



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2444/73	20 de febrero de 1973	SUIZA
193/74	23 de enero de 1974	FINLANDIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL 2-HIDROXI-3-AMINO-PROPANO DE ACTIVIDAD BETA-RECEPTORA.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

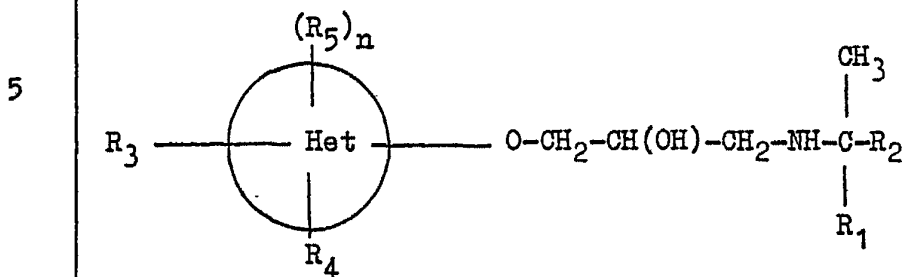
Dr. Jörg Frei, Dr. Knut A. Jaeggi, Dr. Franz Ostemayer y Dr. Herbert Schröter.

73 TITULAR (ES)

74 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 2-hidroxi-3-aminopropano de fórmula



10 donde Het significa piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo; 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

15 con hasta 7 átomos de carbono, trifluormetilo o halógeno, ciano alquilo inferior o carboxialquilo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, ó carboxialquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, esterificado por un cicloalcanol con 3 a 7 miembros de anillo, ó por un alcanol inferior ó por un fenilalcanol

20 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 carbono, ó carbamoilalquilo inferior con hasta 7 átomos

25 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, ó por alquileno inferior con 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, ó por oxaalquileno inferior ó tiaalquileno inferior, en cada

30 caso con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena alquileno infe

rior ó por azaalquileno inferior con 2 - 6 átomos de carbono en la cadena alquileno 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, 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-carbonyl-amino, con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, alcanilo inferior-amino-alquilo inferior, alcanilo inferior-amino-alquileno inferior o fenilalcanilo inferior-amino-alquilo inferior o fenilalcanilo inferior-amino-alquileno 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-carbonylamino-alquilo inferior o alcoxi inferior-carbonylamino-alquileno inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, y R_4 significa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquiltio inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquilo inferior-sulfonilo

ó alcoxi inferior-carbonilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, hidroxilo, alquilenol inferior-amino o hidroxialquilenol inferior-amino, en cada caso con 4 - 8 miembros de anillo y 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, oxalquilenol inferior-amino ó tialquilenol inferior-amino, en cada caso con 4 - 5 átomos de carbono en la cadena de alquilenol, azaalquilenol inferior-amino con 2 - 6 átomos de carbono en la cadena alquilenol, fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenol inferior, alcoxi inferior-metilo, alcoxi inferior ó alquilenoloxi inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó feniltio, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior ó alcoxi inferior con hasta 7 átomos de carbono, alcanol inferior-amino ó fenil-alcanol 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, alquilenol inferior, alcoxi inferior, alquilenoloxi inferior o alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxi inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, y R_5 significa alcanol inferior-amino, ó fenil-alcanol inferior-amino en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alcanol inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenol inferior, alcoxi inferior, alquilenoloxi inferior ó alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxi inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, y n tiene los valores 1, 2 ó 3, bajo la condición de que cuando R_3 y R_4 significan hidrógeno, R_5 y n tienen los significados indicados en el ca

so de que Het signifique piridilo, ó que, cuando R₅ significa hidrógeno, R₃ y R₄ tienen el significado indicado cuando Het significa pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, donde como mínimo uno de los restos R₃ y R₄ significan exclusivamente alcanilo inferior-amino ó fenilalcanilo inferior-amino en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alcano inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior ó alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxi inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, así como sus N-óxidos y sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. El efecto principal de las piridinas, pirazinas y pirimidinas sustituidas consiste en un bloqueo de los β -receptores adrenérgicos, 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 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 -re-

ceptores cardioselectivos, 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 en los vasos o bien en la tráquea. 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.

Los bloqueadores de los β -receptores se pueden emplear, por ejemplo, para la terapia de Angina pectoris, hipertensión y arritmias cardíacas. 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).

Los estimuladores de los β -receptores pueden emplearse como cardiotónicos para el tratamiento de la insuficiencia miocárdica (solos o en combinación con otros preparados, tales como, por ejemplo, glicósidos cardíacos).

En comparación con los estimuladores de los β -receptores conocidos muestran estos compuestos las siguientes ventajas:

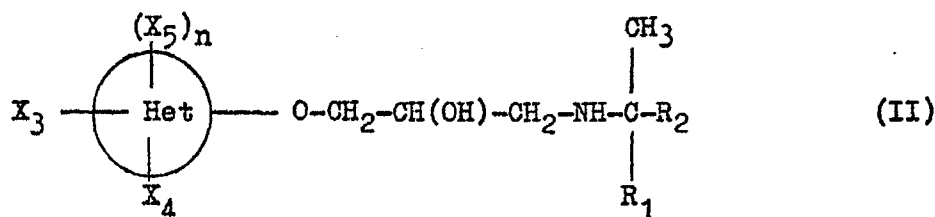
Debido a la cardioselectividad farmacológicamente demostrada es de esperar que se aumente la fuerza de contracción miocárdica, sin que al mismo tiempo se presente una disminución

indeseada de la presión sanguínea. Además solo se ha de contar con un aumento inessential de la frecuencia cardiaca ya que, como consecuencia de una disminución de la presión sanguínea, se suprime la taquicardia reflectoria que se presenta.

5 Asimismo representan también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de efecto farmacológico.

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

10



15 donde X₃ significa el grupo amino primario o el resto R₃; X₄ significa el grupo amino primario ó el resto R₄; R₅ significa el grupo amino primario y n tiene los valores 1, 2 ó 3, bajo la condición de que cuando X₃ y X₄ significan hidrógeno X₅ y n tienen el significado indicado en caso de que Het signifique piridilo, o que cuando X₅ significa hidrógeno X₃ y X₄ tienen el significado indicado cuando Het significa pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo donde como mínimo uno de los restos X₃ y X₄ significan exclusivamente el grupo amino primario, así como sus N-óxidos, se hace reaccionar con un ácido alcano inferior-carboxílico ó
20 con un ácido fenilalcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido por halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior ó alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó con un ácido alcoxi inferior-carboxílico
25 con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior ó con
30

un derivado reactivo del mismo.

La reacción se efectúa en un agente de acilación usual, tal como un derivado reactivo de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido benzoico en caso dado sustituido, o de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, del ácido acético; 5 ó de un ácido arilalcano-inferior-carboxílico, por ejemplo, del ácido fenilacético.

La acilación se efectúa en la forma usual con un agente de acilación adecuado, por ejemplo, con un haluro de ácido correspondiente, tal como un cloruro de ácido, ó de un anhídrido correspondiente o de un éster de ácido halogenofórmico correspondiente, por ejemplo de un cloroformiato. Para la acilación 10 entran además en consideración otros agentes de acilación, tal como un derivado reactivo de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido benzoico en caso dado sustituido o de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, del ácido acético. 15

Para la acilación es especialmente adecuado el anhídrido o la cetona de uno de los ácidos mencionados o el anhídrido mixto de los mismos con un ácido inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogenado, especialmente el ácido clorhídrico o 20 bromhídrico, o un ácido orgánico, ó una amida activada, ó un éster activado de uno de los ácidos mencionados.

Los ésteres activados son, por ejemplo, los ésteres con estructuras atraedoras de electrones, tales como los ésteres de fenol, tiofenol, p-nitrofenol, alcohol cianmetílico y similares. Las amidas activadas son, por ejemplo, los derivados N-acílicos de pirazoles, tales como 3,5-dimetilpirazol ó imidazoles, tal como el imidazol mismo. Agentes de acilación adecuados son también los ésteres de ácido fórmico activados, tales como, por 25 ejemplo, el éster del ácido halógenofórmico, especialmente el 30

ácido clorofórmico, Según la naturaleza del componente de acilación puede ser conveniente el empleo de un agente de condensación. Así, las carbodiimidas disustituidas favorecen la reacción de los ácidos, las bases, tales como aminas terciarias, por ejemplo, trialquilo inferior-aminas, N,N-dialquilo inferior-anilinas o bases de nitrógeno terciarias aromáticas, tales como piridina o quinolina, o las bases inorgánicas, tales como hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinos térreos, por ejemplo, el (bi)carbonato sódico, potásico o cálcico, o los iones de acilato, la reacción de los anhídridos de ácido, haluros de ácido y ésteres de ácido fórmico activados.

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, 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 si conocida, en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, 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: 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, cí-
trico, ascórbico, maléico, fumárico ó pirúvico; los ácidos fe-
nilacético, benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicíli-
co, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico,
5 hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; los ácidos halogenoben-
cenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, el ácido
sulfanílico o ciclohexilaminsulfónico.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales
como por ejemplo los picratos y percloratos, pueden servir tam-
10 bién para la purificación de las bases libres obtenidas, trans-
formando las bases libres en sales, separando estas y liberando
las bases de nuevo de las sales. Debido a las estrechas relacio-
nes entre los nuevos compuestos en forma de sus sales y en for-
ma libre se entenderán en lo anterior y a continuación, según
15 sentido y finalidad, en caso dado bajo 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 co-
mo antípodas ópticos o racematos ó, siempre que contengan como
20 mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas
de isómeros (mezclas de racematos).

Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obteni-
das se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas
de los componentes en forma conocida en los dos racematos este-
25 reoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatogra-
fía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según
métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un di-
solvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por
30 reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con

el compuesto racémico y separación de las sales 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
5 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 mas 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.

20 Los nuevos compuestos o sus N-óxidos 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. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos compues
25 tos 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, colestarina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden
30 presentar, por ejemplo, como tabletas, grágeas, cápsulas, suposi

torios, ungüentos, cremas ó 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.

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

Ejemplo 1

12,5 g de 2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-5-ciano-piridina se disuelven en 100 cc de metanol. La solución se mezcla con 5 - 7 g de amoníaco y bajo adición de 3 g de níquel Raney se hidrogena a 70 - 80° y 40 bar de presión inicial de hidrógeno hasta parar la recepción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, la solución se evapora y el residuo se destila en el tubo esférico a 140°/0,01 Torr. Se obtiene así la 5-aminometil-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina como aceite ligeramente amarillento.

Ejemplo 2

6 g de 5-aminometil-2-(2'-hidroxi-3'-isopropilamino-propoxi)-piridina, disuelta en cada caso en 25 cc de isopropanol y agua se hacen reaccionar análogo al ejemplo 4 con 2,3 cc de cloroformiato de metilo y se elabora y da la 2-(2'-hidroxi-3'-isopropilamino-propoxi)-5-metoxi-carbonilaminometil-piridina

del p.f. 96 - 97° (en éter). Su fumarato neutro funde a 138 - 140°C.

Ejemplo 3

5 Análogo al ejemplo 2 se obtiene por el empleo de 3,7 cc de cloroformiato de n-butilo, en lugar del éster de metilo, la 2'-(2'-hidroxi-3'-isopropilamino-propoxi)-5-(n-butoxicarbonilaminometil)-piridina del p.f. 85 - 87° (sinteriza a partir de 79°) después de recristalizar en diclorometano-éter.

Ejemplo 4

10 12,4 g de 5-(2'-aminoetil)-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina, disueltos en una mezcla de, en cada caso, 45 cc de isopropanol y agua, se mezclan bajo agitación, a una temperatura de 20-35°, gota a gota, con 5,4 cc de cloroformiato de metilo, enfriándose, si es necesario, con agua de hielo. La mezcla de reacción se agita aún durante una hora a temperatura ambiente, se evapora en vacío y el residuo de evaporación se disuelve en unos 30 cc de agua. Esta solución se extrae con 20 cc de acetato de metilo y la fase acuosa, ácida, se pone alcalina con lejía sódica concentrada. El aceite precipitado se extrae con diclorometano, Después de secar la solución sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente se obtiene la 2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-5-(2'-metoxicarbonil-aminoetil)-piridina que, después de recristalizar en poca butanona, funde a 97 - 99°.

25 Ejemplo 5

Mediante el empleo de 8,9 cc de cloroformiato de n-butilo en lugar de 5,4 cc de cloroformiato de metilo se obtiene, análogo al ejemplo 4, la 5-(2'-n-butilcarbonilaminoetil)-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina, que, después de cristalizar en butanona, funde a 93 - 95° y forma un fumarato

30

neutro del p.f. 145 - 147°.

Ejemplo 6

Análogo a como descrito en el ejemplo 4) se obtiene empleando 14,1 g de 5-(2'-aminoetil)-3-cloro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina en lugar de 5-(2'-aminoetil)-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina la 3-cloro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-5-(2'-metoxicarbonilaminoetil)-piridina del p.f. 99 - 101° (en éter). Se forma un fumarato neutro del p.f. 179 - 180° (en etanol). El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

a) El cloruro de ácido 5,6-dicloronicotínico en bruto, que se obtiene de 279 g de ácido 2-hidroxi-5-piridincarboxílico, se reduce con 185 g de borohidruro sódico en 3,2 litros de agua análogo a F.E. Ziegler y J.G. Sweeny, J. Org. Chem. 34, 3545 (1969) a 2,3-dicloro-5-hidroximetilpiridina, p.f. 72 - 75°.

b) La 2,3-dicloro-5-hidroximetil-piridina se hace reaccionar en forma conocida con cloruro tionílico a la 5-clorometil-2,3-dicloro-piridina y ésta, sin ulterior purificación, se hace reaccionar con cianuro sódico (por ejemplo análogo a L.A. Carlson et al., Acta Pharm. Suecica 9, 411 (1972)). El 5,6-dicloro-piridin-3-acetonitrilo así obtenido funde, después de recristalizar en éter, a 72 - 75°.

c) 85,5 g de (5,6-dicloro-3-piridin)-acetonitrilo en 200 cc de metanol se reducen con 18,5 g de hidruro de sodio-boro en 65 cc de lejía sódica concentrada y 20 g de níquel Raney. Del producto en bruto así obtenido se obtiene la 5-(2'-aminoetil)-2,3-dicloro-piridina por destilación en el tubo esférico a 95-115° de temperatura del baño y 0,08 Torr.

d) 44 g de 5-(2'-aminoetil)-2,3-dicloro-piridina y 55 g de 5-hidroximetil-3-isopropil-2-fenil-oxazolidina, disueltos

en 500 cc de 1,2-dimetoxietano, se mezclan bajo enfriamiento con hielo, a 0 - 10°, en porciones, con 12 g de dispersión de hidru-
ro de sodio (al 55 %). A continuación se agita la mezcla de
reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 16 ho-
5 ras bajo reflujo. La elaboración da la 5-(2'-aminoetil)-3-clo-
ro-2-[3'-isopropil-2'-fenil-oxazolidinil-(5')]7-metoxi-piridi-
na en bruto que, sin ulterior limpieza, análogo al ejemplo 37,
se hidroliza a la 5-(2'-aminoetil)-3-cloro-2-(3'-isopropilamino-
-2'-hidroxi-propoxi)-piridina (p.eb. 165 - 186°/0,06 Torr.).

10 Ejemplo 7

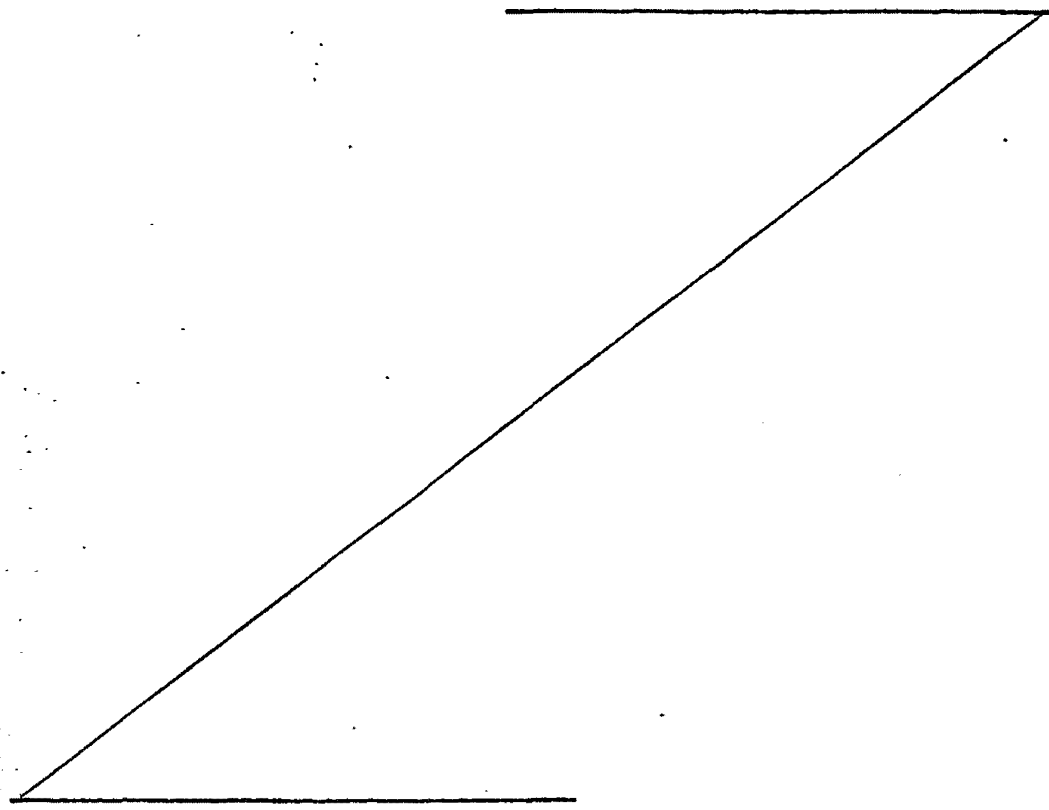
5,3 g de 5-(2'-aminoetil)-3-cloro-2-(3'-isopropilami-
no-2'-hidroxi-propoxi)-piridina se hacen reaccionar análogo al
ejemplo 41 con 2,2 g de cloroformiato de etilo en una mezcla de,
en cada caso, 25 cc de isopropanol y agua y da después de recris-
15 talizar en acetona-éter la 5-(2'-etoxi-carbonilaminoetil)-3-clo-
ro-2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina del p.f.
120 - 122°. Da un fumarato neutro del p.f. 149 - 151° (en eta-
nol-acetona).

Ejemplo 8

20 28,7 g de 2-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi-propoxi)-5-
-nitropiridina se disuelven en 300 cc de metanol y bajo adición
de 3 g de níquel Raney se hidrogena a temperatura ambiente y
presión atmosférica hasta la recepción teórica de la cantidad
de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración bajo ni-
25 trógeno y el filtrado se evapora. La 5-amino-2-(3'-isopropil-
amino-2'-hidroxi-propoxi)-piridina en bruto, así obtenida, se
disuelve en 150 cc de diclorometano y gota a gota se mezcla ba-
jo agitación con 14,3 cc de anhídrido acético. La mezcla se ca-
lienta al mismo tiempo hasta reflujo. Después de gotear el an-
30 hídrido se sigue agitando la mezcla de reacción aún durante 20-

30 minutos. Después de agitar la solución con 90 cc de solución
2-n de carbonato sódico se extrae la fase orgánica con un total
de 200 cc de ácido clorhídrico 2-n, el extracto acuoso, ácido, se
trata con carbón activo (unos 10 g) y se evapora en vacío. El
5 aceite oscuro obtenido se disuelve en la menor cantidad de agua
posible y se pone alcalino con lejía sódica concentrada. Median
te extracción con diclorometano se aísla la base en bruto. De
butanona cristaliza la 5-acetamido-2-(3'-isopropilamino-2'-hidro
xi-propoxi)-piridina del p.f. 138 - 141°. Forma un hidrocioruro
10 del p.f. 204 - 206° (en metanol-acetona).

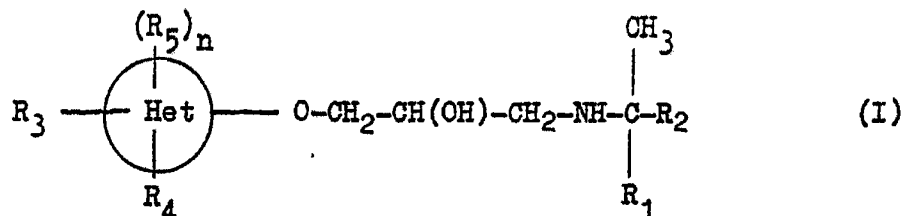
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
15 principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

5



10

15

20

25

30

donde Het significa piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo; 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, ciano alquilo inferior o carboxialquilo inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, ó carboxialquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, esterificado por un cicloalcanol con 3 a 7 miembros de anillo, ó por un alcanol inferior ó 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 carbono, ó 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, ó por alquileno inferior con 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, ó por oxaalquileno inferior ó tialquileno inferior, en cada caso con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena alquileno inferior ó por

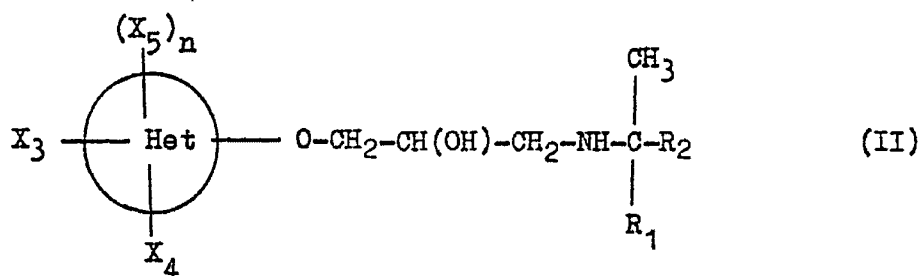
azaalquileno inferior con 2 - 6 átomos de carbono en la cadena
alquileno inferior; R_3 significa hidrógeno, halógeno, ciano, hi
droxi, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino
-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior, alquilo
5 inferior-amino, dialquilo inferior-amino o alquilo inferior-sul-
fonilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte
alquilo inferior, alcanilo inferior-amino, o fenil-alcanilo in-
ferior-amino, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la
parte alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno,
10 trifluormetilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi in-
ferior, alquenilo 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 infe-
15 rior, alcanilo inferior-amino-alquileno inferior o fenilalcanoi-
lo inferior-amino-alquilo inferior o fenilalcanilo inferior-ami-
no-alquileno inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbo-
no en los restos inferiores, en caso dado sustituido por halóge-
no, trifluormetilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi
20 inferior, alquenilo inferior o alcoxi inferior-metilo, en cada
caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, al-
coxi inferior-carbonil-amino-alquilo inferior o alcoxi inferior-
-carbonil-amino-alquileno inferior, en cada caso con hasta 7 áto-
mos de carbono en los restos inferiores, y R_4 significa hidróge-
25 no, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alque-
nilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior,
amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alque-
nilo inferior, alquiltio inferior, alquiltio inferior-alcoxi
inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-
30 -amino, dialquilo inferior-amino, alquilo inferior-sulfonilo ó al

coxi inferior-carbonilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, hidroxilo, alquilenol inferior-amino o hidroxialquilenol inferior-amino, en cada caso con 4-8 miembros de anillo y 3 - 7 átomos de carbono en la cadena alquilo, 5
lo, oxaalquilenol inferior-amino ó tialquilenol inferior-amino, en cada caso con 4 - 5 átomos de carbono en la cadena de alquilenol, azaalquilenol inferior-amino con 2 - 6 átomos de carbono en la cadena alquilenol, fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenol inferior, alcoxilo inferior-metilo, alcoxilo inferior ó alquilenoloxilo inferior, en 10
cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó feniltio, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior ó alcoxilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, alcanol inferior-amino ó fenil-alcanol inferior-amino en 15
cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenol inferior, alcoxilo inferior, alquilenoloxilo inferior o alcoxilo inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxilo inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, y R_5 significa alcanol inferior-amino, ó fenil-alcanol inferior-amino en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alcanol inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenol inferior, alcoxilo inferior, alquilenoloxilo inferior ó alcoxilo inferior-metilo, 20
en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxilo inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, y n tiene los valores 1, 2 ó 3, bajo la condición de que cuando R_3 y R_4 significan hidrógeno, R_5 y n tienen los significados indicados en el caso de que 25
30

30



Het signifique piridilo, ó que, cuando R_5 significa hidrógeno, R_3 y R_4 tienen el significado indicado cuando Het significa pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, donde como mínimo uno de los restos R_3 y R_4 significan exclusivamente alcancilo inferior-amino ó fenilalcancilo inferior-amino en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en la parte alcancano inferior, en caso dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior ó alcoxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono en los restos inferiores, ó alcoxi inferior-carbonilamino con hasta 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, así como sus N-óxidos y sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



donde X_3 significa el grupo amino primario o el resto R_3 ; X_4 significa el grupo amino primario ó el resto R_4 ; X_5 significa el grupo amino primario y n tiene los valores 1, 2 ó 3, bajo la condición de que cuando X_3 y X_4 significan hidrógeno X_5 y n tienen el significado indicado en caso de que Het signifique piridilo, o que cuando X_5 significa hidrógeno X_3 y X_4 tienen el significado indicado cuando Het significa pirazinilo, piridazinilo o pirimidilo donde como mínimo uno de los restos X_3 y X_4 significan exclusivamente el grupo amino primario, así como sus N-óxidos, se hace reaccionar con un ácido alcancano inferior-carbo-

5 xílico ó con un ácido fenilalcano inferior-carboxílico, en caso
dado sustituido por halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior,
alquenilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior ó al-
coxi inferior-metilo, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono
en los restos inferiores, ó con un ácido alcoxi inferior-carboxí-
lico con hasya 7 átomos de carbono en la parte alquilo inferior
ó con un derivado reactivo del mismo.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque como derivado reactivo de un ácido carboxílico se
emplea un haluro del mismo.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque como derivado reactivo de un ácido carboxílico se
emplea un anhídrido o un anhídrido mixto.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque como derivado reactivo de un ácido carboxílico se
emplea un éster activado o una amida activada.

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 a 4, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia
de un agente de condensación básico.

20 6ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del
2-hidroxi-3-aminopropano de actividad beta-receptora, tal y como
queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

25

Madrid - 9 MAYO 1977

CIBA-GEIGY A.G.

Dr. J. G. F. F. F. F.
Dr. L. G. F. F. F. F.

