

4 FEB. 1978

ES

11

NUMERO	4581425
FECHA DE PRESENTACION	2 MAYO 1.977

AT



MNL

ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
553.385	16-12-1.974	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	443.459 del 12.12.75
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 3-CIA NOPIRIDINAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK & Co. INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey-ESTADOS UNIDOS		
72 INVENTOR (ES)		
John J. Baldwin, de nacionalidad estadounidense-		
73 TITULAR (ES)		
MERCK & Co. INC.		
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 vasodilatadoras con actividad anti-hipertensora de iniciación rápida y duración prolongada y tendencia reducida a producir taquicardia indeseable; también son agentes de bloqueo β -adrenérgicos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 2-amino(sustituído)hidroxipropoxi-3-cianopiridinas con actividad anti-hipertensora de rápida iniciación y duración prolongada y son agentes de bloqueo β -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 β -adrenérgico o β -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 β -bloqueadores está descrita en general en la obra "Clinical Pharmacology and Therapeutics", 10, 252, 306 (1969). Los agentes de bloqueo β -adrenérgicos cianoarílicos, carbocíclicos y heterocíclicos están descritos en la patente belga nº 707.050 y en la patente holandesa 69/07700. También están descritos agentes de bloqueo β -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.

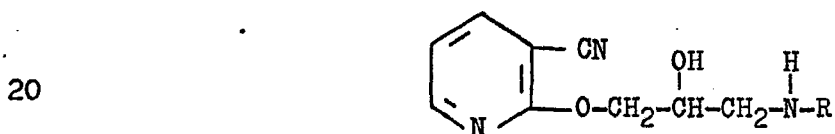
Se han descubierto nuevas 2-(3-alkil(C₃-C₄)ramificado-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridinas. Estos compuestos
5 son vasodilatadores con actividad anti-hipertensora de iniciación rápida y duración prolongada y que presentan tendencia reducida a producir la indeseable taquicardia y son agentes de bloqueo β-adrenérgico.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

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.

DESCRIPCIÓN 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 enantiómeros, v.g. los racematos así como los enantiómeros individuales. Estos enantiómeros individuales son comúnmente designados, 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 siniestro y recto y designan una configuración espacial absoluta del enantiómero.

5

10

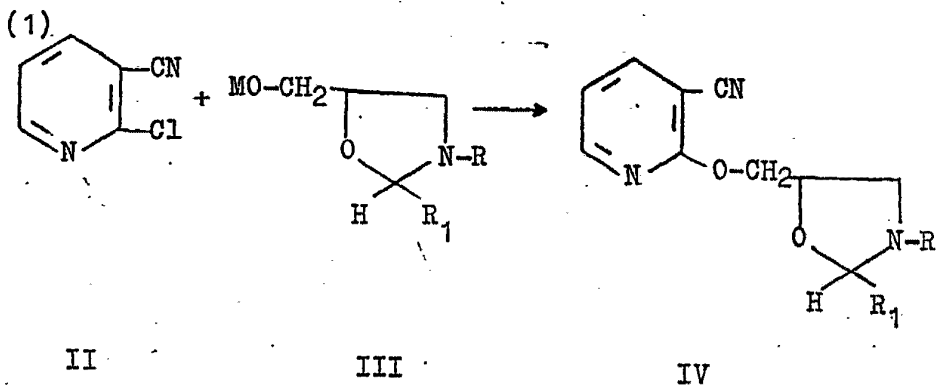
Las piridinas de esta invención pueden ser preparadas por cualquier procedimiento conveniente.

Uno de estos procedimientos implica la copulación de una 2-halo-3-cianopiridina con una oxazolidina sustituida adecuada e hidrólisis del producto de reacción obtenido. Este procedimiento es ilustrado por la siguiente secuencia de reacciones:

15

Reacción A

20

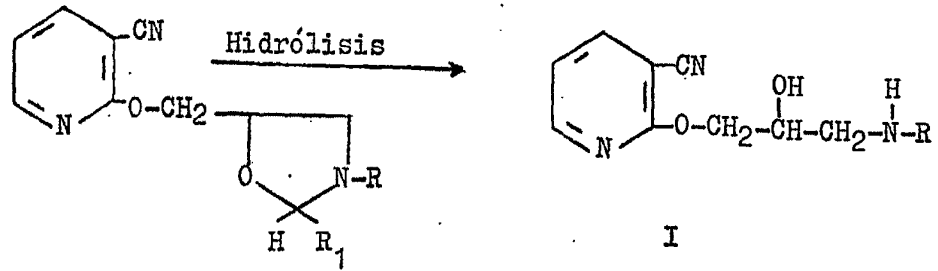


25

1

(2)

5



10

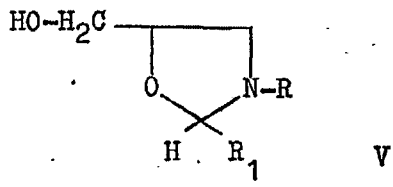
15

20

25

donde R es terc-butilo o isopropilo; M es un metal alcalino, ya sea sodio o potasio; R_1 puede ser hidrógeno o el resto de cualquier aldehido adecuado $R_1-C \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{matrix}$, v.g. arilaldehido, como benzaldehido, naftaldehido y similares o un alcanal como acetaldehido, butiraldehido 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

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° 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, alcoholes 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
5 producto obtenido será el isómero S. Esto proporciona un méto-
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 β -adrenérgico. Esta actividad anti-hipertensora
se cree que es el resultado de la vasodilatación periférica me-
25 diante un mecanismo no relacionado directamente con el bloqueo
 β -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 β -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} rmlula 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 hidrocioruro
de (S)-2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina,
reduce r \acute{a} pidamente la presi \acute{o} n sanguinea de una rata EH.

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

La capacidad de estas piridinas para reducir la pre-
si \acute{o} n sanguinea 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 β -adrenérgico
observada en estas piridinas indica que son útiles en seres
humanos como agentes de bloqueo β -adrenérgico.

5 Para uso como agentes anti-hipertensores y/o de blo-
queo β -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-
sueltos, 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 prefiere la administración por vía oral. Pueden administrarse dosis diarias únicas o múltiples de acuerdo con la dosis unitaria.

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

Preparado en tabletas

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
	maleato hidrógeno de 2-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-3-cianopiridina	5,0
	fosfato cálcico	120,0
	lactosa	50,0
15	almidón	23,5
	estearato magnésico	1,5

Preparado en cápsulas

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (mg)</u>
20	(R)-2-(3-terc-butylamino-2-hidroxi-propoxi)-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

10

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 recrystaliza 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.

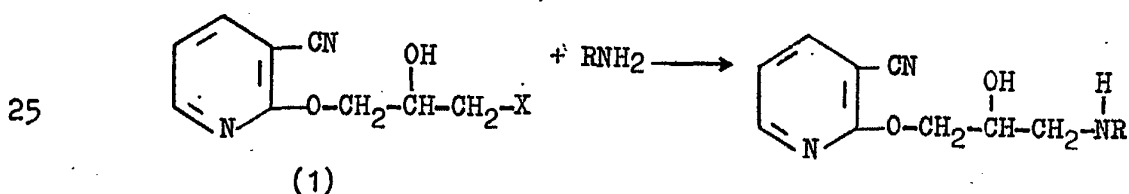
5 Aunque en el Ejemplo 1 se prepara el isómero S de la sal de piridina, el racemato se prepara empleando una oxazolidina racémica (S/R) como sustancia reaccionante; el isómero R se prepara empleando R-oxazolidina como sustancia reaccionante.

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

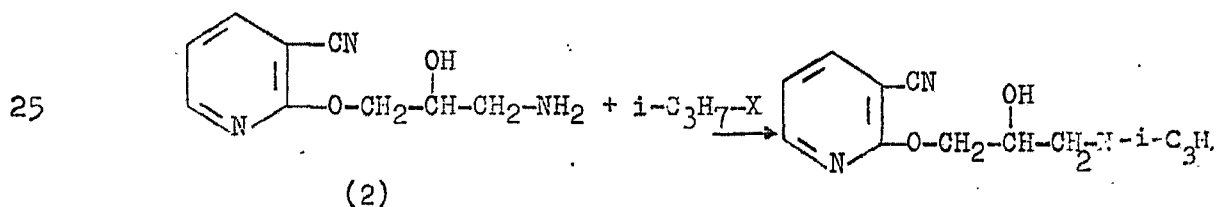


1 donde X está seleccionado entre halógeno, especialmente clo-
 ro, bromo y yodo y un grupo aril- o alquil-sulfoniloxi tal
 como alquil(C₁-C₁₀)sulfoniloxi, metilsulfoniloxi, fenilsulfo-
 niloxi, alquil(C₁-C₆)fenilsulfoniloxi, p-metilfenilsulfonil-
 5 oxi, naftilsulfoniloxi y similares. En el procedimiento pre-
 ferido se utiliza una sustancia reaccionante donde X es haló-
 geno, preferiblemente cloro o bromo.

La Reacción B se efectúa generalmente en presencia
 de un agente de condensación básico, tal como un carbonato de
 10 metal alcalino como Na₂CO₃ o K₂CO₃ o bien la reacción puede
 efectuarse en un exceso del reactivo RNH₂. 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 convenientemente
 15 a la presión atmosférica aunque puede utilizarse una
 presión superior a la atmosférica.

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-
 20 lución.

Reacción C

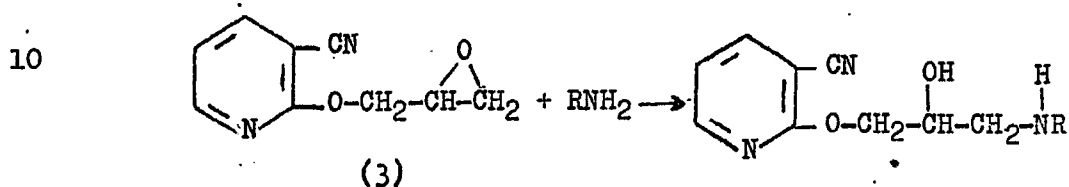


1 donde X es el definido anteriormente al describir la Reac-
ción B.

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

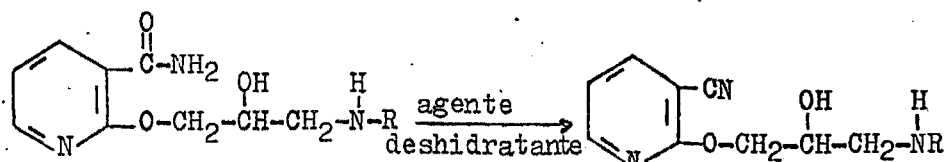


15 La Reacción D se lleva a cabo ventajosamente en un
exceso del reactivo amínico (RNH₂). Pueden utilizarse tempe-
raturas hasta la de reflujo. Un intervalo de temperaturas
de reacción especialmente útil es el comprendido entre la
temperatura ambiente y unos 100°C. La reacción se lleva a ca-
bo convenientemente a la presión atmosférica.

20 El producto de la Reacción D es normalmente una mez-
cla racémica que puede ser separada en sus enantiómeros uti-
lizando métodos de resolución conocidos.

25

1

Reacción E

5

(4)

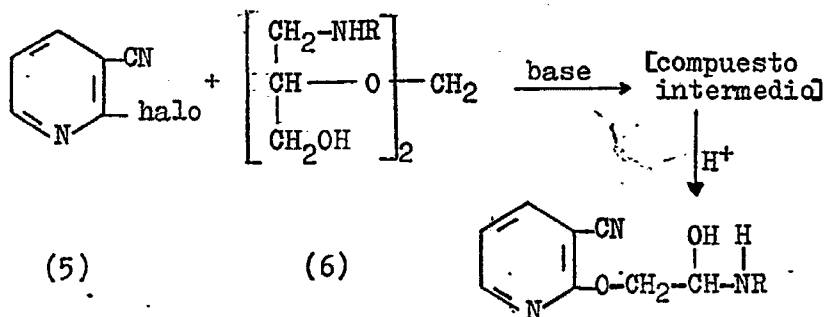
puede utilizarse cualquier agente deshidratante suave adecuado. Un agente de este tipo es el anhídrido trifluoracético en piridina y similares. Son satisfactorias las condiciones habituales de la reacción de deshidratación.

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



(5)

(6)

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. *tert*-butóxido potásico, metóxido sódico, un hidróxido, v.g. hidróxido sódico e hidróxido potásico o hidruro sódico y similares.

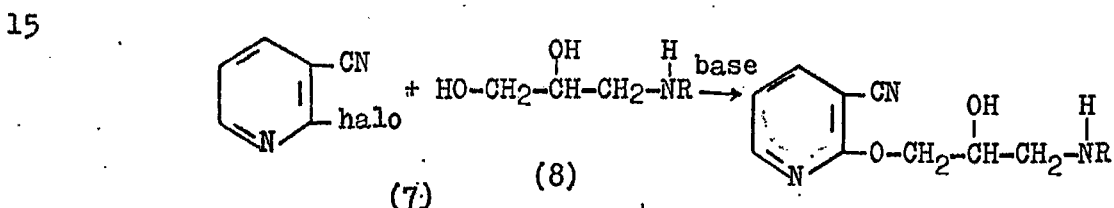
25

La reacción se efectúa preferiblemente en solución. Puede uti

1 lizarse cualquier disolvente adecuado tal como los disol-
 ventos apróticos, v.g. dimetilformamida, dimetilsulfóxido y
 similares o los alcoholes inferiores, v.g. metanol, terc-bu-
 tanol y similares. La reacción se efectúa convenientemente
 5 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



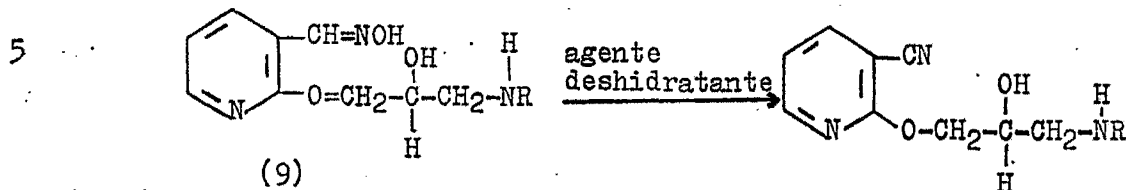
donde halo es cloro, bromo o yodo.

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.

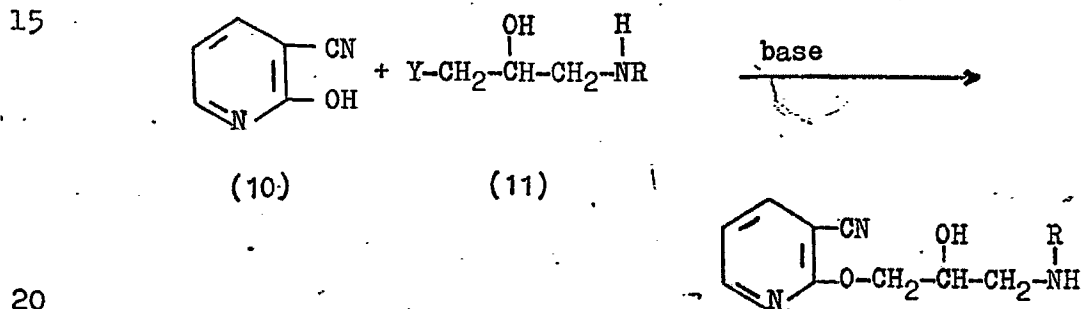
Reacción H



10 Puede utilizarse cualquier agente deshidratante su-
 a-
 ve adecuado como anhídrido acético y similares. Se emplean
 las condiciones convencionales en la reacción de deshidra-
 tación.

El producto de la Reacción H presenta las mismas ca-
 racterísticas ópticas que el reactivo (9).

Reacción I

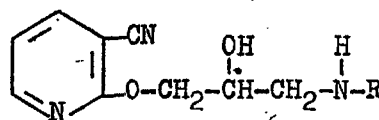
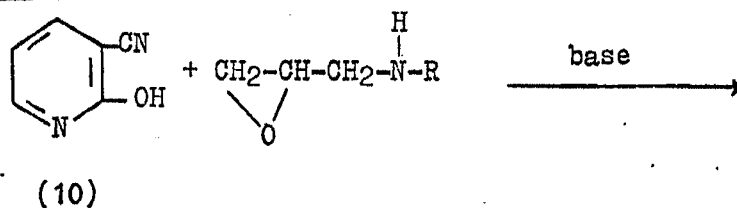


25 donde Y es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, un
 grupo alquil- o aril-sulfoniloxi como fenilsulfoniloxi, al-
 quil(C₁-C₆)fenilsulfoniloxi, p-metilfenilsulfoniloxi, naf-
 tilsulfoniloxi, alquil(C₁-C₁₀)sulfoniloxi, metilsulfonil-
 oxi, decilsulfoniloxi y similares. La Reacción I se lleva a

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

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

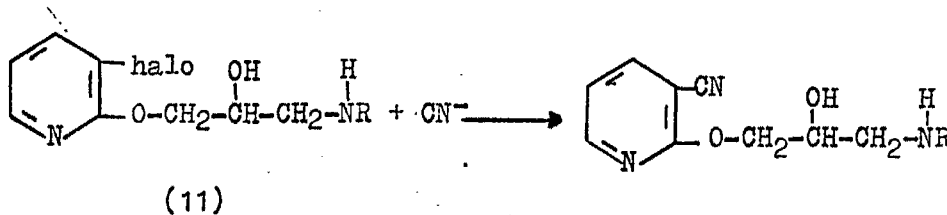
Reacción J



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

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

20 Reacción K

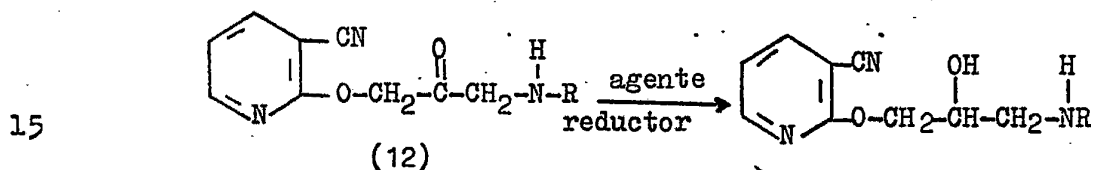


1 donde halo es bromo, cloro o yodo.

Pueden utilizarse diversos reactivos para proporcionar el radical CN^- . Un ejemplo de estos reactivos es el CuCN en dimetilformamida. La Reacción K puede llevarse a cabo en 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 características isoméricas del reactivo (11).

Reacción L



20 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 reductasa bacteriana, v.g. E. coli, una reductasa de actinomicetales, 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. dimetilformamida, hexametilfosforamida y similares o un alcohol inferior, v.g. metanol, isopropanol y similares. Pueden em-

25

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.

20

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 solución se concentra a presión reducida (25 mm) a 50°C. El residuo 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-cianopiridina 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. El residuo se disuelve en éter y se añade ácido clorhídrico etanólico hasta que la precipitación es completa. El hidrocloreuro resultante de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina se purifica por recristalización.

15 EJEMPLO 5

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) 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 cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida (25 mm) a 50°C. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra para dar 2-(3-terc-

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

EJEMPLO 6

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-hidroxiopropoxi)-3-cianopiridina.

EJEMPLO 7

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 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-hidroxipiridina 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-
droxipropoxi)-3-cianopiridina.

EJEMPLO 10

15 A una solución de 3-ciano-2-hidroxipiridina en dimetil-
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-
droxipropoxi)-3-cianopiridina.

EJEMPLO 11

25 A una solución de 2-(3-terc-butilamino-2-hidroxipropo-
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-hidroxiopoxi)-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-hidroxiopoxi)-3-cianopiridina.

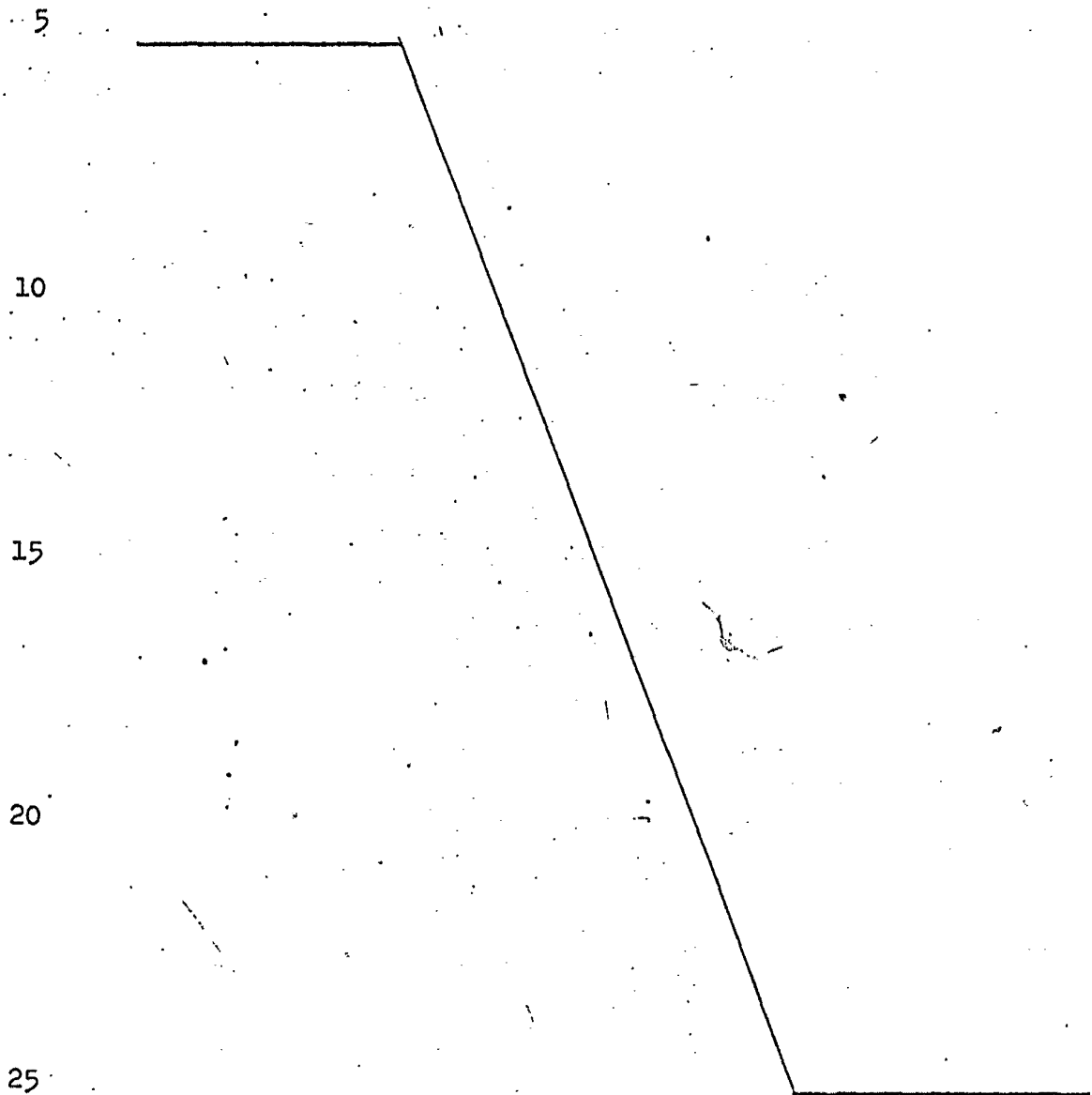
15 Las cianopiridinas donde R es isopropilo se preparan
empleando los reactivos isopropílicos correspondientes en lu-
gar de los reactivos terc-butílicos en los procedimientos de
los Ejemplos 2 a 12.

20 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-
nidos en los otros ejemplos pueden ser convertidos en las sales
de ácido por tratamiento con cualquier ácido adecuado como se
ha descrito antes.

25 Cuando el producto obtenido es un racemato R,S, puede
ser separado en sus enantiómeros individuales empleando pro-
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:

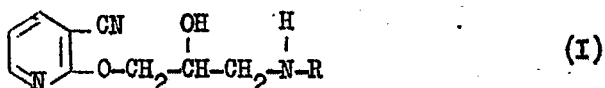


1

REIVINDICACIONES

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

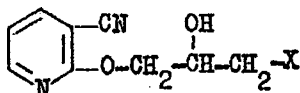
5



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

10

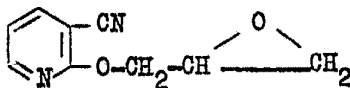
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde X es halógeno o un grupo aril- o alquil-sulfoniloxi, con RNH₂ empleando un agente de condensación básico o

15

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con RNH₂.

20

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

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

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

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la

1

sal de ácido es el hidro-cloruro.

5

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

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

10

Madrid, 2 Mayo de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25