquileo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior o alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, alcoxi inferior-carbonil-amino-alquilo inferior o alcoxi inferior-carbonil-amino-alquileo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores y R_4 significa alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquiltio inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alqui-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

Handwritten mark

5. lo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, hidróxi-alquileo inferior-amino o hidróxi-alquileo inferior-amino, en cada caso con 4-8 miembros de anillo y 3-7 átomos de carbono en la cadena alquileo, oxaalquileo inferior-amino o tialquileo inferior-amino en cada caso con 4-5 átomos de carbono en la cadena alquileo, azaalquileo inferior-amino con 2-6 átomos de carbono en la cadena alquileo o feniltio, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, así como sus sales, caracterizado porque un compuesto de fórmula:
- 10.

15.



20.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado y Hal significa halógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



25.

o una sal del mismo, donde R_4 tiene el significado de arriba, y un compuesto de fórmula I obtenido se aísla en forma de mezcla de isómeros, como racemato o antipodas ópticos o como sales.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente.

30.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplea un agente de condensación alcalino.

5. 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-piraziniloxi-2-hidroxi-3-aminopropano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

- 9 MAYO 1977

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.-

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

p. Firmado: L. Gaita Fernández

