

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166207 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3295/87

(51) Int.Cl.5

C 07 D 213/61
C 07 D 213/36

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1987

(41) Alm. tilgængelig: 28 dec 1987

(44) Fremlagt: 22 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 jun 1986 CH 2608/86 27 mar 1987 CH 1186/87

(71) Ansøger: *F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124-184; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Leo *Alig; CH, Marcel *Mueller; CH

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Pyridinethanolaminderivater samt deres fremstilling og anvendelse

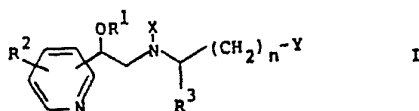
(56) Fremdragne publikationer

EP pat.nr. 23385, 101069

(57) Sammendrag:

3295-87

Pyridinethanolaminer med den almene formel I



hvor

n betegner 1 eller 2.

X betegner H, lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl eller en gruppe X^a med formlen

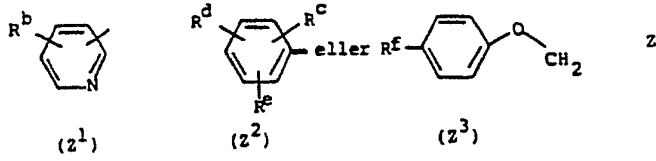


Z betegner en gruppe med formlen

DK 166207 B

fortsættes

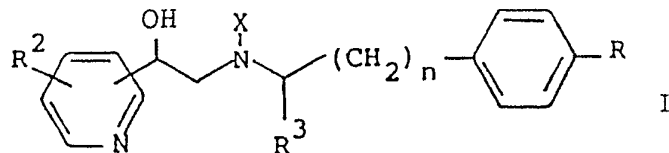
3295-87



Y betegner en gruppe

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte pyridinethanolamin-derivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser.

Pyridinethanolaminderivaterne ifølge den foreliggende opfindelse er 5 forbindelser med den almene formel I



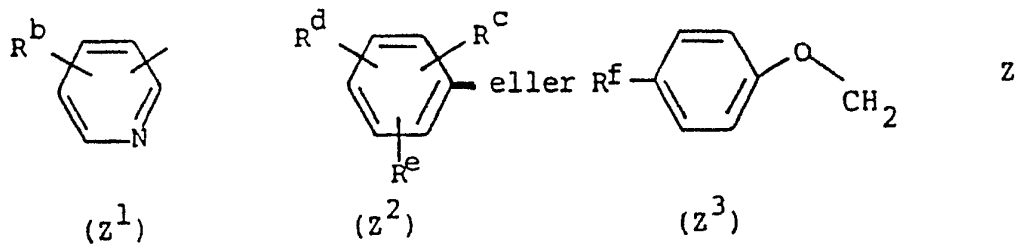
hvor

n betegner 1 eller 2,

X betegner H, lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl eller en 10 gruppe X^a med formelen



Z betegner en gruppe med formelen



R betegner en gruppe COR⁴, C(R⁵)=CHCOR⁴ eller OR⁴,

R⁴ betegner H, C₁₋₄-alkyl, (CH₂)₁₋₆-OH, (CH₂)₁₋₆-O(CH₂)₁₋₆-R⁶ eller (CH₂)₁₋₆-COR⁴,

15 R² og R^b betegner H, Cl eller Br,

R³ og R⁵ betegner H eller CH₃,

R⁴ betegner hydroxy, C₁₋₄-alkoxy eller NH₂,

R⁶ betegner H, phenyl, OH eller COR⁴,

R^c og R^e betegner H eller Cl,

20 R^d betegner H eller NH₂, og

R^f betegner H, CH₃CONH, NH₂COCH₂ eller phenyl-CH₂CH₂OCH₂CH₂O,

samt fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Udtrykket "lavere" betegner med hensyn til alkyl og alkoxy, lige-
kædede eller forgrenede grupper med 1-6, fortrinsvis 1-4, carbonato-
mer, fx methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl og isobutyl; meth-
5 oxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy og isobutoxy.

Forbindelserne med formlen I danner med syrer salte, som ligeledes er
genstand for opfindelsen. Eksempler på sådanne salte er salte med
fysiologisk acceptable mineralsyrer såsom saltsyre, brombrintesyre,
svovlsyre, phosphorsyre; eller med organiske syrer såsom oxalsyre,
10 methansulfonsyre, eddikesyre, propionsyre, citronsyre, maleinsyre,
ravsyre, æblesyre, fumarsyre, phenyleddikesyre og salicylsyre.

Forbindelserne ifølge opfindelsen indeholder mindst ét asymmetrisk
carbonatom og kan således foreligge som optisk aktive enantiomerer,
som diastereomerer eller som racemater.

15 Der foretrækkes forbindelser med formlen I, hvor en i gruppen R
tilstedeværende gruppe R^4 betegner C_{1-4} -alkoxy eller NH_2 , samt sådan-
ne forbindelser, hvor n betegner tallet 1, og R^2 betegner chlor i
6-stillingen i en 2-pyridylgruppe. Der foretrækkes endvidere sådanne
forbindelser, hvor X betegner hydrogen eller en gruppe X^a ; Z betegner
20 6-chlor-2-pyridyl, og R er 2-ethoxyethoxy, 2-phenethoxyethoxy eller
methoxycarbonylmethoxy. Der foretrækkes ligeledes sådanne for-
bindelser, hvor X betegner en gruppe X^a ; Z er phenoxymethyl, som i
para-stilling er substitueret med carbamoylmethyl, acetamid eller 2-
phenethoxyethoxy, og R betegner 2-ethoxyethoxy.

25 Af de ovennævnte forbindelser er sådanne forbindelser særligt fore-
trukne, hvor R^3 betegner hydrogen eller methyl med R-konfiguration.
Eksempler på sådanne forbindelser er:

α, α' - [[(R)-p-(2-Ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]-
bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

30 (RS)-6-Chlor- α -[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]-
methyl]-2-pyridinmethanol,

α, α' - [[[p-(2-Ethoxyethoxy)phenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

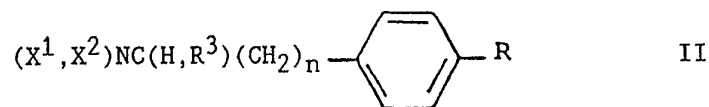
2-[p-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid,

- 5 4' - [(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]acetanilid og

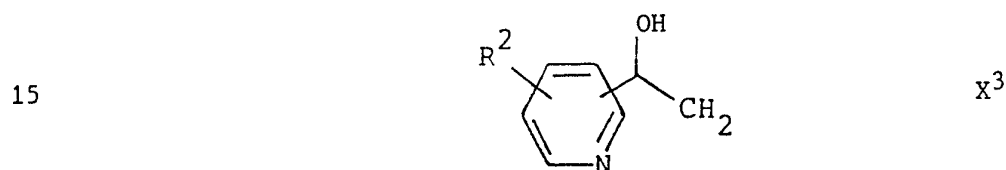
6-Chlor- α - [[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-[2-(phenethoxy)ethoxy]phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.

- 10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

a) en amin med den almene formel II



hvor den ene af X^1 og X^2 betegner hydrogen, og den anden har en anden af betydningerne for X eller er en gruppe med formlen



hvor R^2 , R^3 , n, X og R har de ovenfor anførte betydninger, alkyleres med et middel, der introducerer gruppen X^3 eller en X-gruppe, der er forskellig fra hydrogen, og

- b) en i en gruppe R i reaktionsproduktet indeholdt omsættelig substituent om ønsket omdannes funktionelt,
- 20

og en dannet forbindelse formlen I om ønsket omdannes til et syreaditionssalt.

Eksempler på alkyleringsmidler, der kan anvendes ved fremgangsmådetrin a), er forbindelser med formlerne QT, $Z^{\circ}\text{CHOHCH}_2\text{T}$, $Z^{\circ}\text{COCH}_2\text{T}$ eller

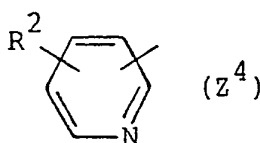


5

hvor

Q betegner én af grupperne X eller X^3 ,

Z° betegner en gruppe Z eller



og

- 10 T betegner halogen, fortrinsvis brom eller chlor, eller en sulfonatgruppe såsom methansulfonat.

- Alkyleringen a) kan foretages på i og for sig kendt måde, fx som beskrevet i europæisk patentansøgning nr. 101069A1 og nr. 140243A1, hensigtsmæssigt under opvarmning i et egnet opløsningsmiddel. På
- 15 denne måde omsættes en amin II med et epoxid III, fortrinsvis under inert atmosfære såsom argon, i et inert organisk opløsningsmiddel, fx dimethylsulfoxid (DMSO), acetonitril eller i en ether såsom tetrahydrofuran (THF) eller dioxan, eller i en alkohol såsom ethanol, ved en temperatur i området fra 60°C til reaktionsblandingsens kogepunkt.
- 20 Hvis der i stedet for epoxidet anvendes et halogenid $Z^{\circ}\text{CHOHCH}_2\text{T}$ eller $Z^{\circ}\text{COCH}_2\text{T}$, kan der arbejdes i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et halogeneret carbonhydrid, fx chloroform, ved en temperatur op til 200°C . Ved anvendelse af et lavere alkylhalogenid QT kan der arbejdes i et opløsningsmiddel såsom acetonitril i nærværelse af en base såsom
- 25 natriumcarbonat ved en temperatur op til 60°C . Ved anvendelse af et halogenid med formlen $Z^{\circ}\text{COCH}_2\text{T}$ opstår et mellemprodukt, i hvilket ketogruppen $Z^{\circ}\text{CO}$ må reduceres til alkoholgruppen $Z^{\circ}\text{CHOH}$. Denne reaktion kan udføres med et komplext metalhydrid såsom NaBH_4 i et opløsningsmiddel såsom en alkanol, fx methanol, ved ca. $20\text{-}30^{\circ}\text{C}$.

Om ønsket kan en i en gruppe R i reaktionsproduktet med formlen I indeholdt omsættelig substituent omdannes funktionelt på i og for sig kendt måde. På denne måde kan fx en phenol med formlen I, hvor R betegner hydroxy, omsættes med et middel, der indfører gruppen R".

5 Eksempler på sådanne midler er forbindelser med formlen TR", hvor T og R" har den ovenfor angivne betydning. Omsætningen kan udføres på i og for sig kendt måde, fx i et opløsningsmiddel såsom DMSO, acetone, THF eller n-propanol, i nærværelse af en base såsom kaliumhydroxid, kaliumcarbonat, kalium-tert.butylat eller triethylamin, eventuelt
10 under argonatmosfære ved en temperatur op til reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur.

En i gruppen R tilstedeværende lavere carbalkoxygruppe kan hydrolyseres til carboxygruppen på i og for sig kendt måde, fx med en syre såsom saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller med en base såsom
15 et alkalimetahydroxid, hensigtsmæssigt ved en temperatur op til ca. 110°C og i et opløsningsmiddel såsom vand eller en lavere alkanol, fx methanol eller ethanol, ved den sure hydrolyse eller i en vandig lavere alkanol ved den basiske hydrolyse.

Aminerne med formlen II og de til fremgangsmådetrin a) anvendelige
20 alkyleringsmidler kan, såfremt de ikke er kendte forbindelser, fremstilles på i og for sig kendt måde. På denne måde kan der fremstilles epoxyethylpyridin III ved omsætning af det relevante pyridincarbaldhyd med trimethylsulfoniummethylid i flydende ammoniak.

Pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen kan anvendes som
25 aktivstoffer i farmaceutiske præparater til behandling af fedme og/eller diabetes mellitus, især til behandling af overvægtige voksne diabetikere. Under dyreforsøg blev der ved administration af pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen iagttaget en øget katabolisme, især i fedtet. Det blev yderligere iagttaget, at pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen stimulerer dannelsen af brunt
30 fedtvæv hos rotter og obes-hyperglykæmiske mus. Som bekendt tilskrives defekter i det brune fedtvæv en væsentlig rolle ved indtræden af fedme. På obes-hyperglykæmiske mus og streptozotocin-diabetiske rotter har pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen en ud-

præget antidiabetisk virkning, idet de virker hypoglykæmisk og formindsker glykosurien.

Pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen udviser kun ringe virkning på hjertefunktion og kredsløb. Doseringen kan afhængigt af
5 virkningsstyrken af de enkelte forbindelser og patientens individuelle behov udgøre 0,5-1.000 mg/dag, fortrinsvis 2-200 mg/dag, for en voksen, hvorhos dosis kan administreres som en enkelt dosis eller i flere doser fordelt i løbet af dagen.

Endvidere kunne der ved pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen i dyreforsøget påvises en forøgelse i proteinindholdet og en
10 nedgang i fedtindholdet i kroppen. Pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen fører således til en forøgelse i den magre kropsvægt på bekostning af fedtandelen. Således kan pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen anvendes inden for humanmedicinen til
15 behandling af tilstande, som er forbundet med forhøjet proteinnedbrydning, fx ved rekonvalescens efter operationer. Til denne anvendelse er administrationsdoserne de samme som ved behandling af fedme og/eller diabetes mellitus.

Pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen kan også finde
20 anvendelse ved opfodring af slagtedyr såsom kvæg, svin, får og fjerkræ. Til denne anvendelse kan administrationsdoserne og -formerne være de samme som for vitaminer. Pyridinethanolaminderivaterne ifølge opfindelsen kan også anvendes som fodertilsætning i doser på 0,01-100 mg/kg, alt efter stof, dyreart og alder.

25 De farmaceutiske præparater indeholder aktivstoffet sammen med et tolerabelt farmaceutisk, organisk eller uorganisk bærestof, fx vand, gelatine, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteolier, polyalkylenglycoler, vaseline, etc. De farmaceutiske præparater administreres fortrinsvis oralt, fx i form af tabletter,
30 ter, kapsler, piller, pulvere, granulater, opløsninger, sirupper, suspensioner, eliksirer, etc. Administrationen kan dog også være parenteral, fx i form af sterile opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De farmaceutiske præparater kan være steriliseret og/eller indeholde bestanddele såsom konserveringsmidler, stabilisatorer,

befugtningsmidler, emulgatorer og salte til at ændre det osmotiske tryk, samt pufferstoffer.

Opfindelsen angår også anvendelsen af forbindelserne med formlen I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af fedme, diabetes mellitus og af tilstande, der er forbundet med forhøjet proteinnedbrydning, eller som fodertilsætning til slagtedyr, der skal opfodres.

Virksomheden af de hidtil ukendte forbindelser med formlen I tydeliggøres ved hjælp af nedenstående forsøgsresultater:

10 *Virksomheden på oxygenforbruget*

Albino-hanrotter med en vægt på 160-180 g blev efter 24 timers faste sat i stofskiftebure. Burene blev luftet med konstant 6 liter rumluft/minut, hvilken luft blev ækvilibreret ved et dugpunkt på 11°C. Der blev udtaget prøver af afgangsluften efter fornyet ækvilibrering med 14 minutters mellemrum, og oxygen- og CO₂-indholdet blev analyseret. Efter en tilvænningsperiode på 4 timer blev der til dyrene, der var opdelt i grupper på hver 6 dyr, administreret enten placebo (5% gummi arabicum) eller teststoffet (suspenderet i 5% gummi arabicum) per os. Derefter blev bestemmelserne gennemført i 12 timer. I tabel I er angivet det procentuelle middel-oxygenforbrug efter medikation i løbet af de første 3 timer og i løbet af den samlede forsøgsvarighed (12 timer) af oxygenforbruget i tilvænningsperioden, idet der blev foretaget tilsvarende korrektioner for ændringer i placebo-gruppen.

TABEL 1

Forbindelse fremstillet ifølge eksempel nr.	Dosis $\mu\text{M}/\text{kg}$	O ₂ -forbrug		
		% af værdi fra forperioden 1.-3. time	1.-12. time	
5	2Fb	0,3	152	121
	4B	0,1	165	124
	4C	0,3	180	133
	4Fa	0,1	139	109
10	4G	0,3	123	105
	4Ia	1	183	137
	4Jb	1	185	140
	4Jc	0,3	143	117
	4Ka	0,1	158	118
15	4Kb	0,3	156	116
	5a	0,1	139	113
	5b	1	172	127
	7	1	156	115
	8A	1	176	132
20	8B	0,1	135	107
	9	1	185	143
	11	1	174	134

Endvidere blev repræsentanter for forbindelserne ifølge opfindelsen sammenlignet med forbindelser kendt fra EP 23385 B1, EP 164700 A2 og EP 101069 B1, og resultaterne er vist i nedenstående tabeller 2-5. I tabel 2 blev mono(pyridylethanol)aminer ifølge opfindelsen sammenlignet med en mono(phenylethanol)amin kendt fra EP 23385 B1; i tabel 3 blev N-pyridylethanol-N-phenoxypropanolaminer ifølge opfindelsen sammenlignet med en bis(phenylethanol)amin kendt fra EP 164700 A2; og i tabellerne 4 og 5 blev bis(pyridylethanol)aminer og N-pyridylethanol-N-phenylethanolaminer sammenlignet med bis(phenylethanol)aminer og N-phenylethanol-N-ethanolaminer kendt fra EP 101069 B. I tabel 4 og 5 angiver spalten X den dosis af forbindelsen, ved hvilken der hos rotter optræder en betragtelig uønsket virkning på hjerteaktiviteten og kredsløbet. Af dataene fremgår det, at forbindelserne ifølge

opfindelsen udviser en overraskende bedre virkning end de kendte forbindelser eller udviser en overraskende lavere uønsket virkning på hjerteaktiviteten og kredsløbet.

TABEL 2

5	Forbindelse fremstillet ifølge eksempel nr.	Dosis p.o. til rot- ter $\mu\text{M}/\text{kg}$	O ₂ -forbrug	
			% af værdi fra forperioden 1.-3. time	1.-12. time
10	2Fa	1,0	164	141
	2Fb	0,35	170	143
	2Ga	1,4	186	151
	4C	1,1	189	156
		0,11	180	143
15	4Fa	0,36	182	134
		0,036	139	109
	4H	0,42	181	144
	11	1,2	187	161
	10	3,9	180	138
20	21A	0,4	178	144
	21B	3,7	147	122

Eksempel 6 fra EP 23385 B1:

21 mg/kg p.o. til mus:

O₂-forbrug på 143% i forhold til kontroller over et tidsrum på 21

25 timer.

TABEL 3

Forbindelse fremstillet ifølge eksempel nr.	Dosis p.o. til rot- ter $\mu\text{M}/\text{kg}$	O ₂ -forbrug % af værdi fra forperioden	
		1.-3. time	1.-12. time
5			
7	1,7	173	125
	0,57	156	115
8A	1,8	183	148
	0,59	176	132
10	0,18	166	122
8B	0,69	177	133
	0,069	135	107

Eksempel 1 fra EP 164700 A2:

15 0,57 mg/kg p.o. til rotter:

O₂-forbrug på 132% og 110% i forhold til kontroller over et tidsrum på henholdsvis 3 og 21 timer.

TABEL 4

Forbindelse fremstillet ifølge eksempel nr.	Dosis p.o. til rot- ter $\mu\text{M}/\text{kg}$	O ₂ -forbrug		X mg/kg	
		% af værdi fra forperioden 1.-3. time	1.-12. time		
5	2Fc	1,5	163	146	20
	2Gc	1,6	158	138	15
	4B	0,53	174	143	1,1
		0,053	165	124	
10	4G	1,6	185	134	20
	4Jb	0,61	185	140	2
	4Jc	0,61	178	133	2,6
	4Ka	0,53	196	149	0,73
		0,053	158	118	
15	4Kb	0,53	186	125	2
		0,16	156	116	
	5A	0,53	169	132	2
		0,053	139	113	
	5B	0,53	172	127	3
20	8C	1,5	159	142	45
	12A	0,56	165	131	10

TABEL 5

5	Forbindelse fremstillet i EP 101069 B1, eksempel nr.	Dosis p.o. til rotter $\mu\text{M}/\text{kg}$	O ₂ -forbrug		X mg/kg
			% af værdi 1.-3. time	% af værdi fra forperioden 1.-12. time	
	8	13	184	133	
		4,3	139	112	<3
10	12	4,3	190	139	
		0,43	140	109	0,3
	18	3,6	181	135	
15		0,36	146	114	<0,1
	25	1,3	155	116	

EKSEMPEL 1

En opløsning af 1,51 g p-[(R)-2-aminopropyl]phenol og 1,33 g 2-(epoxyethyl)pyridin (vundet ved omsætning af pyridin-2-carbaldehyd med trimethylsulfoniummethylid i flydende ammoniak, IR-bånd ved 3056, 3012, 1593, 1474, 1438, 1148, 995, 878, 781 cm^{-1}) i 40 ml DMSO blev opvarmet i 24 timer til 100°C under argonatmosfære. Reaktionsblandingen blev derefter indampet til tørhed i højvakuum ved 70°C, og remanensen blev chromatograferet på silicagel med chloroform/n-propanol/mættet vandig NH₃-opløsning (i forholdet 1000:100:5). Derved fik man

- a) 0,8 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21^\circ$ (c = 0,3 i MeOH), og
- 30 b) 1,4 g (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29^\circ$ (c = 0,5 i methanol).

EKSEMPEL 2

Analogt med eksempel 1 fik man:

- 2A) Ud fra 1,70 g 2-chlor-6-epoxyethylpyridin (fremstillet ud fra 6-chlor-2-pyridincarbaldehyd ved methylering med dimethylsulfonium-methylenid i flydende ammoniak, IR-bånd ved 1587, 1563, 1448, 1416, 1158, 1135, 888, 798 cm^{-1}) og 1,51 g p-[(R)-2-amino-propyl]phenol
- 5 a) 0,94 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]-bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0,5 i MeOH) og
- 10 b) 2,3 g (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]amino]methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ (c = 0,5 i methanol)
- 2B) ud fra 1,60 g 2-epoxyethylpyridin og 1,50 g tyramin
- a) 0,84 g α, α' -[[[p-hydroxyphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], IR-bånd ved 1612, 1596, 1571, 1515, 1242, 1106, 15 1075, 826 og 770 cm^{-1} og
- b) 1,34 g (RS)- α -[[[p-hydroxyphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-bånd ved 1612, 1594, 1571, 1515, 1250, 828, 769 cm^{-1} ,
- 2C) ud fra 1,71 g 2-chlor-6-epoxyethylpyridin og 1,51 g tyramin
- a) 1,1 g α, α' -[[[p-hydroxyphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], IR-bånd ved 3276, 1613, 1585, 1561, 1515, 20 1232, 829, 798 cm^{-1} og
- b) 1,9 g (RS)-6-chlor- α -[[[p-hydroxyphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-bånd ved 1612, 1685, 1561, 1515, 1252, 1158, 1138, 1108, 1047, 828, 798 cm^{-1} ,
- 25 2D) ud fra 3,0 g p-[(R)-2-aminopropyl]phenol og 6,0 g 2-brom-6-epoxyethylpyridin (fremstillet ved omsætning af 2-brom-pyridin-6-carbalde-

hyd og trimethylsulfoniummethyloid i flydende ammoniak, IR-bånd ved 1585, 1556, 1444, 1412, 1159, 1119, 882, 796 cm^{-1})

a) 7,39 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]-bis[(RS)-6-brom-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13^{\circ}$ (c = 0,7 i MeOH) og

5 b) 2,0 g (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]amino]methyl]-6-brom-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19^{\circ}$ (c = 1,0 i MeOH),

2E) ud fra 3,6 g 2-chlor-6-epoxyethylpyridin og 3,3 g p-[(R)-3-amino-butyl]phenol

10 a) 2,50 g α, α' -[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62^{\circ}$ (c = 0,7 i MeOH) og

b) 3,5 g (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4^{\circ}$ (c = 0,6 i MeOH),

15 2F) ud fra 2-chlor-6-epoxyethylpyridin og p-[(R)-2-aminopropyl]benzoesyremethylester

a) p-[(R)-2-[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester, smeltepunkt 140-142°C (af methylenchlorid/hexan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38^{\circ}$ (c = 0,4 i MeOH)

20 b) p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester, smeltepunkt 67-68°C (af ether), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73^{\circ}$ (c = 0,7 i MeOH) og

c) p-[(R)-2-[bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33^{\circ}$ (c = 0,3 i methanol),

25 2G) ud fra 2-chlor-6-epoxyethylpyridin og p-[(R)-2-aminopropyl]- β -methylkanelisyremethylester

a) p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]pro-

pyl] β -methylkanelisyremethylesteroxalat, smeltepunkt 127-129°C, $[\alpha]_D^{20}$
= -39° (c = 0,9 i methanol)

b) p-[(R)-2-[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl] β -methyl-kanelisyremethylester, smeltepunkt 101-102°C, $[\alpha]_D^{20}$ =
5 -41° (c = 0,4 i MeOH) og

c) p-[(R)-2-[bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]- β -methylkanelisyremethylester, $[\alpha]_D^{20}$ = -26° (c = 0,3 i MeOH),

2H) ud fra 1,0 g (R)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin og
695 mg 2-(epoxyethyl)pyridin

10 a) 200 mg α, α' -[[[(R)-3-(p-carbamoylphenyl)-1-methylpropyl]imino]-
dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol], $[\alpha]_D^{20}$ = -48° (c = 1,0 i
MeOH) og

b) 829 mg p-[(R)-3-[[[(RS)- β -hydroxy-2-pyridylethyl]amino]butyl]ben-
zamid, $[\alpha]_D^{20}$ = +10° (c = 1,0 i MeOH),

15 2I) ud fra 1,0 g (R)-1-methyl-3-(4-aminocarbonylphenyl)propylamin og
695 mg 4-(epoxyethyl)pyridin 480 mg p-[(R)-3-[[[(RS)- β -hydroxy-4-
pyridylethyl]amino]butyl]benzamid, $[\alpha]_D^{20}$ = +6° (c = 1,0 i MeOH).

EKSEMPEL 3

En opløsning af 500 mg (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- δ -methylphenethyl]ami-
20 no]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 1b), 280 mg 2-ethoxyethylme-
thansulfonat og 185 mg KOH i 20 ml n-propanol blev opvarmet i 24
timer under argonatmosfære til kogning under tilbagesvaling. Til
oparbejdning blev opløsningen hældt ud i isvand og ekstraheret med
ethylacetat. Den organiske fase blev vasket med vand, tørret over
25 Na₂SO₄ og inddampet til tørhed i vakuum. Remanensen blev chromatogra-
feret på SiO₂. 340 mg (RS)- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphe-
nethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol blev elueret med chloroform/n-
propanol/vandig mættet NH₃-opløsning (1000:20:2). $[\alpha]_D^{20}$ = -20° (c =
0,3 i methanol).

EKSEMPEL 4

Analogt med eksempel 3 fik man

4A) ud fra 600 mg α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]di-
methylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol] (eksempel 1a) og 282 mg 2-et-
5 hoxyethylmethansulfonat 325 mg α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -
methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol].
 $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0,5 i methanol)

4B) ud fra 810 mg α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]di-
10 methylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Aa) og 336 mg
2-ethoxyethylmethansulfonat 450 mg α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -
methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol].
 $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 0,5 i MeOH)

4C) ud fra 1,0 g (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]amino]-
15 methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol (eksempel 2Ab) og 610 mg 2-ethoxy-
ethylmethansulfonat 900 mg (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -
methylphenethyl]amino]-methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c =
1,0 i MeOH).

4D) ud fra 1,23 g (RS)- α -[[[p-hydroxyphenethyl]amino]methyl]-2-pyri-
20 dinmethanol (eksempel 2Bb) og 0.95 g 2-ethoxyethylmethansulfonat

a) 0.64 g (RS)- α -[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-2-
pyridinmethanol, IR-bånd ved 3296, 1611, 1591, 1571, 1511 cm^{-1} og

b) 280 mg (RS)- α -[[[(2-ethoxyethyl)p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]ami-
no]methyl]-2-pyridinmethanol. IR-bånd ved 3414, 1610, 1590, 1571,
25 1511, 1246, 1120, 1065, 823, 770 cm^{-1} .

4E) ud fra 780 mg α, α' -[[[p-hydroxyphenethyl]imino]dimethylen]bis-
[(RS)-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Ba) og 368 mg 2-ethoxyethylme-
thansulfonat 540 mg α, α' -[[[p-(2-ethoxyethoxy)-phenethyl]imino]di-
methylen]bis[(RS)-2-pyridinmethanol, IR-bånd ved 3364, 3233, 1610,
30 1591, 1571, 1511, 1245, 1123, 1067, 823, 771 cm^{-1}

4F) ud fra 830 mg (RS)-6-chlor- α -[[[p-hydroxyphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 2Cb) og 584 mg 2-ethoxyethylmethansulfonat

a) 500 mg (RS)-6-chlor- α -[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol. IR-bånd ved 2927, 2870, 1610, 1583, 1561, 1511, 1438, 1247, 1121, 800 cm^{-1} og

b) 252 mg (RS)-6-chlor- α -[(2-ethoxyethyl)[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, IR-bånd ved 3410, 2868, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 1065, 824, 799 cm^{-1}

10 4G) ud fra 1,0 g α, α' -[[[p-hydroxyphenethyl]imino]dimethylen]bis-[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Ca) og 433 mg 2-ethoxyethylmethansulfonat 520 mg α, α' -[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol]. IR-bånd ved 3385, 1610, 1584, 1561, 1511, 1245, 1157, 1133, 825, 799 cm^{-1}

15 4H) ud fra 1,80 g (RS)- α -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]amino]methyl]-6-brom-2-pyridinmethanol (eksempel 2Db) og 1,14 g 2-ethoxyethylmethansulfonat 1,1 g (RS)-6-Brom- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol. Smeltepunkt; 71°C (af acetone-hexan). $[\alpha]_D^{20} = -5$ (c = 0,5 i methanol)

20 4I) ud fra 6,7 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-brom-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Da) og 2,35 g 2-ethoxyethylmethansulfonat

a) 2,0 g (R)-6-brom- α -[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]-[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol. $[\alpha]_D^{20} = -61$ (c = 1,0 i MeOH). Diastereomerforhold RSR:RRR 2:1 og

b) 1,0 g α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis-[(S)-6-brom-2-pyridinmethanol]. $[\alpha]_D^{20} = +58$ (c = 1,0 i MeOH)

- 4J) ud fra 2,3 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Aa) og 1,47 g 2-phenethoxyethylmethansulfonat
- a) 360 mg α, α' -[[[(R)-p-(2-phenethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(R)-6-chlor-2-pyridinmethanol]. $[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ (c = 1,0 i MeOH)
- b) 590 mg (R)-6-chlor- α -[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]-(R)- α -methyl-p-(2-phenethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol. $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (c = 1,0 i MeOH) og
- 10 c) 520 mg α, α' -[[[(R)-p-[2-(phenethoxy)ethoxy]- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(S)-6-chlor-2-pyridinmethanol]. $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (c = 1,0 i MeOH)
- 4K) ud fra 3,0 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Aa)
- 15 a) 869 mg af 1:2-blandingen af α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(R)-6-chlor-2-pyridinmethanol] og (R)- α -[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]-(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ (c = 0,3 i methanol) og
- 20 b) 280 mg α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(S)-6-chlor-2-pyridinmethanol]. $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (c = 0,4 i methanol)
- 4L) ud fra 1,60 g (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 2Eb) 0,970 g (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-3-(2-ethoxyethoxy)phenyl]-1-methylpropyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol. Smeltepunkt: 66°C. $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c = 0,8 i MeOH)
- 25

EKSEMPEL 5

En opløsning af 2,15 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Aa) i 95 ml acetone blev efter tilsætning af 314 mg pulveriseret KOH, 860 mg eddikesyremethylester og en smule kaliumiodid omrørt i 5 timer under argonatmosfære ved stuetemperatur. Til oparbejdning blev opløsningen hældt ud i isvand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske ekstrakt blev vasket neutral med vand, tørret med natriumsulfat og inddampet over vakuum. Remanensen blev chromatograferet på 300 SiO₂. Med chloroform/hexan/n-propanol/mættet NH₃-opløsning (1000:1000:5:0,5) blev først

- a) 600 mg [p-[(R)-2-[bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]-amino]propyl]phenoxy]eddikesyremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ (c = 1,0 i methanol) elueret.
- 15 b) Yderligere fraktioner leverede resulterede i 310 mg [p-[(R)-2-[bis[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]phenoxy]eddikesyremethylester, $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 1,0 i methanol).

EKSEMPEL 6

Analogt med eksempel 5 fik man ud fra α, α' -[[[(R)-3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Ea)

- a) [p-[(R)-3-[bis[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]-butyl]phenoxy]eddikesyremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ (c = 0,5 i MeOH), og
- 25 b) [p-[(R)-3-[bis[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]-butyl]phenoxy]eddikesyremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ (c = 0,2 i MeOH).

EKSEMPEL 7

En blanding af 800 mg (RS)-6-chlor- α -[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 4Fa), 40 ml DMSO og 912 mg 2-[p-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]acetamid blev opvarmet til 100°C under
 5 omrøring i 18 timer. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed i vakuum, og remanensen blev chromatograferet på silicagel. Med chloroform/n-propanol/vandig mættet NH₃ (1000:20:2) kunne 690 mg 2-[p-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid elueres.
 10 IR-bånd ved 3347, 3203, 1668, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 822, 800 cm⁻¹.

EKSEMPEL 8

Analogt med eksempel 7 fik man

- A) under anvendelse af 4'-(2,3-epoxypropoxy)acetanilid ud fra 1,0 g
 15 (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]-methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 4C) 530 mg 4'-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]acetanilid, $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c = 0,4 i MeOH)
- 20 B) under anvendelse af 1,2-epoxy-3-[p-[2-(phenethoxy)ethoxy]phenoxy]-propan ud fra 1,0 g (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 4C) 260 mg 6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-[2-(phenethoxy)ethoxy]phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-
 25 pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (c = 0,3 i MeOH)
- C) ud fra 500 mg p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester (eksempel 2Fb) og 442 mg (S)-3-chlorstyroloxid 280 mg p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][(S)-m-chlor- β -hydroxyphenethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester, $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ (c = 0,5 in MeOH).
 30

EKSEMPEL 9

Til en til 50°C opvarmet opløsning af 1,89 g (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy- α -methylphenethyl)]-amino]methyl-2-pyridinmethanol (eksempel 4C) i 100 ml chloroform blev i 30 minutter portionsvis sat
5 1,56 g 4-amino-3,5-dichlor-phenacylbromid og opløsningen blev derefter opvarmet i 20 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen blev derefter indampet til tørhed i vacuum. Remanensen blev opløst i 75 ml methanol, blandet med 25 ml vand og opløsningen blev afkølet til 5°C. En opløsning af 400 mg natriumborhydrid i 5 ml vand blev
10 dryppet i ved 0-5°C og reaktionsblandingen blev omrørt i 90 minutter. Til oparbejdning blev opløsning hældt ud i isvand og ekstraheret tre gange med methylchlorid. De organiske ekstrakter blev vasket med vand, tørret med Na₂SO₄ og indampet i vakuum. Man fik 2,9 g af et råprodukt, som blev chromatograferet på 200 g silicagel. Med hexan/
15 acetone 4:1 kunne 850 mg (RS)- α -[[[(RS)-4-amino-3,5-dichlor- β -hydroxyphenethyl][(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-6-chlor-2-pyridinmethanol elueres. $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c = 0,5 i MeOH).

EKSEMPEL 10

20 En blanding af 900 mg (RS)-6-chlor- α -[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 4Fa), 25 ml acetonitril, 0,41 ml ethyliodid og 262 mg natriumcarbonat blev under omrøring i 7 timer opvarmet til 50°C. Efter tilsætning af 0,21 ml ethyliodid blev
25 blandingen opvarmet til 50°C i 44 timer. Til oparbejdning blev reaktionsblandingen filtreret og filtratet blev indampet til tørhed i vakuum. Remanensen blev chromatograferet på 50 g silicagel. Med chloroform/n-propanol/vandig mættet NH₃ (1000:10:1) kunne 700 mg (RS)-6-chlor- α -[[ethyl[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol elueres. IR-bånd ved 3426, 1611, 1584, 1562, 1511,
30 1246, 1127, 822, 800 cm⁻¹.

EKSEMPEL 11

Analogt med eksempel 10 opnåede man under anvendelse af methylodid i stedet for ethyliodid ud fra 870 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol (eksempel 4C) 580 mg (RS)-6-Chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]methyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ$ (c = 0,4 i MeOH).

EKSEMPEL 12

En blanding af 1,39 g α, α' -[[[(R)-p-hydroxy- α -methylphenethyl]imino]-dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol] (eksempel 2Aa), 600 mg 6-brom-1-hexanol, 370 mg kalium-t-butylat og 15 ml DMSO blev under argonatmosfære omrørt ved stuetemperatur i 90 minutter. Til oparbejdning blev opløsningen inddampet i vakuum og remanensen blev chromatograferet på SiO₂. Der blev opnået:

15 a) 440 mg α, α' -[[[(R)-p-(6-hydroxyhexyloxy)- α -methylphenethyl]imino]-dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol. $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c = 0,3 i methanol) og

b) 370 mg (RS)-6-chlor- α -[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-(6-hydroxyhexyloxy)ethyl][(R)-p-(6-hydroxyhexyloxy)- α -methylphenethyl]amino]-methyl]-2-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0,5 i MeOH).

EKSEMPEL 13

484 mg 3-[(RS)-2-oxiranyl]pyridin og 549 mg tyramin kogt i 20 timer under tilbagesvaling i 10 ml Acetonitril. Reaktionsblandingen blev inddampet til tørhed i vakuum, og remanensen blev chromatograferet på silicagel med MeOH. Efter affarvning med aktivkul og krystallisation med acetonitril fik man 200 mg (RS)- α -[(p-hydroxyphenethyl)amino]-methyl]-3-pyridinmethanol. Smeltepunkt: 112-114°C.

EKSEMPEL 14

Analogt med eksempel 13 fik man

A) ud fra 1,3 g p-(2-ethoxyethoxy)-phenethylamin (fremstillet ved reaktion af N-carbobenzoxytyraminer i DMSO i nærværelse af kalium-
5 hydroxid med ethoxyethylmethansulfonat og katalytisk hydrogenering af det opnåede benzyl-[p-(2-ethoxyethoxy)]phenethylcarbamater i methanol i nærværelse af Pd/C) og 726 mg 3-[(RS)-2-oxiranyl]pyridin

a) 670 mg (RS)- α -[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-3-pyridinmethanol, $\epsilon_{224} = 11900$. $\epsilon_{261} = 3200$ og

10 b) 150 mg α . α '-[[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-3-pyridinmethanol]. NMR (i CDCl_3) 1,23 ppm (t) $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 2,6-3,1 ppm (m) CH_2N , CH_2Ar ;

3,59 ppm (q) $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; 3,77 og 4,10 ppm (t) $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$; 4,75 ppm (m) CH-OH ; 6,9; 7,1; 7,26; 7,7; 8,5 ppm (m) arom. H.

15 B) ud fra 309 mg 3-[(RS)-2-oxiranyl]pyridin og 570 mg (R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethylamin - fremstillet ud fra (R)-p-hydroxy- α -methylphenethylamin med chlormyresyrebenzylester i dioxan og vand i nærværelse af natriumhydrogen, omsætning af det opnåede (R)-N-carbobenzoxy-p-hydroxy- α -methylphenethylamin i DMSO med chlorethylethylether og kaliumhydroxid, fulgt af katalytisk hydrogenering i MeOH i
20 nærværelse af Pd/C af det opnåede (R)-benzyl-[p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethylcarbamater] - 248 mg (RS)- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-3-pyridinmethanol, $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$ (0,4% i MeOH).

25 EKSEMPEL 15

5 mmol af det relevante epoxy-pyridinderivat og 5 mmol af det relevante aminoderivat omrøres i 5 ml DMSO 15,5 timer ved 100°C . Reaktionsblandingen fortyndes med vand og ekstraheres tre gange med methylenchlorid. Methylenchloridopløsningerne vaskes med vand og kogsalt,

tørres og inddampes under vakuum. Remanensen chromatograferes på silicagel med ether.

Herved opnåedes:

A) (RS)-4-Chlor- α -[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]methyl]-2-
5 pyridinmethanol, $\epsilon_{268} = 3880$.

B) α, α' -[[p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-4-
chlor-2-pyridinmethanol], $\epsilon_{262} = 6630$, $\epsilon_{269} = 6380$.

EKSEMPEL 16

Analogt med eksempel 13 fik man (RS)-2-chlor- α -[[p-(2-ethoxyethoxy)-
10 phenethyl]amino]methyl]-4-pyridinmethanol. Smeltepunkt: 76-78°C; $\epsilon_{201} = 25940$, $\epsilon_{224} = 13300$, $\epsilon_{263} = 3740$, $\epsilon_{269} = 3690$.

Udgangsmaterialet 2-chlor-4-(2-oxiranyl)pyridin. $\epsilon_{201} = 15080$, $\epsilon_{265} = 2790$, blev fremstillet ved reduktion af 2-chlorisonicotinsyremethylester med diisobutylaluminiumhydrid i toluen og ved omsætning af det
15 opnåede 2-chlorisonicotinaldehyd, Smeltepunkt: 46-48°C: $\epsilon_{264} = 2810$, $\epsilon_{200} = 9950$, i methylenchlorid/50% NaOH med trimethylsulfoniummethylsulfat.

EKSEMPEL 17

A) En opløsning af 958 mg p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-
20 hydroxyethyl]amino]propyl]- β -methylkanelnsyremethylester-oxalat (eksempel 2Ga), 60 ml 5% methanolisk KOH og 10 ml vand blev i 3 timer opvarmet til 50°C under argonatmosfære. Til oparbejdning blev opløsningen fortyndet med vand, standset med 2N Saltsyre til pH 5 og ekstraheret flere gange med eddikesyreester. De samlede ekstrakter
25 blev tørret og inddampet i vakuum. Man fik 550 mg amorft p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]- β -methylkanelnsyrehydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 0,5 i MeOH):

- B) Analogt med eksempel 17 A fik man ud fra 697 mg p-[(R)-2-[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]benzoesyremethylester 420 mg amorft p-[(R)-2-[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl]-amino]propyl]benzoesyre-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c = 0,5 i MeOH).

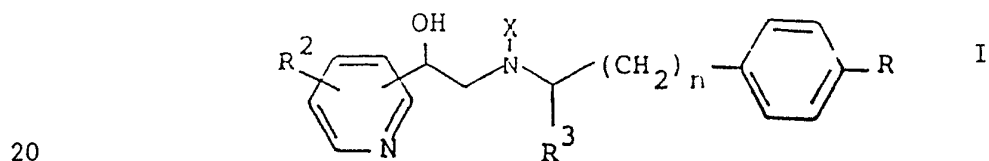
EKSEMPEL 18

På sædvanlig måde bliver tabletter med følgende sammensætning fremstillet:

	Biologisk virksomt stof med formel I, fx	
10	(RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol	250 mg
	Lactose	200 mg
	Majsstivelse	300 mg
	Majsstivelsespasta	50 mg
15	Calciumstearat	5 mg
	Dicalciumphosphat	45 mg

PATENTKRAV

1. Pyridinethanolaminderivater med den almene formel I



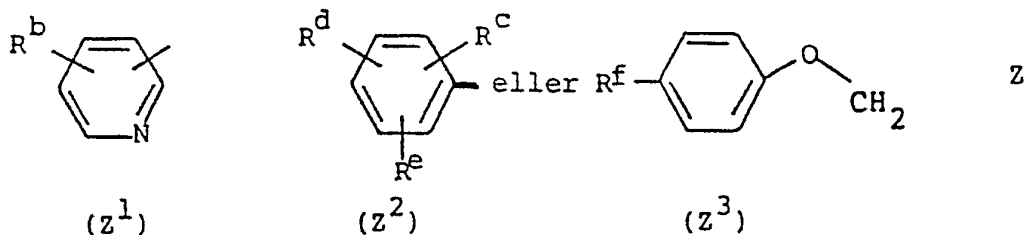
hvor

n betegner 1 eller 2,

- 25 X betegner H, lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl eller en gruppe X^a med formlen



Z betegner en gruppe med formlen



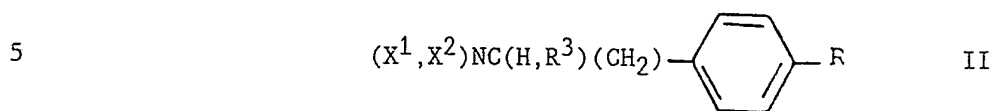
- R betegner en gruppe COR^4 , $C(R^5)=CHCOR^4$ eller OR'' ,
 R'' betegner H, C_{1-4} -alkyl, $(CH_2)_{1-6}-OH$, $(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R^6$ eller $(CH_2)_{1-6}-COR^4$,
 5 R^2 og R^b betegner H, Cl eller Br,
 R^3 og R^5 betegner H eller CH_3 ,
 R^4 betegner hydroxy, C_{1-4} -alkoxy eller NH_2 ,
 R^6 betegner H, phenyl, OH eller COR^4 ,
 R^c og R^e betegner H eller Cl,
 10 R^d betegner H eller NH_2 , og
 R^f betegner H, CH_3CONH , NH_2COCH_2 eller phenyl- $CH_2CH_2OCH_2CH_2O$,
 samt fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf.

2. Forbindelser ifølge krav 1,
 k e n d e t e g n e t v e d, at en i gruppen R tilstedeværende
 15 gruppe R^4 er C_{1-4} -alkoxy eller NH_2 .
3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,
 k e n d e t e g n e t v e d, at n betegner tallet 1, R^2 betegner
 chlor i 6-stillingen i en 2-pyridylgruppe, og R^3 betegner hydrogen
 eller methyl med R-konfiguration.
- 20 4. Forbindelser ifølge krav 1, 2 eller 3,
 k e n d e t e g n e t v e d, at X betegner hydrogen eller en gruppe
 X^a ; Z betegner 6-chlor-2-pyridyl, og R betegner 2-ethoxyethoxy,
 2-phenethoxyethoxy eller methoxycarbonylmethoxy.
5. Forbindelser ifølge krav 1, 2 eller 3,
 25 k e n d e t e g n e t v e d, at X betegner en gruppe X^a ; Z betegner
 phenoxymethyl, som i para-stilling er substitueret med carbamoylmeth-
 yl, acetamid eller 2-phenethoxyethoxy, og R betegner 2-ethoxyethoxy.

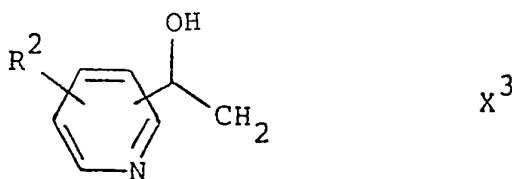
6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t v e d, at den er α, α' -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol].
- 5 7. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t v e d, at den er (RS)-6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.
8. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t v e d, at den er α, α' -[[[p-(2-Ethoxyethoxy)-phenethyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol].
- 10 9. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t v e d, at den er 2-[p-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][p-(2-ethoxyethoxy)phenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid.
- 15 10. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t v e d, at den er 4'-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyethyl][(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]acetanilid.
11. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
20 k e n d e t e g n e t v e d, at den er 6-chlor- α -[[[(R)-p-(2-ethoxyethoxy)- α -methylphenethyl][(RS)-2-hydroxy-3-[p-[2-(phenethoxy)ethoxy]phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.
12. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11 til brug ved behandling af fedme, diabetes mellitus og af tilstande, som er
25 forbundet med forhøjet proteinedbrydning, eller som fodertilsætning til slagtedyr, der skal opfodres.
13. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t v e d, at det indeholder en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11.

14. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11, kendetegnet ved, at

a) en amin med den almene formel II



hvor den ene af X^1 og X^2 betegner hydrogen, og den anden har en anden af betydningerne for X eller er en gruppe med formelen



i hvilke formler R^2 , R^3 , n, X og R har de i krav 1 angivne betydninger,

10 alkyleres med et middel, der introducerer gruppen X^3 eller en X-gruppe, som er forskellig fra hydrogen, og

b) en i en gruppe R i reaktionsproduktet indeholdt omsættelig substituent om ønsket omdannes funktionelt, og en dannet forbindelse med formelen I om ønsket omdannes til et syreadditionssalt.

15 15. Anvendelse af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af fedme, diabetes mellitus og af tilstande, der er forbundet med forhøjet proteinnedbrydning, eller som fodertilsætning til slagtedyr, der skal opfodres.