



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 75347
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patenti- ja rekisterihallitus
(45) Patenti haetaan 09.08.1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 491/048

SUOMI-FINLAND

(FI)

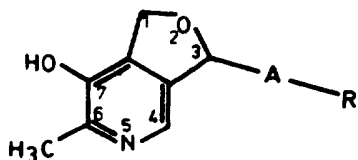
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus - Patentansökning	820353
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.02.82
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	04.02.82
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	11.08.82
(44)	Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.02.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	10.02.81
	Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	8104072
	Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Societe de Conseils de Recherches & D'Applications Scientifiques Societe Anonyme, 264, rue du Faubourg Saint Honore, Paris, Ranska-Frankrike(FR)
- (72) Andre Esanu, Paris, Ranska-Frankrike(FR)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita furo-(3,4-c)-pyridiini-johdoksia - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla furo-(3,4-c)-pyridinderivat

(57) Tiivistelmä

Tämän keksinnön kohteena on yleiskaavan

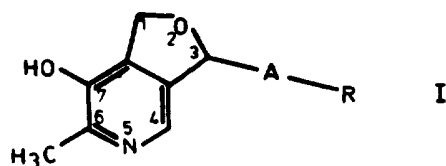


I

mukaisten 1,3-dihydro-6-metyyli-7-hydroksi-furo-(3,4-c)-pyridiini-johdosten valmistusmenetelmä, jossa kaavassa A on kaavan $-(CH_2)_n$ mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1 - 5, tai homosyklinen tai heterosyklinen ryhmä, ja R on vety-, kloori- tai fluoriatomi, trifluorimetyyliryhmä, 1-5-hiiliatominen alkyyliryhmä, 1-5-hiiliatominen alkoksiryhmä, 1-5-hiiliatominen tioalkyyliryhmä, dialkyyliamino-alkoksiryhmä, jossa kussakin alkyyliryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia ja alkoksiryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia, tai N-pyrrolidinyli-alkoksiryhmä, jossa alkoksiryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia, jossa menetelmässä refluksoidaan α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia yhdessä yleiskaavan X-A-R mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on bromi- tai jodiatomi, magnesiumin läsnäollessa dietyylietterissä, ja saatu vastaava sekundaarinen α^4 , 3-o-isopropylideeni-hydroksi-5-substituoitu-pyridoksiini-alkoholi tehdään happamaksi isopropylideenirenkään avaamiseksi ja 3,4-syklisoitumisen edistämiseksi.

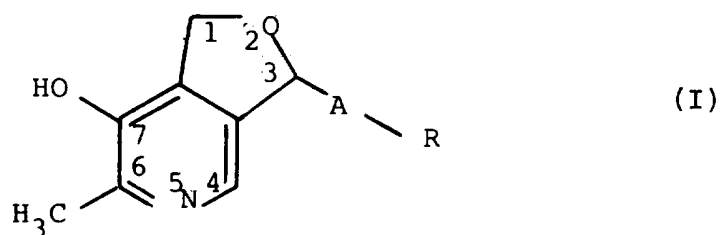
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 1,3-dihydro-6-metyl-7-hydroxi-furo(3,4-c)pyridinderivat enligt den allmänna formeln (I), där A är en grupp med formeln $(CH_2)_n$, varvid n är ett helt tal 1 - 5, eller en homocyklisk eller heterocyklisk grupp, och R är väte-, klor- eller fluoratom, en trifluormetylgrupp, 1-5-kolatoms alkylgrupp, 1-5-kolatoms alkoxigrupp, 1-5-kolatoms tioalkylgrupp, dialkylaminoalkoxigrupp med 1 - 5 kolatomer i varje alkylgrupp och 1 - 5 kolatomer i alkoxigruppen, eller en pyrrolidinyalkoxigrupp med 1 - 5 kolatomer, i vilket förfarande α^4 , 3-o-isopropylidenpyridoxal under återlopp behandlas tillsammans med en förening enligt den allmänna formeln X-A-R, där A och R avser samma som ovan, och X är en brom eller jodatom, i närvaro av magnesium i dietyleter och den erhållna motsvarande sekundära alkoholen α^4 , 3-o-isopropylidenhydroxi-5-substituerade pyridoxinen göres sur för att öppna isopropylidenringen och främja 3,4-cyklisering.



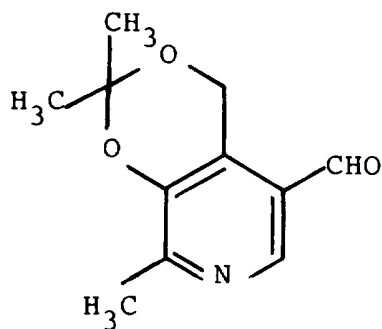
Menetelmä valmistaa farmalogisesti arvokkaita furo-(3,4-c)-pyridiini johdoksia - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla furo-(3,4-c)pyridinderivat

Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmalogisesti arvokkaita kaavan I

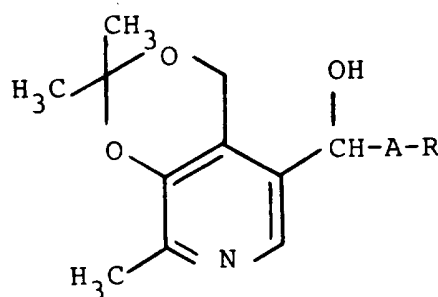


mukaisia 1,3-dihydro-6-metyyli-7-hydroksi-furo-(3,4-c)-pyridiini johdoksia, jossa kaavassa A on kaavan $-(CH_2)_n$ mukainen ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1 - 5, tai fenyyli- tai tienyyli-ryhmä, ja R on vety-, kloori- tai fluori atomi, trifluorimetyyli-ryhmä, 1-5-hiiliatominen alkyyli-ryhmä, 1 - 5 hiiliatominen alkoksiryhmä, 1 - 5 hiiliatominen tioalkyyli-ryhmä, dialkyyliaminoalkoksiryhmä, jossa kussakin alkyyli-ryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia ja alkoksiryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia, tai N-pyrrolidinyyli-alkoksiryhmä, jossa alkoksiryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisille menetelmille on tunnusomaista se, että refluksoidaan α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia, jonka kaava on



yhdessä yleiskaavan X-A-R mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on bromi- tai jodiatomi, magnesiumin läsnäollessa dietyylieetterissä ja saatu vastaava sekundäärinen alkoholi α^4 , 3-o-isopropyleeni-deeni- α -hydroksi-5-substituoitu pyridoksiini, jonka kaava on



tehdään happameksi isopropylideenirenkaan aukaisemiseksi ja 3,4-syklisoitumisen edistämiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat mielenkiintoisia terapeut-tisen aktiivisuutensa vuoksi. Pääasiassa on kyse diureesista ja verenpaineen alentamisesta.

Lähtöaineena käytetty α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaali voidaan antaa hapettamalla magnaaniidioksidilla α^4 , 3-o-iso-propylideeni-pyridoksiini, joka taas voidaan saada pyridok-siinista brittiläisen patenttijulkaisun 1 296 161 kuvaamalla menetelmällä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä:

Esimerkki 1

1,3-dihydro-3,6-dimetyyli-7-hydroksi-furo-[3,4-c]-pyridiini

9,7 g (0,4 moolia) magnesium laitettiin kolmen litran reaktoriin, joka oli varustettu sekoitus-, lämmitys- ja jäähdytyslaitteilla ja joka oli huuhdeltu typellä. Reaktoriin

kaadettiin hitaasti ja samalla koko ajan sekoittaen 56,8 g (0,4 moolia) metyylijodidia liuotettuna 600 ml:aan tislattua dietyylieetteriä. Seosta refluksoitiin 2 - 3 tuntia ja sen jälkeen jäähdytettiin 10 - 15°C:een. Lisättiin hitaasti 62,1 g (0,3 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia 600 ml:ssa tislattua dietyylieetteriä. Seosta sekoitettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen dietyylieetteri haihdutettiin pois alipaineessa. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 1 litra kloroformia ja sen jälkeen tipottain ja samalla sekoittaen 125 ml 2N suolahappoa. Sekoittamista jatkettiin 2 tuntia, minkä jälkeen neste erotetiin dekantoimalla. Sakka pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, liuotettiin uudelleen di-isopropyyliieetteriin, kiteytettiin, pestiin ja kuivattiin.

Näin saatu yhdiste käsiteltiin (toinen vaihe) 500 ml:lla väkevää suolahappoa huoneen lämpötilassa 12 tunnin ajan samalla sekoittaen. Saatu sakka käsiteltiin kaksi kertaa etanolilla ja kiteytettiin uudelleen asetonista. Saanto: 46,6 g (77 %) beigenväristä tuotetta, sp. 167°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$. Yhdiste liukenee hyvin veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 2

1,3-dihydro-3-etyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä korvaamalla metyylijodidi etyylijodidilla (62,4 g, 0,4 moolia). Saanto 46 g (71 %) valkoista tuotetta, sp. 172°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$. Yhdiste liukeni erittäin hyvin veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 31,3-dihydro-3-propyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä korvaamalla metyylijodidi propyylibromidilla (49,2 g, 0,4 moolia). Saanto: 55,8 g (81 %) beigenväristä tuotetta, sp. 160°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{11}H_{15}NO_2, HCl$. Yhdiste liukeni kohtalaisesti veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 41,3-dihydro-3-fenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 7,9 g (0,325 moolia) magnesiumia, 51 g (0,325 moolia) fenyylibromidia ja 51,8 g (0,25 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia. Saanto: 46,1 g (70 %) valkoista jauhetta, sp. 205 - 209°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{14}H_{13}NO_2, HCl$. Yhdisteellä oli hyvä liukoisuus veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 51,3-dihydro-3-p-kloorifenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 6,3 g (0,26 moolia) magnesiumia, 49,8 g (0,26 moolia) p-kloorifenyylibromidia ja 41,4 g (0,20 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia. Saanto: 50,1 g (84 %) valkoista kiteistä tuotetta, sp. 219 -

228⁰C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella yhdiste vastasi hyvin kaavaa $C_{14}H_{12}ClNO_2, HCl$. Yhdiste ei liuennut veteen.

Esimerkki 6

1,3-dihydro - 3-p-trifluorimetyylifenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä korvaamalla metyylijodidi p-trifluorimetyylifenyyli-bromidilla (90 g, 0,4 moolia). Saanto: 76,6 g (77 %) valkoista kiteistä tuotetta, sp. 220-223⁰C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{15}H_{12}F_3NO_2, HCl$. Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 7

1,3-dihydro-3-m-trifluorimetyylifenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä m-trifluorimetyylifenyylibromidista. Saanto: 73,6 g (74 %) valkoista kiteistä tuotetta, sp. 206 - 207⁰C (Tottoli). Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 8

1,3-dihydro-3-p-metoksifenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä korvaamalla metyylijodidi p-metoksifenyylibromidilla (74,8 g, 0,4 moolia). Saanto: 59 g (67 %) valkoista kiteistä kiinteää tuotetta, sp. 215⁰C (hajoaa). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa

$C_{15}H_{15}NO_3, HCl$. Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 9

1,3-dihydro-3-p-tiometyylifenyyli-6-metyyli-7-hydroksifuro-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä korvaamalla metyylijodidi p-tiometyylifenyylibromidilla (81,2 g, 0,4 moolia). Saanto 58,5 g (63 %) vaaleanpunaista tuotetta (sp. 210 - 220°C (hajoaa). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaava $C_{15}H_{15}NO_2S, HCl$. Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 10

1,3-dihydro-3-(p-dimetyyliaminoetoksi)fenyyli-6-metyyli-7-hydroksifuro-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 5,05 g (0,208 moolia) magnesiumia, 50,75 g (0,208 moolia) p-dimetyyliaminoetoksifenyylibromidia ja 36 g (0,174 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia. Saanto: 36,1 g (66 %) beigenväristä jauhetta (sp. 178 - 185°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{18}H_{22}N_2O_3$. Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 11

1,3-dihydro-3-(p-dietyyliamino-etoksi)fenyyli-6-metyyli-7-hydroksifuro-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 9,7 g (0,4 moolia) magnesiumia, 108,8 g

(0,4 moolia) p-dietyyliaminoetoksifenyylibromidia ja 62,1 g (0,3 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia. Saanto: 75 g (73 %) valkoista kiteistä tuotetta, sp. 179 - 180°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{20}H_{26}N_2O_3$. Yhdiste ei liuennut veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 12

1,3-dihydro-3-(p-pyrrolidinyylietoksi)-fenyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 9,7 g (0,4 moolia) magnesiumia, 108 g (0,4 moolia) p-pyrrolidinyylietoksifenyylibromidia ja 62,1 g (0,3 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia. Saanto: 98 g (79 %) beigenväristä jauhetta, sp. 215°C (Kofler). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2HCl$. Yhdiste liukeni hyvin veteen huoneen lämpötilassa.

Esimerkki 13

1,3-dihydro-3- -tienyyli-6-metyyli-7-hydroksi-furo-/3,4-c/-pyridiini

Tämä yhdiste saatiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 4,74 g (0,195 moolia) magnesiumia, 31,8 g (0,195 moolia) α -bromitiofeeniä ja 31 g (0,15 moolia) α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaali. Saanto: 25,1 g (62 %) beigenväristä jauhetta, sp. 190°C (Tottoli). Alkuaineanalyysin perusteella tuote vastasi hyvin kaavaa $C_{12}H_{11}NO_2S \cdot HCl$. Yhdiste liukeni hieman veteen huoneen lämpötilassa.

TOKSISUUS

Keksinnön mukaisten yhdisteiden toksisuus on määritetty oraalista tietä rotilla ja hiirillä. Rotilla ei saatu lainkaan LD 50 arvoa, sillä annoksella 5 g/kg ei yhtään rottaa kuollut. Hiirellä toksisimman yhdisteen (esimerkki 12) LD 50-arvo oli 4,2 g/kg.

Subakuutti toksisuus tutkittiin rotilla ja koirilla 6 viikon aikana antamalla oraalista tietä 10,60 ja 360 mg/kg suuruiset annokset: Kuolemantapauksia ei havaittu lainkaan eikä mitkään mitattavat tekijät muuttuneet.

MUOTO

Suosittelut antamistapa on tabletteina ja gelatiinikapseleina; tableteilla annostusyksiköt sisältävät 50 tai 100 mg aktiivista ainesosaa yhdessä sopivan kantajan, kuten esimerkiksi tärkkelyksen kanssa.

POSOLOGIA

Ihmisillä on yleensä toivottavaa antaa 100 - 400 mg vuorokaudessa vähintään yhden viikon ajan ja yleensä kaksi tai kolme viikkoa.

FARMAKOLOGIA

Keksinnön mukaisten yhdisteiden mielenkiintoisuus on osoitettu erilaisilla farmakologisilla kokeilla.

1) Virtsan erittyminen rotalla

Tämä tutkimus suoritettiin Wistar-urosrotilla, joiden paino oli 270 - 280 g.

Käytettiin 8 ryhmää, jossa kussakin oli kahdeksan eläintä.

Kuusi ryhmää käsiteltiin keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja yksi ryhmä vertailuyhdisteenä käytetyllä tieniilihapolla. Kaikille näiden seitsemän ryhmän eläimille annettiin sama annos 50 mg/kg/päivä. Kahdeksas ryhmä oli kontrolliryhmä.

Eläimiä käsiteltiin 3 päivän ajan ja asetettiin virtsan talteenottoa varten metaboliahäkkiin. Kontaminoitumisen välttämiseksi eläimille ei käsittelyn aikana annettu ruokaa eikä juomaa. Talteenotetut virtsamäärät mitattiin 6 tunnin kuluttua ja 24 tunnin kuluttua. 6 tunnin kuluttua kaikille eläimille annettiin 25 ml/kg fysiologista seerumia. Neljäntenä päivänä eläimille annettiin viimeinen hoitokerta ja veri valutettiin lievässä dietyylieetteri-anestesiassa retro-orbitaalaisesta sinuksesta. Tulokset on annettu taulukossa 1.

2) Vaikutus verenpaineeseen

Tämä tutkimus suoritettiin indusoidusta korkeasta verenpaineesta kärsivillä rotilla Goldbaltt'in menetelmällä verrattuna indapamiiniin. Koska tämä menetelmä on yleisesti tunnettu, sitä ei ole kuvattu. Tutkimus osoittaa, että tässä testissä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on samoilla terapeuttisilla annoksilla sama verenpainetta alentava vaikutus rotilla.

3) Vaikutus kokeelliseen hyperlipemiaan kaniinilla

Tämä tutkimus suoritettiin C.B. Ammerman.in menetelmällä, C.B. Ammerman ja Coll.; Am. J. Phys. (1961) 200, 75-79.

Tässä menetelmässä viiden päivän juomattomuus indusoi kaniinilla korkeamman hepaattisen kolesterolin biosynteesin. Veri valutetaan kuudennen päivän jälkeen vatsavaltimosta ja siitä määritetään kokonaislipidit, triglyseridit, kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli (elektroforeesi

selluloosa-asetaatilla ja sen jälkeen entsymaattinen menetelmä).

Maksat poistettiin ja punnittiin. Antaminen suoritettiin kaikissa tapauksissa suoraan ruokatorveen kolmannelta viidennestä päivään. Tämä koe suoritettiin samanaikaisesti kuuden eläimen erillä. Kaksi erää toimi kontrolleina (normaali kontrolli ja kontrolli ilman ravintoa), yksi erä vertailuna (eläimet ilman ravintoa ja tieniilihapolla käsiteltyinä) ja lopuissa kolmessa erässä annettiin kolmea keksinnön mukaista yhdistettä. Näillä neljällä viimeisellä erällä annostus oli 50 mg/kg/päivä. Tulokset on ilmoitettu taulukossa 2.

Eri kokeiden yhteenvetona voidaan havaita, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on säännöllinen diureettinen vaikutus, joka on hieman parempi kuin saman kemiallisen ryhmän (tiatsidiini) tunnetuilla diureeteilla. Ne vaikuttavat myös verenpainetta alentavasti, mikä on melko yleistä diureeteilla. Tärkein tekijä on kuitenkin veren lipidimäärien merkittävä aleneminen: Tämä on erittäin suotava vaikutus, sillä diureeteilla hoidetut potilaat kärsivät yleensä myös arteriokleroosista tai muista verenkierron toimintavajavuuksista, joissa lipidimäärien alentaminen on erittäin toivottavaa. Tästä syystä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan pitää diureetteina, jotka suojaavat potilasta paremmin. Esikliniset kokeet ovat vahvistaneet tämän vaikutuksen olemassaolon ja mielenkiintoisuuden.

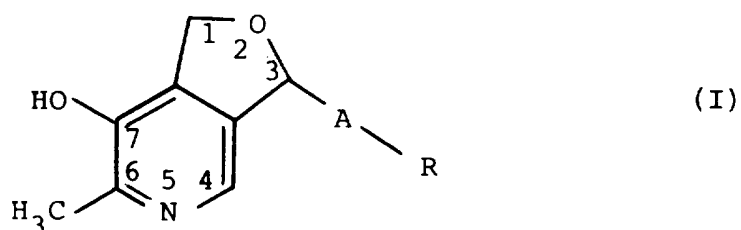
Antamistapa per os, 50 mg/kg/päivä	Tilavuudet (ml)		
	0 - 6 h	6 - 24 h	0 - 24 h
Kontrolli	5,6	14,2	19,8
Tieniilihappo	7,9	8,5	16,5
Esim. 1	9,5	10,8	20,3
Esim. 3	10,1	10,6	20,7
Esim. 5	10,4	10,8	21,3
Esim. 8	10,1	10,6	20,7
Esim. 10	9,8	11,0	20,8
Esim. 13	8,9	11,3	20,2

Taulukko 2

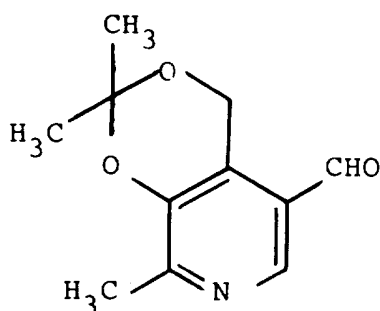
	Maksojen paino g/l	Plasma-arvot			Lipoproteiini- kolesterolit		Kokonais- kolesterolit
		Kokonais- lipidit g/l	Triglyse- ridit g/l	Kokonais- kolesterolit g/l	HDL-ko- lesteroli g/l	LD-ko- lesteroli g/l	HDL-ko- lesteroli g/l
Kontrolli	3,48	5,22	1,71	0,79	0,18	0,31	4,69
Kontrolli ilman ravintoa	2,55	11	1,19	2,63	0,38	2,10	6,85
Tieniili- happo	2,84	12,34	2,02	2,51	0,22	1,73	15,99
FI 63941	3,02	12,44	2,11	2,66	0,24	1,85	15,85
Esim. 1	2,66	11,10	1,60	2,49	0,27	1,65	8,24
Esim. 5	2,76	11,39	1,45	2,50	0,31	1,67	7,71
Esim. 8	2,69	11,92	1,51	2,46	0,32	1,67	8,01

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmalogisesti arvokkaita kaavan I



mukaisia 1,3-dihydro-6-metyyli-7-hydroksi-furo-(3,4-c)-pyri-
diinijohdoksia, jossa kaavassa A- on kaavan $-(CH_2)_n$ mukainen
ryhmä, jossa n on kokonaisluku 1 - 5, tai fenyyl- tai
tienyyli-ryhmä, ja R on vety-, kloori- tai fluori-atomia,
trifluorimetyyli-ryhmä, 1-5-hiiliatominen alkyyliryhmä,
1 - 5 hiiliatominen alkoksiryhmä, 1 - 5 hiiliatominen tio-
alkyyliryhmä, dialkyyliaminoalkoksiryhmä, jossa kussakin
alkyyliryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia ja alkoksiryhmässä on
1 - 5 hiiliatomia, tai N-pyrrolidinyyli-alkoksiryhmä, jossa
alkoksiryhmässä on 1 - 5 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä,
että refluksoidaan α^4 , 3-o-isopropylideeni-pyridoksaalia,
jonka kaava on



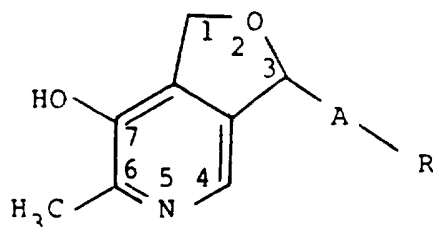
yhdessä yleiskaavan X-A-R mukaisen yhdisteen kanssa, jossa
A ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, ja X on bromi- tai

C[C@H](OC1=CC=C(C(=C1)N)OC2=CC=CC=C2)C(O)C3=CC=CC=C3

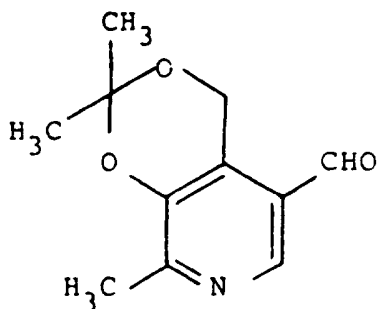
tehdään happameksi isopropylideenirenkaan aukaisemiseksi ja 3,4-syklisoitumisen edistämiseksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla
1,3-dihydro-6-metyl-7-hydroxi-furo-(3,4-c)pyridinderivat
enligt formeln I

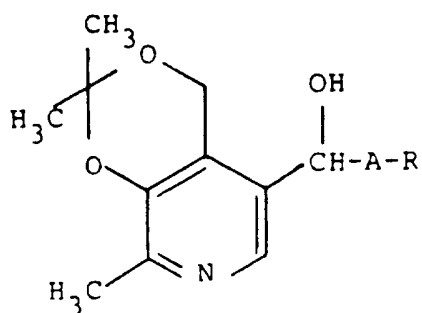


i vilken formel A är en grupp med formeln $-(CH_2)_n$, där n är ett helt tal 1 - 5, eller en fenyl- eller tienylgrupp, och R är en väteatom, klor- eller fluoratom, en trifluormetylgrupp, 1-5 kolatoms alkylgrupp, 1-5 kolatoms alkoxigrupp, 1-5 kolatoms tioalkylgrupp, dialkylaminoalkoxigrupp med 1-5 kolatomer i varje alkylgrupp och 1-5 kolatomer i alkoxigruppen, eller en N-pyrrolidinyllalkoxigrupp med 1-5 kolatomer i alkoxigruppen, k ä n n e t e c k n a t av att α^4 , 3-o-isopropylidenpyridoxal med formeln



refluxeras tillsammans med en förening med den allmänna formeln X-A-R, där A och R avser samma som ovan, och X är en brom- eller jodatom, i dietyleter i närvaro av magnesium, och den erhållna motsvarande sekundära alkoholen α^4 , 3-o-isopropyliden- α -hydroxi-5-substituerat pyridoxin med formeln

75347



surgörs för att öppna isopropylidenringen och befrämja 3,4-cykliseringen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 941
(C 07 D 491/04).