



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.01.72 (P. 153075)

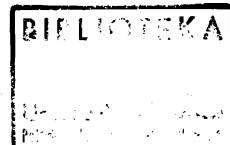
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07d 31/30

Int. Cl.² C07D 213/30
C07D 213/65



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

**Sposób wytwarzania pochodnych 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-
-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydyny**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydyny, a zwłaszcza pochodnych zawierających podstawioną grupę aminową oraz ich addycyjnych soli. Związki te stosować można jako środki rozszerzające oskrzela u ssaków. Są one szczególnie interesujące ze względu na selektywność działania na tkankę płucną w stosunku do tkanki sercowej, lepszą niż dla stosowanych obecnie środków.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, rodnik cykloalkilowy zawierający 3—7 atomów węgla lub rodnik fenyloalkilowy zawierający w części alkilowej 3—5 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, grupą metoksyłową, dwoma grupami metoksyłowymi w pozycji 3 i 4 lub grupą 3,4-metylenodwuoksy oraz addycyjne sole tych pochodnych z kwasami.

Szczególnie interesujące, ze względu na doskonałą aktywność i selektywność działania na tkankę płucną w stosunku do tkanki sercowej, są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy zawierający 3—5 atomów węgla lub rodnik /metoksyfenylo/alkilowy zawierający w części alkilowej 3—5 atomów węgla.

Jako półprodukt przy wytwarzaniu pochodnych 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-

2

-aminoetylo/ pirydyny użyteczny jest nowy związek, 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-formylopyrydyna o wzorze 2.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, rodnik cykloalkilowy zawierający 3—7 atomów węgla, rodnik fenyloalkilowy zawierający w części alkilowej 3—5 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, grupą metoksyłową, dwoma grupami metoksyłowymi w pozycji 3 i 4 lub grupą 3,4-metylenodwuoksy oraz ich soli addycyjnych z kwasami polega na usunięciu grup blokujących ze związku o wzorze 3, w którym, jeżeli W oznacza rodnik benzylowy ewentualnie podstawiony wyżej wymienionymi rodnikami, a Z oznacza atom wodoru na drodze katalicznego uwodornienia, bądź też, jeżeli W i Z są połączone tworząc układ acetalowy lub ketalowy na drodze hydrolizy kwaśnej i w razie potrzeby na utworzeniu soli addycyjnych otrzymanego związku z kwasami.

Synteza związków wyjściowych o ogólnym wzorze 3 może przebiegać różnymi drogami. Jedną z tych reakcji przedstawiona jest na schemacie 1. W pierwszym etapie łatwo dostępną 3-hydroksypirydynę poddaje się kondensacji z co najmniej 2 molami formaldehydu, w wyniku czego tworzy się in situ 2,6-dwu/hydroksymetylo/-3-hydroksypirydyna. Dogodnie jest prowadzić tę reakcję w środowisku wodnym zawierającym wodorotlenek so-

dowy, w podwyższonej temperaturze, korzystnie 85–100°C, w ciągu 2–4 godzin.

Nie wyodrębniając pochodnej dwuhydroksymetylowej mieszaninę traktuje się co najmniej jednym molem halogenku benzylu, jak na przykład bromkiem benzylu, dodając mieszający się z wodą, obojętany rozpuszczalnik, zazwyczaj etanol w celu ułatwienia rozpuszczenia halogenku. Można stosować 10–20%-owy nadmiar halogenku benzylu nie zmieniając przebiegu reakcji, która prowadzi do otrzymania 3-benzyloksi-2,6-dwu-/hydroksymetylo/pirydyny. Temperatura reakcji nie jest istotnym parametrem, lecz w niższych temperaturach należy reakcję prowadzić dłużej.

Produkt można łatwo wyodrębnić z mieszaniny usuwając najpierw etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie ekstrahując produkt niemieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, takim jak chloroform. Produkt otrzymuje się po odparowaniu rozpuszczalnika. Alternatywnie produkt można wyodrębnić przeprowadzając go w chlorowodorek na drodze przepuszczania gazowego chlorowodoru przez fazę chloroformową do momentu zakończenia wytrącania się osadu.

Po dodaniu 3-benzyloksi-2,6-dwu-/hydroksymetylo/pirydyny do podgrzanej zawiesiny zaktywowanego dwutlenku manganu w obojętnym rozpuszczalniku następuje utlenianie rodnika hydroksymetylowego w pozycji 6 do rodnika formyloвого. Odpowiednim rozpuszczalnikiem do prowadzenia tej reakcji jest wrzący benzen, przy zastosowaniu którego niezbędny do całkowitego przebiegu reakcji czas wynosi 5–10 minut.

Po odsączeniu gorącej zawiesiny i usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się surowy produkt, który można oczyścić chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Kondensacja otrzymanego aldehydu z nitrometanem w obecności węglanu potasowego jako katalizatora prowadzi do otrzymania 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-nitroetylo/pirydyny. Można też kondensować aldehyd z innymi nitroalkanami otrzymując odpowiednie 2-alkilnitroalkohole. Korzystnie jest użycie nitroalkanu jako rozpuszczalnika, który po zakończeniu reakcji odzyskuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

Grupę nitrową w tak otrzymanym nitroalkoholu redukuje się chłodząc wodorem pod początkowym ciśnieniem około 3,5 atm. w obecności niklu Raney'a. Po zakończeniu reakcji tzn. po upływie 1–2 godzin rozpuszczalnik, korzystnie metanol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt główny oddziela się od niezasadowych produktów ubocznych rozpuszczając całość w chroformie i 12 n wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego. Warstwę wodną traktuje się wodnym roztworem zasady nieorganicznej, takiej jak wodorotlenek sodowy, a następnie ekstrahuje się rozpuszczalnikiem niemieszającym się z wodą, jak na przykład benzenem, toluenem lub chloroformem. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się produkt, który można bezpośrednio, bez dalszego oczyszczania, zastosować do następnej reakcji.

Redukcyjne alkilowanie tego aminoalkoholu prowadzi się przy użyciu aldehydów lub ketonów

w obecności cyjanoborowodoru sodu jako środka redukującego w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak niższe alkanole. Reakcję tę prowadzi się w obecności bezwodnego chlorowodoru w temperaturze pokojowej w ciągu 12–24 godzin. Można też stosować redukcję katalityczną przy użyciu wodoru.

Po usunięciu rozpuszczalnika produkt reakcji traktuje się chloroformem i 12 n wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego w celu usunięcia niezasadowych produktów ubocznych. Warstwę wodną alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i produkt w postaci wodnej zasady ekstrahuje się rozpuszczalnikiem niemieszającym się z wodą, takim jak chloroform, chlorek metylenu lub benzen. Następnie usuwa się rozpuszczalnik i produkt oczyszcza się przez rekrytalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika.

Produkt końcowy uzyskuje się usuwając blokującą grupę benzylową z tak otrzymanej 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydyny z podstawioną grupą aminową. Korzystnie jest prowadzić reakcję stosując wodór w obecności palladu naniesionego na węgiel drzewny (5% Pd/C). Prekursor rozpuszczony w metanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru w początkowym ciśnieniu 2–3,5 atm. Po zakończeniu reakcji odsąca się katalizator, a wolną zasadę przeprowadza się w sól dwuzasadową traktując ją dwoma równoważnikami odpowiedniego kwasu.

Opisany powyżej tok syntezy nadaje się szczególnie do otrzymywania związków, w których węgiel rodnika alkilowego, podstawionego do grupy aminowej jest pierwszo- lub drugorzędowy. Produktów, w których węgiel ten jest trzeciorzędowy nie można zsyntetyzować opisanym powyżej sposobem. W takim przypadku, jak również w przypadku gdy grupa aminowa jest pierwszo- lub drugorzędowa stosuje się zmodyfikowaną syntezę, wykorzystując jako substraty 6-formylo-2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-pirydynę i trzeciorzędowy izocyjanek alkilowy o wzorze IIIrząd. R_1NC . Reakcję tę przedstawiono na schemacie 2.

W pierwszym etapie przedstawionym na schemacie 2 poddaje się reakcji opisaną wyżej pochodną formylopyridyny z izocyjankiem alkilowym. Reagenty te umieszcza się w obojętnym, niemieszającym się z wodą rozpuszczalniku, takim jak chloroform lub benzen, zawierającym kwas octowy i ogrzewa do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. W temperaturze 70–80°C reakcję należy prowadzić w ciągu 2–6 godzin, zaś w temperaturze niższej czas reakcji trzeba jeszcze wydłużyć. Po zakończeniu reakcji usuwa się kwas octowy przejmując mieszaninę wodnym roztworem wodorowęgla sodowego, warstwę organiczną suszy się nad odpowiednim środkiem suszącym i usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt N-/IIIrząd. alkilo-/2-/5-benzyloksi-6-hydroksymetylopyridylo-2-/2-acetoksyacetamid, można stosować w następnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Hydrolizę grupy acetoksyłowej dogodnie prowadzi się podgrzewając powyższy związek w rozcieńczonym roztworze kwasu chlorowodorowego na łaźni wodnej w ciągu 1–2 godzin.

Tak otrzymaną pochodną hydroksyacetylaminu redukuje się do odpowiedniego aminoalkoholu za pomocą boroetanu w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie w czterowodorofuranie. W praktyce roztwór N-III-rzęd.-alkilo/-2-/5-benzylloksy-6-hydroksymetylopirydylo-2-/2-hydroksyacetylaminu w czterowodorofuranie dodaje się, w ciągu 30–40 minut do roztworu dwuborowodoru w tym samym rozpuszczalniku, chłodząc do temperatury 0°C. Następnie całość miesza się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 30–60 minut, chłodzi i dodaje odpowiednią ilość etanolowego roztworu chlorowodoru w celu utworzenia nierozpuszczalnego chlorowodoru. Z kolei do wodnego roztworu chlorowodoru dodaje się odpowiednią ilość wodorotlenku sodowego doprowadzając do wartości pH 11 w celu otrzymania wolnej zasady. Zasadę ekstrahuje się odpowiednim rozpuszczalnikiem niemieszącym się z wodą.

Blokującą grupę benzylową usuwa się w sposób opisany powyżej tzn. przez katalityczne uwodornienie.

Zamiast 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-formylopirydydy można w obu wyżej opisanych reakcjach stosować pochodne pirydydy podstawione w pozycji 3 innymi znanymi grupami blokującymi, między innymi rodnikami benzylowymi podstawionymi w pierścieniu znanymi rodnikami organicznymi w pozycji α -rodnikiem alkilowym, fenylovym lub karboetoksylovym lub dwoma rodnikami alkilowymi. Ponadto, można stosować blokowanie za pomocą rodnika fenacylowego, rodnika cyjanometyloвого lub przez wytworzenie acetylaminu.

Jako reagenty w obu opisanych sekwencjach reakcji można stosować związki dostępne na rynku lub związki przygotowane znanymi sposobami opisanymi w literaturze chemicznej. Aldehydy i ketony można otrzymywać sposobem opisanym przez Patai, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Interscience Publishers, New York, 1966 (rozdział 4, 5 i 6) oraz Carnduffa, *Quart. Rev.*, 20, 169 (1966). Izocjanki można otrzymać z odpowiednich N-formyloamin sposobem opisanym przez Ugi i innych, *Chem. Ber.* 94, 2814 (1961). Z kolei N-formyloaminy można otrzymywać drogą reakcji Rittera opisaną w *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1969, rozdz. 3, str. 213.

Związki o wzorze 1 można wytwarzać blokując jednocześnie grupę hydroksymetylową w pozycji 2 i grupę hydroksylową w pozycji 3 przy użyciu aldehydu aromatycznego, korzystnie benzaldehydu, ewentualnie podstawionego w pierścieniu co najmniej jedną prostą grupą taką jak rodnik alkilowy, grupa alkoksylowa, atom chlorowca itd. pozycji 2 i grupy hydroksylowej w pozycji 3 prowadzi się utlenianie, kondensację i redukcję w sposób podany na schemacie 1.

Jeżeli jako środek blokujący zastosuje się benzaldehyd, to reakcja przebiega według schematu 3.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza trzeciorzędowy rodnik alkilowy, według schematu 3 otrzymuje się podobnie jak w przypadku reakcji przedstawionej na schemacie 4.

Jeżeli jako środek blokujący grupę hydroksymetylową w pozycji 2 i grupę hydroksylową w pozycji 3 stosuje się keton, taki jak niskocząsteczkowy dwualkiloketon, cykloalkiloketon i niskocząsteczkowy dwualkenyloketon a ze względu na koszty oraz dostępność, korzystnie aceton, to reakcja przebiega według schematu 5.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza trzeciorzędowy rodnik alkilowy, według schematu 5 otrzymuje się podobnie, jak w przypadku, reakcji przedstawionej na schemacie 6.

Ja wspomniano uprzednio, związki o wzorze 1 mogą tworzyć addycyjne sole z kwasami, które można otrzymać poddając zasadę reakcji z kwasem w środowisku wodnym lub niewodnym. Z soli takiej można też otrzymać wolną zasadę działającą na só alkalicznym roztworem wodnym, takim jak roztwory wodorotlenków metali alkalicznych, węglanów metali alkalicznych lub wodorowęglanów metali alkalicznych, bądź też roztworem zawierającym kation metalu, tworzącego nierozpuszczalną sól z anionem kwasu. Tego rodzaju reakcje najkorzystniej jest przeprowadzać jak najszybciej, w takiej temperaturze i w taki sposób, aby zapewnić jak największą trwałość zasady. Z tak zregenerowanej zasady można otrzymać z powrotem taką samą, lub inną sól.

Korzystne jest stosowanie tych zasad w postaci soli dopuszczalnych w lecznictwie. Sole nierozpuszczalne w wodzie, wykazujące wysoką toksyczność lub brak struktury krystalicznej można przeprowadzić, wyżej opisanym sposobem, w dopuszczalną w lecznictwie zasadę lub w dopuszczalną w lecznictwie addycyjną sól z kwasem.

Dopuszczalne w lecznictwie sole można otrzymać na drodze reakcji zasady z kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, jodowodorowym, azotowym, siarkowym, siarkawym, fosforowym, octowym, mlekowym, cytrynowym, winowym, bursztynowym, maleinowym i glikolowym.

W związkach o wzorze 1 znajduje się asymetryczny atom węgla w łańcuchu zawierającym grupę aminową, a więc dla każdej struktury istnieje para enancjonmerów posiadających takie same własności chemiczne i fizyczne, ale różniących się kierunkiem skrętu płaszczyzny światła spolaryzowanego. Związki te można przeprowadzić w optycznie czynne izomery znanymi sposobami, opisanymi przez Gilmana w *Organic Chemistry An Advanced Treatise*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1953, t. I. rozdz. 4, str. 214.

Jak już wspomniano, pochodne 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydydy o ogólnym wzorze 1 można łatwo przeprowadzić w związki, które można stosować jako środki rozluźniające mięśnie, a zwłaszcza jako środki rozszerzające oskrzela. Do związków wykazujących szczególnie aktywne działanie na tkankę płucną w porównaniu do działania na tkankę sercową należy zaliczyć 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo/pirydynę, 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-III-rzęd.butylaminoetylo/pirydynę, 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-[1-hydroksy-2-/3-/p-metoksyfenylo/1-metylopropylamino/etylo]pyrydynę, 2-hydro-

ksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-[2-/p-hydroksyfenylo/-1-metyloetyloamino]etylo/pirydynę, 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-[2-/p-metoksyfenylo/-1-metyloetyloamino] etylo/pirydynę oraz 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-[3-/p-hydroksyfenylo/-1-metylopropyloamino]etylo/pirydynę.

Pirydyloetanoloaminy i ich dopuszczalne w leczeniu sole działające jako środki rozszerzające oskrzela u ssaków można podawać jako indywidualny środek leczniczy lub też w mieszaninie z innymi środkami leczniczymi. Można je podawać same, ale zwykle podaje się je z nośnikiem farmaceutycznym, wybranym w zależności od sposobu podawania i na podstawie praktyki. Na przykład związki te można podawać z różnymi, dopuszczalnymi w leczeniu, obojętnymi nośnikami w postaci tabletek, kapsułek, pastylek o kształcie romboidalnym, pastylek, twardych cukierków, proszków, aerozoli, wodnych zawiesin lub roztworów, roztworów do iniekcji, eliksirów, syropów itp. Jako nośniki stosuje się rozcieńczalniki w stanie stałym, lub przesącz, sterylne płyny wodne i różne nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne. Ponadto leki do podawania doustnego zawierające związki o wzorze 1 można odpowiednio osłodzić i nadać im odpowiedni smak za pomocą różnych środków zwykle stosowanych do tego celu.

Na wybór nośnika oraz proporcje składnika aktywnego i nośnika, ma wpływ rozpuszczalność i budowa chemiczna środków leczniczych, droga podawania leku oraz potrzeby standardowej praktyki farmaceutycznej. Na przykład, jeżeli związki podaje się doustnie w postaci tabletek, wówczas jako vehiculum stosować można laktozę, cytrynian sodowy, węglan wapniowy i fosforan dwuwapniowy. W tym samym przypadku można również stosować różne składniki takie, jak skrobia, kwasy alginowe i pewne złożone krzemiany razem ze środkami nadającymi śliskość, takimi jak stearynian magnezowy, laurylosulfonian sodowy i talk. Jako dopuszczalne w leczeniu nośniki stosowane do produkcji kapsułek do podawania doustnego korzystnie jest stosować laktozę i poliglikole etylenowe o dużym ciężarze cząsteczkowym. W przypadku przygotowania zawiesin wodnych do podawania doustnego związki o wzorze 1 można mieszać ze środkami emulgującymi lub dyspergującymi. Jako rozcieńczalniki można stosować również etanol, glikol propylenowy, glicerynę i ich mieszaniny oraz inne produkty.

Do podawania pozajelitowego oraz do inhalacji stosuje się roztwory lub zawiesiny związków o wzorze 1 w oleju sezamowym lub w oleju z orzechów ziemnych oraz w wodnych roztworach glikolu propylenowego. Można też stosować sterylne wodne roztwory rozpuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Roztwory te są szczególnie przydatne jako płyny do iniekcji domięśniowych lub podskórnych. Można je też stosować do zastrzyków dożylnych pod warunkiem doprowadzenia pH do właściwej wartości. W razie potrzeby, roztwory takie powinny się odpowiednio buforować, a z ciekłego rozcieńczalnika należy najpierw przygotować roz-

twór izotoniczny dodając odpowiednią ilość solanki lub glukozy.

Chorem cierpiącym na skurcz oskrzeli środki te można podawać za pomocą inhalatorów lub innych urządzeń pozwalających na doprowadzenie aktywnego środka do miejsca skurczu tkanki choro-
rego. Przy podawaniu leku w postaci płynu do rozpryskiwania zawierającego 1% środka w wodzie lub rozpuszczalniku niewodnym, jak na przykład freon, korzystne jest kilkakrotne stosowanie go w ciągu dnia.

Konieczne jest przyrządzanie kompozycji o takiej zawartości składnika aktywnego, aby w gotowym leku była odpowiednia jego dawka. Oczywiście można przyjmować jednocześnie kilka dawek jednostkowych. Zasadniczo korzystne jest stosowanie kompozycji zawierającej co najmniej 0,005% wagowych składnika aktywnego, chociaż w niektórych przypadkach można stosować kompozycje o zawartości składnika aktywnego poniżej 0,005% wagowych. Przy zmniejszaniu zawartości konieczne jest jednak stosowanie dużego nadmiaru nośnika. Aktywność leku zwiększa się ze wzrostem stężenia składnika aktywnego. Kompozycja może zawierać 10, 50, 75, 95 lub nawet więcej procent wagowych tego składnika.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku przeznaczone są ogólnie do leczenia ssaków, a zwłaszcza ludzi. Przy określaniu dawki skutecznej w leczeniu ludzi często wykorzystuje się rezultaty testów na zwierzętach ekstrapolując wyniki i przyjmując pewną korelację pomiędzy tymi rezultatami, a proponowaną dawką dla ludzi. Jeżeli dostępny jest związek standardowy, dawkę nowego związku można często określić na drodze porównania działania tego związku i związku standardowego w testach na zwierzętach. Na przykład, jako standardowy środek rozszerzający oskrzela stosuje się teofilinę, którą ludziom podaje się w ilościach 150—300 mg co 4 godziny. Zakłada się zatem, że jeśli związek wytwarzany sposobem według wynalazku w próbach testowych wykaże aktywność porównywalną z aktywnością teofiliny, wówczas podobna dawka da porównywalne skutki u ludzi.

Oczywiście lekarz ostatecznie ustala dawkę najbardziej odpowiednią dla każdego osobnika, zależną od wieku, ciężaru i reakcji pacjenta, jak również od rodzaju i rozmiarów objawów chorobowych oraz farmakodynamicznej charakterystyki podawanego leku. Ogólnie biorąc, na początku podaje się małe dawki, wzrastające potem aż do ustalenia wielkości optymalnej. Często przy podawaniu doustnym należy stosować większe ilości składnika aktywnego chcąc wywołać ten sam skutek, co przy stosowaniu małych ilości podawanych pozajelitowo.

Biorąc pod uwagę powyższe uważa się, że dzienna skuteczna dawka związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wynosi, dla ludzi 1—20 mg, korzystnie 5—20 mg, lub 0,07—0,28 mg/kg ciała pacjenta, a podawać ją można w całości lub podzieloną na kilka mniejszych części. Dawka ta skutecznie łagodzi skurcze oskrzeli chorego. Powyższe wartości podano w celu zilustrowania sku-

teczności działania, a w poszczególnych przypadkach można stosować dawki mniejsze lub większe.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku badano w następujący sposób. Dorosłym świnkom morskim rodzaju żeńskiego, przetrzymywanym w ciągu 12 godzin bez pożywienia, podawano, doustnie lub pozajelitowo, dawki badanego związku. Jednocześnie zwierzętom kontrolnym podawano roztwór soli nie zawierający badanego związku. Następnie zwierzęta poddawano działaniu histaminy w aerozolu w następujący sposób.

Roztwór zawierający 0,4% histaminy rozpryskiwano pod ciśnieniem około 0,35 atm do wnętrza zbiornika o rozmiarach 20×20×30 cm w ciągu 1 minuty, po czym natychmiast w zbiorniku tym umieszczano zwierzę. Po jednodominutowej ekspozycji oceniano oddech, będący funkcją skurczu oskrzeli. Oddech normalny odpowiadał 0 w przyjętej skali ocen, oddech lekko pogłębiony odpowiadał 1, oddychanie z trudnością — 2, oddychanie z wielkim trudem i ataksja — 3, zaś utrata przytomności — 4. W każdej badanej i kontrolnej grupie znajdowało się 8—10 zwierząt. Wyniki badań dwu grup porównywano ze sobą, a różnicę wyrażoną w procentach oznaczano jako stopień ochrony.

Dawkę podawano doustnie, a po upływie 15—60 minut zwierzęta poddawano działaniu histaminy. Jako związek standardowy stosowano teofilinę, w przypadku której stopień ochrony wynosił 25%, jeżeli doustnie podawano dawkę 60 mg/kg, a histaminą działano w godzinę później. Wyniki testu przy użyciu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku przedstawiono w tablicy I.

Tablica I

R_1	dawka mg/kg	Czas pomiędzy podaniem związku o wzorze 1 i działaniem aerozolu histaminy, minuty	Stopień ochrony %
—C/CH ₃ /s	1,0	15	50
	0,1	15	30
wzór 26	1,0	15	47
	0,1	15	42
wzór 27	0,01	15	22
	1,0	15	53
wzór 28	0,1	15	52
	0,01	15	22
wzór 29	1,0	15	66
	0,1	15	57
salbutamol	0,01	15	28
	1,0	15	66
	0,1	15	44
	0,1	30	53
	1,0	15	50
	0,1	15	30

Jak wspomniano uprzednio, związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują pewne specyficzne różnice w oddziaływaniu na tkankę

płucną i tkankę sercową, inne niż dla znanych środków rozszerzających oskrzela.

Dodatknie działanie chronotropowe testowanych związków określono w wyniku badań przy użyciu przedsionków świnek morskich Reed-Willett rodzaju żeńskiego o wadze 600—1000 g. Zwierzęta zabijano uderzeniem w tył głowy, szybko wyjmowano przedsionki i odcinano tkankę zewnętrzną w temperaturze 37°C. Roztwór Tyrode'a ciągle utleniano mieszaniną zawierającą 95% O₂ i 5% CO₂. Przedsionki obciążone dwugramowymi ciężarkami umieszczono w 10 ml łaźniach zawierających takie same media. Skurcze rejestrowano za pomocą specjalnego przyrządu model FT.03 Grass Polygraph. Otrzymywano kumulacyjną dawkę odpowiedzi, po podaniu leku bez reszty mieszczącą się w każdych 5 minutach, tzn. w czasie koniecznym do wywołowania maksymalnego efektu chronotropowego. Tkanki przemywano podczas 1—2 godzinnych przerw pomiędzy oznaczeniami w celu przywrócenia normalnego ich stanu.

Sposobem powyższym zbadano działanie salbutamolu, izoproterenolu oraz dwuchlorowodoru 2-hidroksy-3-hidroksy-6-[1-hidroksy-2-/III-rzęd. butylo]aminoetylo/pirydyny.

Na fig. 1 przedstawiono zależność maksymalnego stopnia wzrostu skurczu dla wyizolowanych prawych przedsionków świnek morskich od stężenia leku.

Środki farmaceutyczne zawierające związek otrzymany sposobem według wynalazku otrzymuje się następująco.

Bazę tabletek przygotowuje się mieszając 80,3% wagowych cukru trzcinowego U.S.P. 13,2% wagowych mączki z tapioki oraz 6,5% wagowych stearynianu magnezowego. Z bazą tą miesza się 2-hidroksymetylo-3-hidroksy-6-[1-hidroksy-2-/III-rzęd.butylo/aminoetylo]pirydynę w takich ilościach, aby otrzymać tabletki zawierające 20, 100 i 250 mg składnika aktywnego. Kompozycje takie formuje się znanymi sposobami w tabletki o wadze 360 mg.

Przygotowuje się mieszkankę zawierającą 17,6% węglanu wapniowego USP, 18,8% fosforanu dwuwapniowego, 5% trójkrzemianu magnezowego USP, 5,2% laktozy USP. 5,2% mączki ziemniaczanej, 0,8% stearynianu magnezowego A i 0,35% stearynianu magnezowego B. Do mieszkanki tej dodaje się 2-hidroksymetylo-3-hidroksy-6-[1-hidroksy-2-/3-p-metoksyfenylo/-1-metylopropyloamino/-etylo]pirydynę w takich ilościach, aby otrzymać kapsułki zawierające 5, 10 i 25 mg składnika aktywnego. 350 mg takiej kompozycji wypełnia się każdą twardą kapsułką żelatynową.

1000 g dwuchlorowodoru 2-hidroksymetylo-3-hidroksy-6-/1-hidroksy-2-izopropylaminoetylo/pirydyny miesza się dokładnie i rozdrabnia z 2500 g askorbinianu sodowego. Suchą mieszaninę umieszcza się we fiolkach i sterylizuje tlenkiem etylenu, po czym się je steryliznie zamyka. W celu podawania środka drogą iniekcji dożylną do fiołki dodaje się taką ilość wody, aby powstał roztwór o stężeniu 1,0 mg składnika aktywnego/ml roztworu.

Przygotowuje się kompozycję zawierającą 6,04 g

dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd.butylo/aminoetylo]pirydyny, 12,36 g sześciowodzianu chlorku magnezowego, 8,85 ml jednoetanoloaminy, 376 g glikolu propylenowego i 94 ml wody destylowanej. Stężenie składnika aktywnego w tym roztworze wynosi 10 mg/ml. Roztwór ten nadaje się do podawania pozajelitowego, a zwłaszcza domięśniowego.

Przygotowuje się kompozycję zawierającą 25 g dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-[2-/p-hydroksyfenylo-/1-metylo-etyloamino]-etylo/pirydyny, 741,29 g 70% wodnego roztworu sorbitolu, 185,35 g gliceryny USP, 100 ml 10% roztworu gumy arabskiej, 0,5 g poliwinylpirolidonu i wodę do objętości 1 litra. Do zawiesiny tej dodaje się środki nadające jej przysmak i zapach. Zawiesina zawiera 25 mg składnika aktywnego/ml.

Przykład I. Do roztworu 252 g NaOH w 1,2 litra wody dodaje się 600 g 3-hydroksypirydyny i 1,26 litra 35% wodnego roztworu formaldehydu, po czym całość okrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin i oziębia się do temperatury pokojowej. Do mieszaniny tej w ciągu 70 minut wkrapla się roztwór 750 ml bromku benzylu w 4,5 litra etanolu, miesza się w ciągu 16 godzin, dodaje się jeszcze roztwór 50 g NaOH w 200 ml wody oraz 150 ml bromku benzylu i całość utrzymuje się w temperaturze 85°C w ciągu 2 godzin.

Mieszaninę reakcyjną oziębia się, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość ekstrahuje się 6 litrami chloroformu. Warstwę chloroformową przemywa się wodą, 5% roztworem NaOH i suszy nad siarczanem sodowym. Następnie przepuszcza się przez nią gazowy chlorowódor, w wyniku czego wytrąca się chlorowodorek 3-benzyloksi-2,6-dwu/hydroksymetylo/pirydyny. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 943,6 g surowego produktu o temperaturze topnienia 125—128°C.

Po rekryształizacji małej próbki tego produktu otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 128—130°C.

Dla wzoru $C_{14}H_{16}ClNO_3$

obliczono C 59,7 H 5,7 N 5,0

znaleziono C 59,8 H 5,9 N 4,6

Do wrzącej zawiesiny 190 g zaktywowanego dwutlenku magnezu w 3,5 litra benzenu dodaje się 95 g 3-benzyloksi-2,6-dwu/hydroksymetylo/pirydyny i całość utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 5 minut. Zawiesinę tę sący się na gorąco, a przesącz zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 87,3 g oleju.

Rozpuszczony w chloroformie olej podaje się do kolumny zawierającej żel krzemionkowy, który następnie eluuje się 50 ml porcjami chloroformu. Frakcje zawierające pożądany produkt łączy się, zatęża do sucha, a pozostałość rekryształizuje się z eteru otrzymując 19,05 g 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-formylopirydyny o temperaturze topnienia 67—70°C. Nieprzereagowany substrat odzyskuje się przelewając kolumnę mieszaniną chloroformu z metanolem. Jednogramową próbkę produktu rekryształizuje się do analizy otrzymując związek o temperaturze topnienia 75,5—76°C.

Dla wzoru $C_{14}H_{13}NO_3$

obliczono C 69,1 H 5,4 N 5,8

znaleziono C 69,0 H 5,4 N 5,6

Zawiesinę 30 g 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-formylopirydyny i 3 g węglanu potasowego w 150 ml nitrometanu otrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 minut. Ciemny roztwór sący się na gorąco i przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 45 g oleju zawierającego 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-nitroetylo/pirydynę.

45 g tego oleju rozpuszczonego w 500 ml metanolu zawierającego szczelnie zamknięte pojemniki z lodem uwodornia się w obecności 45 g niklu Raneya. Początkowe ciśnienie wynosi około 3,5 atm. Po upływie 1,3 godziny, kiedy zużycie wody ustaje, odsącza się katalizator, a przesącz zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość, którą wytrąca się z 400 ml chloroformu i 100 ml wody zawierającej 6,5 ml 12 n roztworu kwasu chlorowodorowego. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje roztworem NaOH doprowadzając do wartości pH 11 i ekstrahuje chloroformem. Po rozdzieleniu warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej zawierający 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydynę, stosowany dalej bez oczyszczania.

Mieszaninę 18,8 g 2-hydroksymetylo-2-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-aminometylo/pirydyny i 6,9 g cyjanoborowodoru sodu oraz 380 ml metanolu zawierającego 60 ml acetonu i 30 ml 1,7 n etanolowego roztworu chlorowodoru miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrąca się z 250 ml chloroformu i 75 ml wody. Warstwę wodną oddziela się alkalizuje roztworem NaOH i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ciemny olej, ekstrahowany dwukrotnie 250 ml eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, zatęża i oziębia. Po wykryształizowaniu, odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 7,0 g 2-hydroksymetylo-3-benzyloksi-6-/1-hydroksy-2-izopropiloamino-/pirydyny o temperaturze topnienia 83—85°C.

Dla wzoru $C_{18}H_{24}N_3O_3$

obliczono C 68,3 H 7,8 N 9,0

znaleziono C 68,4 H 7,7 N 8,8

Roztwór 7,0 g tego związku w 150 ml metanolu zawierającego 4 ml wody uwodornia się w obecności 2,0 g palladu naniesionego na węgiel drzewny (5% Pd/C) przy początkowym ciśnieniu wodoru około 3,5 atm. Reakcja kończy się po upływie 1 godziny, wtedy katalizator odsącza się, a przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy, oleisty produkt, który rozpuszcza się w etanolu i poddaje reakcji z 2 równoważnikami chlorowodoru w postaci roztworu etanolowego. Do tak otrzymanego zmętniałego roztworu dodaje się 30 ml eteru izopropylowego. Po całonocnym przechowywaniu całości w lodówce produkt odsącza się, otrzymując 4,69 g dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hy-

droksy-2-izopropylamino/pirydyny, topniejącego z rozkładem w temperaturze 186°C.

Dla wzoru $C_{11}H_{20}Cl_2N_2O_3$

obliczono C 44,2 H 6,8 N 9,4

znaleziono C 44,2 H 6,7 N 9,4

Przykład II. Stosując 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydynę otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie I oraz odpowiednie ketony lub aldehydy jako reagenty przeprowadza się alkilowanie i uwodornianie w sposób opisany w przykładzie I, w wyniku czego otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza jeden z rodników o wzorach: $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-n-C_3H_7$, $-n-C_4H_9$, $s-C_4H_9$, $-n-C_5H_{11}$, $-CH/CH_3/CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH/CH_3/CH_2CH_3$, $-CH_2CH/CH_3/CH_3$, $-CH/C_2H_5/2$, bądź też rodnik cyklopropylowy, rodnik cyklobutylowy, rodnik cyklopentylowy, rodnik cykloheksylowy albo rodnik cykloheptylowy.

Przykład III. Roztwór 20 ml chloroformu zawierającego 30,0 g 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-formylpirydyny, 15 ml lodowatego kwasu octowego i 12,5 g izocyjanku III-rzęd.butylowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się i kilkakrotnie ekstrahuje wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego w celu usunięcia kwasu octowego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 38 g lepkiego oleju zawierającego N-/III-rzęd./butylo/-2-/5-benzylloksy-6-hydroksymetylopirydylo-2-/2-acetoksyacetamid.

Mieszaninę 38 g tego oleju, 500 ml wody i 25 ml 12 n roztworu kwasu chlorowodorowego ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1,5 godziny. Następnie dekantuje się gorący roztwór znad rozpuszczalnego ciemnego oleju, przechowuje się go przez noc w lodówce. Wytrącony w tym czasie chlorowodorek N-/III-rz.butylo/-2-/5-benzylloksy-6-hydroksymetylopirydylo-2-/2-hydroksyacetamidu odsacza się otrzymując 30 g produktu. Niewielką próbkę rekrytalizuje się z etanolu otrzymuje produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 195°C. Pozostałość poddaje się działaniu wodnego roztworu NaOH, a tak otrzymaną wolną zasadę ekstrahuje się chloroformem. Warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża do such pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 22 g produktu o temperaturze topnienia 128—130°C. Niewielką ilość rekrytalizuje się z eteru izopropylowego otrzymując produkt o temperaturze topnienia 128—129,5°C.

Dla wolnej zasady o wzorze $C_{19}H_{24}N_2O_4$

obliczono C 66,3 H 7,0 N 8,1

znaleziono C 65,5 H 6,7 N 8,0

Dla chlorowodoru o wzorze $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl$

obliczono: C 59,9 H 6,4 N 7,6

znaleziono: C 59,8 H 6,6 N 7,2

Do 78 ml oziębionego do temperatury 0°C 1 m roztworu boroetanu w czterowodorofuranie w atmosferze azotu dodaje się kroplami w ciągu 40 minut 13,5 g N-/III-rzęd.butylo/-2-/5-benzylloksy-6-hydroksymetylopirydylo-2-/2-hydroksyacetamidu w 250 ml tego samego rozpuszczalnika. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w temperaturze

pokojoyej w ciągu 3,5 godziny, ogrzewa do wrzenia w ciągu 30 minut i oziębia do temperatury pokojowej. Z kolei wkrapla się 70 ml 1,34 n roztworu chlorowodoru w etanolu i dodaje 300 ml eteru. Całość miesza się w ciągu 1 godziny i sący. Otrzymuje się 11,0 g produktu topniejącego z rozkładem w temperaturze 202°C. Otrzymany chlorowodorek rozpuszcza się w wodzie, traktuje roztworem wodorotlenku sodowego do osiągnięcia wartości pH 11 i ekstrahuje się dwukrotnie 250 ml chloroformu. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym, zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rekrytalizuje z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 3,78 g 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd.butylo/aminoetylo]pirydyny o temperaturze topnienia 81—83,5°C.

Roztwór 1,7 g 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd.butylo/aminoetylo]pirydyny w 30 ml metanolu zawierającego 1,2 ml wody wytrząsa się z 700 mg 5% Pd/C (węgiel drzewny) w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym. W ciągu 17 minut zużywa się teoretyczną ilość wodoru i odsacza się katalizator. Po zateżeniu przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1,4 g surowego produktu w postaci oleju, do którego dodaje się kolejno 5 ml etanolu, 6 ml 1,75 n etanolowego roztworu chlorowodoru i 5 ml eteru izopropylowego. Strącony dwuchlorowodorek 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd.butylo/aminoetylo]pirydyny odsacza się i przemycza eterem izopropylowym zawierającym 20% etanolu, otrzymując 1,33 g produktu topniejącego z rozkładem w temperaturze 182°C.

Dla wzoru $C_{12}H_{22}Cl_2N_2O_3$

obliczono C 46,0 H 7,1 N 8,9

znaleziono C 45,5 H 7,1 N 8,7

Przykład IV. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie III i stosując jako reagenty 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-formylpirydynę oraz odpowiednie izocyjanki otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza jeden z rodników o wzorach: $C_6H_5C/CH_3/2$, $4-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2$, $2-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2$, $C_2H_5C/CH_3/2$, $C_6H_5CH_2C/CH_3/2$, $C_6H_5CH_2C/CH_3/2$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $4-HOC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $3-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $3,4-CH_3O/C_6H_3CH_2C/CH_3/2$, $3-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $2-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $4-HOC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $3-HOC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $C_6H_5CH_2C/CH_3/2$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $2-HOC_6H_4CH_2C/CH_3/2$, $3,4-CH_2O/C_6H_3CH_2C/CH_3/2$, $3-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2$.

Przykład V. Do 50 ml metanolu dodaje się 4,1 g 2-hydroksymetylo-3-benzylloksy-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydyny, 3,5 g 4-/p-anizylo/butanonu-2, 5,5 ml 3,2 n roztworu chlorowodoru w etanolu i 1,3 g cyjanoborowodoru sodu, po czym całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin. Następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość, którą wytrząsa się z mieszaniną wody z chloroformem. Do mieszaniny dodaje się roztwór NaOH w takiej ilości, aby pH doprowadzić do

wartości 11, oddziela się warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 100 ml chloroformu. Warstwy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej. Produkt przeprowadza się w dwuchlorowodorek dodając 30 ml etanolu i 10 ml 3,2 n roztworu chlorowodoru w etanolu. 3,8 g surowej soli pożądanego produktu topniejącego z rozkładem w temperaturze 188°C przeprowadza się następnie w 2-hydroksymetylo-3-benzyloksy-6-1-hydroksy-2-[3-/p-metoksyfenylo/-1-metylopropyloamino]-etylo/pirydynę działającą na sól wodnym roztworem NaOH, ekstrahując produkt chloroformem i usuwając rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zawiesinę 700 mg palladu osadzonego na węglu drzewnym (5% Pd/C) w 50 ml metanolu zawierającym 1,48 g 2-hydroksymetylo-3-benzyloksy-6-1-hydroksy-2-[3-/p-metoksyfenylo/-1-metylopropyloamino]etylo/pirydyny i 1 ml wody wytrąca się w atmosferze wodoru o początkowym ciśnieniu około 3,5 atm w ciągu 90 minut. Następnie odsąca się katalizator, usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej poddaje się działaniu 8 ml etanolu i 3 ml 3,2 n roztworu chlorowodoru w etanolu. Po dodaniu 8 ml eteru izopropylowego i ogrzewaniu na łaźni wodnej w ciągu kilku minut wytrąca się produkt. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 560 mg dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-1-hydroksy-2-[3-/p-metoksyfenylo/-1-metylopropyloamino]pyrydyny, topniejącego z rozkładem w temperaturze 172°C.

Przykład VI. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie V i stosując jako reagenty 2-hydroksymetylo-3-benzyloksy-6-1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydynę oraz odpowiednie aldehydy lub ketony otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik o wzorze $C_6H_5CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2-$, $2-CH_3OC_6H_4CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2CH_2-$, $4-HOC_6H_4CH_2CH_2CH_2-$, $3-HOC_6H_4CH_2CH_2CH_2-$, $2-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2CH_2-$, $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2-$, $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2CH_2-$, $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2CH_2CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2-$, $4-HOC_6H_4CH_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $4-HOC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $3-HOC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $2-HOC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $3-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ oraz $3,4-CH_3O_2C_6H_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Przykład VII. 25 g 3-benzyloksy-2,6-dwu/hydroksymetylo/pirydyny, 2 g katalizatora palladowego osadzonego na węglu (5% Pd/C), 250 ml metanolu i 5 ml wody wytrąsa się w aparacie Parra w atmosferze wodoru pod ciśnieniem około 3,5 atm tak długo, aż zużyje się nieco więcej niż 1 równoważnik wodoru. Następnie odsąca się katalizator i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując krystaliczny osad o barwie białej. Po przemyciu 30 ml etanolu i wysuszeniu otrzymuje się 13,1 g 2,6-dwu/hydroksymetylo-3-hydroksypirydyny o temperaturze topnienia 145–146,5°C.

Dla wzoru $C_7H_9NO_3$

obliczono: C 54,2 H 5,6 N 9,0

znaleziono: C 54,3 H 6,0 N 9,2

Przykład VIII. 2,6-dwu/hydroksymetylo-3-hydroksypirydynę poddaje się działaniu trójfluoroboru i benzaldehydu w sposób opisany przez Fodora i innych Abstract of Papers, 161 st National ACS Meeting, Orgn. 118, otrzymując surową 2-fenyl-6-hydroksymetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b] pirydynę oczyszczaną przez rekrytalizację z mieszaniny benzenu i heksanu.

Do wrzącej zawiesiny 20 g zaktywowanego dwutlenku manganu w 400 ml benzenu dodaje się 10 g 2-fenyl-6-hydroksymetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b] pirydyny i utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu godziny. Zawiesinę sący się na gorąco, a przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość zawierającą 2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]-6-formylopyrydynę, którą można krystalizować z mieszaniną eteru i heksanu.

Zawiesinę 20 g 2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]-6-formylopyrydyny i 2 g węgla potasowego w 100 ml nitrometanu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 minut. Ciemny roztwór sący się na gorąco, a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej, który można dalej stosować bez oczyszczania.

15 g tak otrzymanej surowej 2-fenyl-6-1-hydroksy-2-nitroetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b] pirydyny w 200 ml metanolu zawierającego szcześnie zamknięte pojemniki z lodem uwodornia się w obecności 15 g niklu Raneya przy początkowym ciśnieniu wodoru około 3,5 atm. Po zakończeniu reakcji odsąca się katalizator, a przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej, mieszany następnie ze 150 ml chloroformu i 50 ml wody. Podczas mieszania dodaje się rozcieńczony roztwór kwasu chlorowodorowego doprowadzając pH do wartości 7,0. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje za pomocą roztworu NaOH doprowadzając pH do wartości 11 i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt w postaci oleju.

Mieszaninę 9,4 g tak otrzymanej 2-fenyl-6-1-hydroksy-2-aminoetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b] pirydyny i 3,5 g cyjanoborowodoru sodu w 200 ml metanolu zawierającego 30 ml acetonu i 15 ml 1,7 n etanolowego roztworu chlorowodoru miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość miesza się ze 125 ml chloroformu i 40 ml wody. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje roztworem NaOH i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej, który dwukrotnie ekstrahuje się 100 ml eteru. Ekstrakty eterowe łączy się i zateża otrzymując olej stosowany bezpośrednio w następnym etapie.

Do roztworu 6,6 g otrzymanej 2-fenyl-6-1-hydroksy-2-izopropylamino-4H-m-dioksyno[5,4-b] pirydyny w 150 ml metanolu dodaje się 40 ml 1 n metanolowego roztworu chlorowodoru i 50 ml wody. Roztwór ten utrzymuje się w temperaturze

50°C w ciągu 7 godzin, a następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 30 ml. Z kolei dodaje się eter etylowy w celu strącenia dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo/pirydyny, który oczyszcza się drogą rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład IX. Chlorowodorek 2,6-dwu/hydroksymetylo-/3-hydroksypirydyny poddaje się działaniu suchego, świeżo przedestylowanego acetonu i chlorowodoru w sposób opisany przez Korytnyka i Wiedmana w J. Chem. Soc., 2531 (1962). Surowy chlorowodorek 2,2-dwumetylo-6-hydroksymetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny przeprowadza się w wolną zasadę wielokrotnie dodając 10% roztwór węgla potasowego i ekstrahując chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleisty surowy produkt o jakości pozwalającej na jego użycie w następnym etapie.

Do wrzącej zawiesiny 120 g zaktywowanego dwutlenku manganu w 3 litrach benzenu dodaje się 80 g tak otrzymanej 2,2-dwumetylo-6-hydroksymetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny i utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny. Zawiesinę odsąca się na gorąco, a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany oleisty produkt rozpuszczony w chloroformie wprowadza się do kolumny zawierającej żel krzemionkowy, którą eluuje się 500 ml porcjami chloroformu.

Frakcje zawierające 2,2-dwumetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]-6-formylopirydynę łączy się, zateża do sucha, a otrzymany produkt rekrytalizuje się z eteru.

Zawiesinę 30 g 2-hydroksymetylo-3-benzyluksy-6-formylopirydyny i 3 g węgla potasowego w 150 ml nitrometanu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 minut, po czym ciemny roztwór sący się na gorąco, a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleisty produkt surowy, który stosuje się dalej bez oczyszczania.

20 g tak otrzymanej 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-nitroetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny w 250 ml metanolu zawierającego szczelnie zamknięte pojemniki z lodem, uwodornia się w obecności 45 g niklu Raneya przy początkowym ciśnieniu wodoru około 3,5 atm. Po zakończeniu reakcji odsąca się katalizator, a przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość. Olej ten miesza się z 200 ml chloroformu i 50 ml wody i dodaje się rozcieńczony kwas chloroformowy doprowadzając pH warstwy wodnej do wartości 7,0. Warstwę tę oddziela się, przemycia kilkakrotnie chloroformem, a następnie alkalizuje roztworem NaOH doprowadzając pH do wartości 11 i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Ekstrakty chloroformowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleisty surowy produkt, 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydynę, stosowaną dalej bez uprzedniego oczyszczania.

Mieszaninę 6,0 g 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-

-aminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny i 2,3 g cyjanoborowodoru sodu w 130 ml metanolu zawierającego 20 ml acetonu i 14 ml 1,7 n etanolowego roztworu chlorowodoru miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 80 ml chloroformu i 25 ml wody. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje roztworem NaOH i ekstrahuje produkt chloroformem. Ekstrakt chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej, który ekstrahuje się 6 porcjami eteru po 250 ml. Ekstrakty eterowe łączy się, zateża i chłodzi, w wyniku czego wytrąca się 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydynę, którą odsąca się i suszy.

Do roztworu 3,1 g 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny w 50 ml metanolu dodaje się 23 ml 1 n metanolowego roztworu chlorowodoru i 0,3 ml wody. Roztwór utrzymuje się w temperaturze 50°C w ciągu 7 godzin, a następnie zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 10 ml i powoli dodaje się eter etylowy w celu strącenia dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo/pirydyny. Po rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 186°C.

Przykład X. Roztwór 30 g 2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]-6-formylopirydyny, 15 ml lodowatego kwasu octowego i 12,5 g izocyjanku III-rzęd. butylowego w 200 ml chloroformu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym całość oziębia się i kilkakrotnie ekstrahuje wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego w celu usunięcia kwasu octowego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując lepki olej zawierający N-/III-rzęd. butylo-/2-/2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydylo-6-/acetoksyacetamid, nie poddawany dalszemu oczyszczaniu.

Mieszaninę 38 g N-/III-rzęd. butylo-/2-/2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydylo-6-/2-acetoksyacetamidu, 300 ml metanolu i 40 ml 10% roztworu NaOH ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu nocy, po czym rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy N-/III-rzęd. butylo-/2-/2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydylo-6-/2-hydroksyacetamid, stosowany dalej bez oczyszczania.

Do 78 ml ochłodzonego do temperatury 0°C 1 n roztworu boroetanu w czterowodorofuranie znajdującego się w atmosferze azotu w ciągu 40 minut wkrapla się 11,4 g N-/III-rzęd. butylo-/2-/2-fenyl-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydylo-6-/2-hydroksyacetamidu w 150 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 3,5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 30 minut i oziębia znów do temperatury pokojowej. Do mieszaniny wkrapla się 65 ml 1 n etanolowego roztworu chlorowodoru, dodaje się 600 ml

eteru miesza w ciągu nocy i odsacza. Osad stanowiący surowy dwuchlorowodorek 2-fenilo-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd. butylo/amioetylo]-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny stosuje się dalej bez uprzedniego oczyszczania.

Miesza się 3,3 g tak otrzymanego produktu, 30 ml metanolu, 0,4 ml wody i 1 kroplę stężonego kwasu chlorowodorowego, po czym całość utrzymuje się w temperaturze 50°C w ciągu 7 godzin. Roztwór oziębia się do temperatury 25°C i dodaje 100 ml eteru w celu strącenia dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-[1-hydroksy-2-/III-rzęd. butylo-aminoetylo]pirydyny. Po rekrystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymuje się produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 182°C.

Przykład XI. Roztwór 200 ml chloroformu zawierającego 24 g 2,2-dwumetylo-4H-m-dioksyno-[5,4-b]-6-formylopirydyny, 15 ml lodowatego kwasu octowego i 12,5 g izocyjanku III-rzęd. butylowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi się i ekstrahuje roztworem wodorowęglanu sodowego w celu usunięcia kwasu octowego. Warstwę niewodną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując lepki olej zawierający N-/III-rzęd. butylo-/2-/2,2-dwumetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]-pirydylo-6/2-acetoksyacetamid, nie poddawany dalszemu oczyszczaniu.

Mieszaninę 30 g tego produktu, 200 ml metanolu i 40 ml 10% roztworu NaOH ogrzewa się w ciągu nocy na łaźni wodnej, po czym zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 60 ml i kilkakrotnie ekstrahuje 200 ml porcjami chloroformu. Ekstrakty chloroformowe łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt stosuje się dalej bez oczyszczania.

Do 75 ml oziębionego do temperatury 0°C i n roztworu boroetanu w czterowodorofuranie w atmosferze azotu w ciągu 40 minut wkrapla się 11 g N-/III-rzęd. butylo-/2-/2,2-dwumetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydylo-6/2-hydroksyacetamidu rozpuszczonego w 200 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3,5 godzin, a następnie utrzymuje się w temperaturze wrzenia w ciągu 30 minut i oziębia do temperatury pokojowej. Potem do mieszaniny wkrapla się 75 ml 1 n etanolowego roztworu chlorowodoru, dodaje się 700 ml eteru, miesza w ciągu 1 godziny i odsacza. Osad zawierający dwuchlorowodorek 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-/III-rzęd. butylo/aminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydyny stosuje się dalej bez uprzedniego oczyszczania.

4 g tego produktu, 30 ml metanolu, 0,5 ml wody i 2 krople stężonego kwasu chlorowodorowego miesza się i utrzymuje w temperaturze 50°C w ciągu 7 godzin, po czym oziębia się do temperatury 25°C i powoli dodaje 10 ml eteru etylowego w celu strącenia dwuchlorowodoru 2-hydroksymetylo-3-hydroksy[1-hydroksy-2-/III-rzęd. butylo/aminoetylo]pirydyny. Po oczyszczeniu drogą rekrystalizacji z mieszaniny metanolu z eterem otrzymuje się produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 182°C.

Przykład XII. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie XV i stosując jako rea-

genty 2-fenilo-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydynę, otrzymaną sposobem opisanym w tym samym przykładzie, oraz odpowiedni keton lub aldehyd otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik o wzorze $C_6H_5CH_2C/CH_3/2-$, $3,4-/CH_2O_2/C_6H_5CH_2-$, CH_3- , $n-C_3H_7$, $s-C_4H_9$, $n-C_5H_{11}$, $C_6H_5CH/C_2H_5/CH_2-$, $3-HOC_6H_4/CH_2/2CH/CH_3-$, $CH_3/CH_2/2CH/CH_3-$, $/CH_3/3CCH_2-$, $3,4-/CH_3O_2/C_6H_5CH_2-$, $C_6H_5CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4-$, $4-HOC_6H_4CH_2CH/CH_3-$, rodnik cyklopropylowy, rodnik cyklopentylowy i rodnik cykloheptylowy.

Przykład XIII. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie XVI i stosując jako reagenty 2,2-dwumetylo-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo-/4H-m-dioksyno[5,4-b]pirydynę, otrzymaną sposobem opisanym w tym samym przykładzie, oraz odpowiedni keton lub aldehyd otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik o wzorze CH_3- , $n-C_3H_7$, $n-C_4H_9$, $/CH_3/3CH_2-$, $/C_2H_5/2CH-$, $C_6H_5CH_2-$, $4-CH_3OC_6H_4/CH_2/2-$, $C_6H_5/CH_2/4-$, $2-CH_3OC_6H_4/CH_2/2-$, $3,4-/CH_2O_2/C_6H_5CH_2-$, $4-HOC_6H_4/CH_2/2CH/CH_3-$, $3-CH_3OC_6H_4/CH_2/2CH/CH_3-$, $3,4-/CH_3O_2/C_6H_5CH_2CH/CH_3-$, rodnik cyklopropylowy, rodnik cyklopropylowy, rodnik cykloheksylowy lub rodnik cykloheptylowy. Produkty te są identyczne z produktami otrzymanymi sposobami opisanymi w przykładzie II i VI.

Przykład XIV. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie X i XI i stosując jako reagenty 2-fenilo-4H-m-dioksyno[5,4-b]-6-formylopirydynę, otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie VIII, lub 2,2-dwumetylo-4H-m-dioksyno[5,4-b]-formylopirydynę, otrzymaną sposobem opisanym w przykładzie IX, oraz odpowiedni izocjanek otrzymuje się związki o wzorze, w którym R_1 ma znaczenie podane w tablicy II

Tablica II

Sposób otrzymywania według przykładu nr	R_1
X	$C_6H_5C/CH_3/2-$
XI	$C_6H_5C/CH_3/2-$
XI	$4-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2-$
X	$4-CH_3OC_6H_4CH_2CH_3/2-$
XI	$3,4-/CH_3O_2/C_6H_5CH_2C/CH_3/4-$
XI	$3-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2-$
XI	$3-HOC_6H_4/CH_2/2C/CH_3/2-$
X	$3,4-/CH_2O_2/C_6H_5CH_2C/CH_3/2C_2H_5/-$

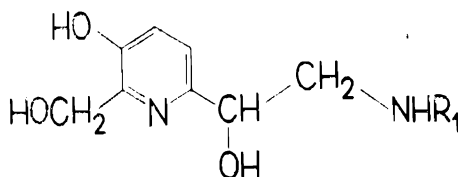
Przykład XV. Sposobem opisanym przez Ugi i innych Chem. Ber., 94, 2814 (1961), polegającym na reakcji pomiędzy 4-formyloaminą a fosgenem, prowadzonej w obojętnym rozpuszczalniku w obecności trójetylaminy otrzymuje się nie opisane dotychczas w literaturze izocyjanki o ogólnym wzorze R_1NC , w którym R_1 oznacza rodnik o wzorze $C_6H_5C/CH_3/2-$, $4-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2-$, $2-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2-$, $3-CH_3OC_6H_4C/CH_3/2-$, $4-CH_3OC_6H_4C/CH_2/2C/CH_3/2-$, $2-CH_3OC_6H_4/CH_2/2C/CH_3/2-$, $C_2H_5C/CH_3/2-$, $C_6H_5CH_2C/CH_3/2-$, $4-CH_3OC_6H_4CH_2C/CH_3/2-$, $4-$

$-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5/-$, $4-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5/-$, i $2-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$.

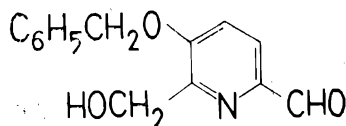
Sposobem opisanym przez Rihhera i innych J. Amer. Chem. Soc., 70, 4048 (1948) oraz Moeda i innych Rec. Trav. Chim. 74, 919 (1955) z odpowiednich alkoholi trzeciorzędowych otrzymuje się nie opisane dotychczas w literaturze N-formyloaminy o ogólnym wzorze R_1NHCHO , w którym R_1 oznacza rodnik o wzorze $2-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3,4-\text{CH}_3\text{O}/2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $2-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $3-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4/\text{CH}_2/2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5/-$, $2-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2-$, i $3,4-\text{CH}_2\text{O}_2/\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5/-$.

Zastrzeżenie patentowe

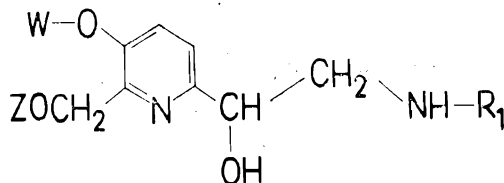
Sposób wytwarzania pochodnych 2-hydroksymetylo-3-hydroksy-6-/1-hydroksy-2-aminoetylo/pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, rodnik cykloalkilowy zawierający 3—7 atomów węgla lub rodnik fenyloalkilowy zawierający 3—5 atomów węgla w części alkilowej i ewentualnie podstawiony grupą hydroksylową, grupą metoksyłową, dwoma grupami metoksyłowymi w pozycjach 3 i 4 lub grupą 3,4-metylenodwuoksy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że usuwa się grupy blokujące ze związku o wzorze 3, w którym W oznacza rodnik benzyłowy, ewentualnie podstawiony wyżej wymienionymi rodnikami, zaś Z oznacza atom wodoru na drodze katalitycznego uwodornienia bądź też W i Z są połączone tworząc układ acetalowy lub układ katalowy na drodze hydrolizy kwasnej i w razie potrzeby tworzy się sole addycyjne tak otrzymanego związku z kwasami.



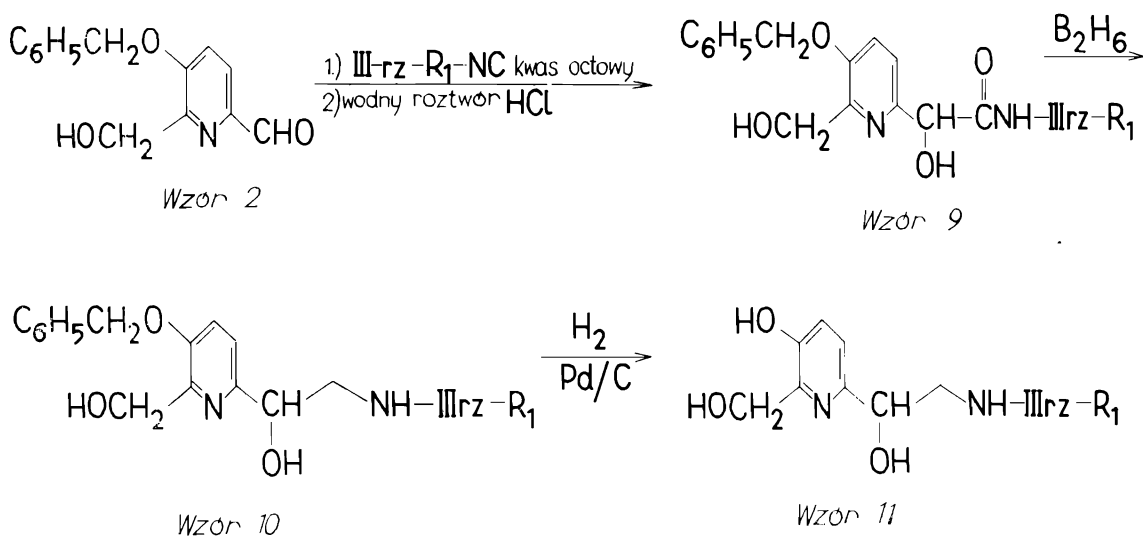
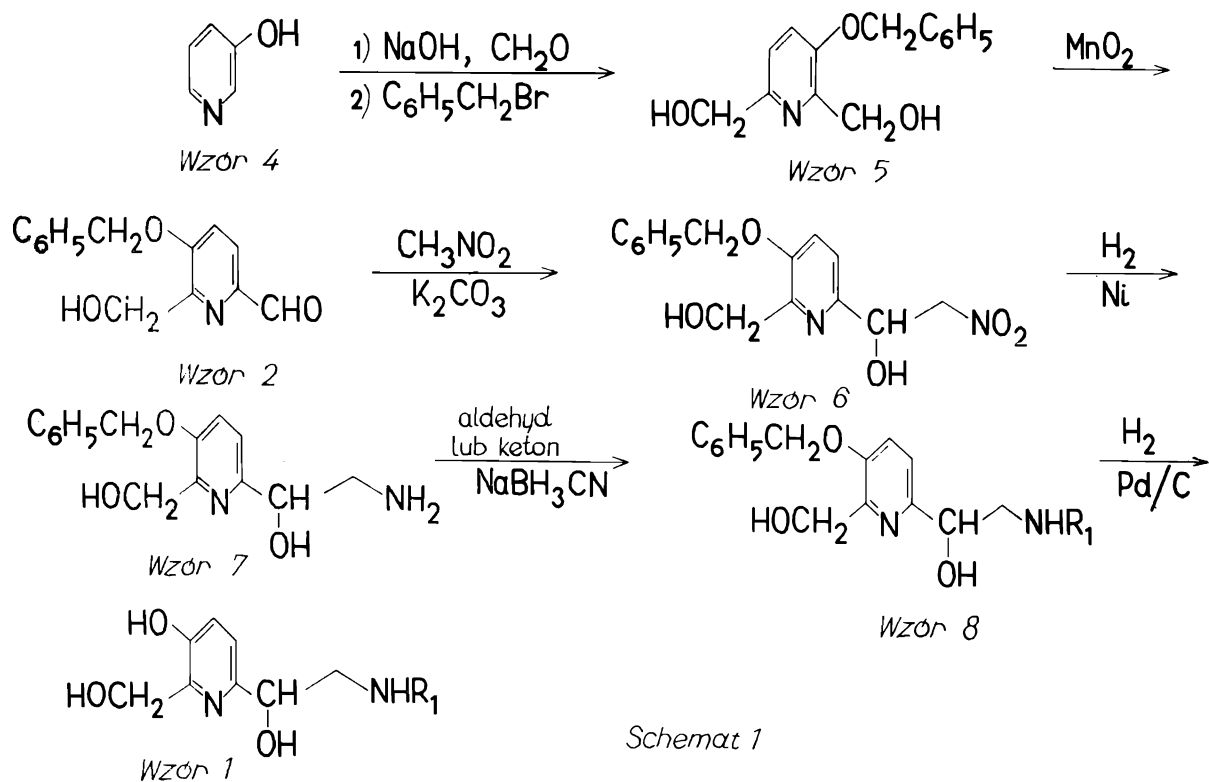
Wzór 1

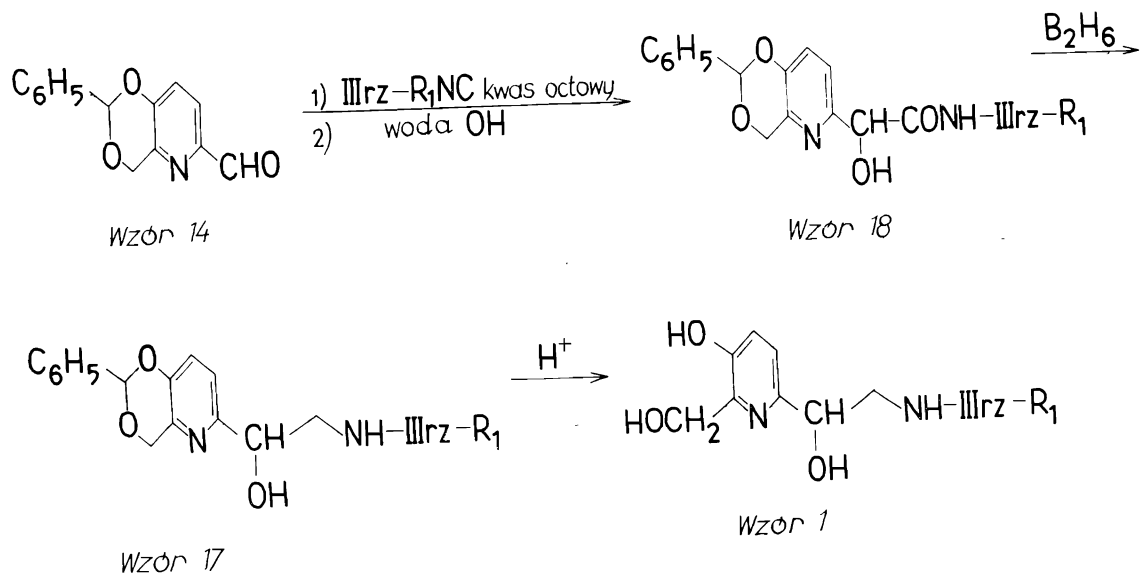
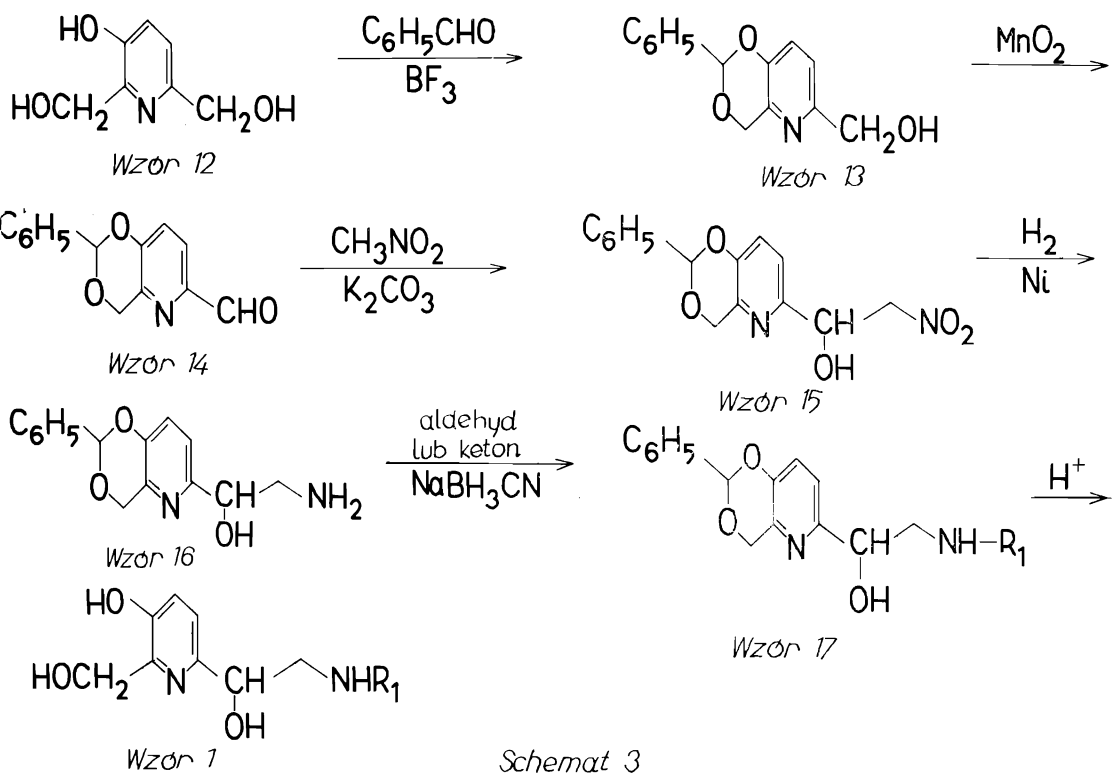


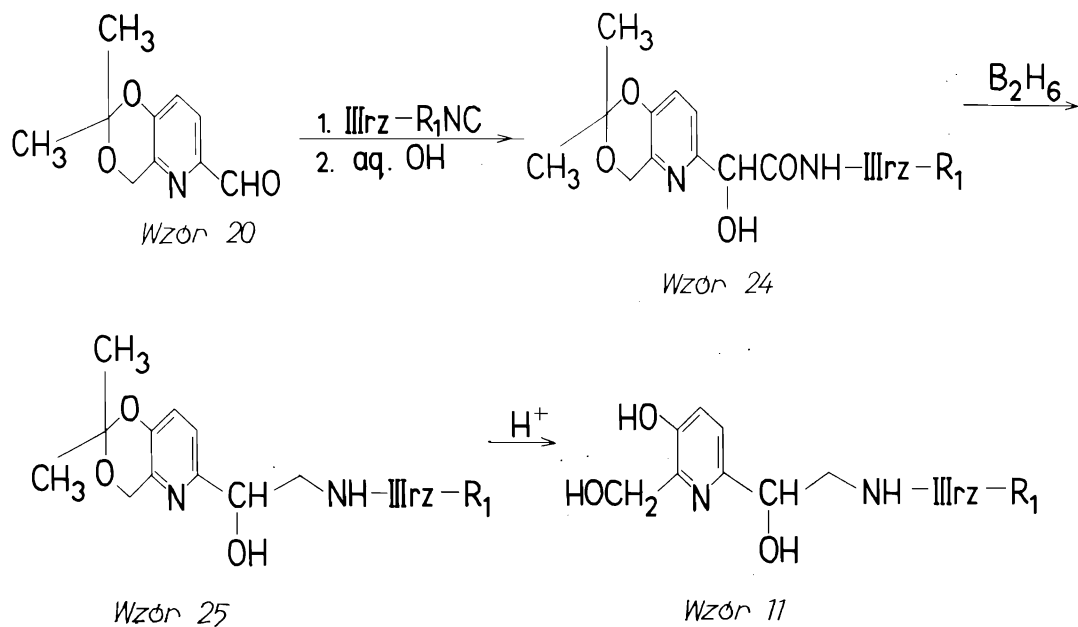
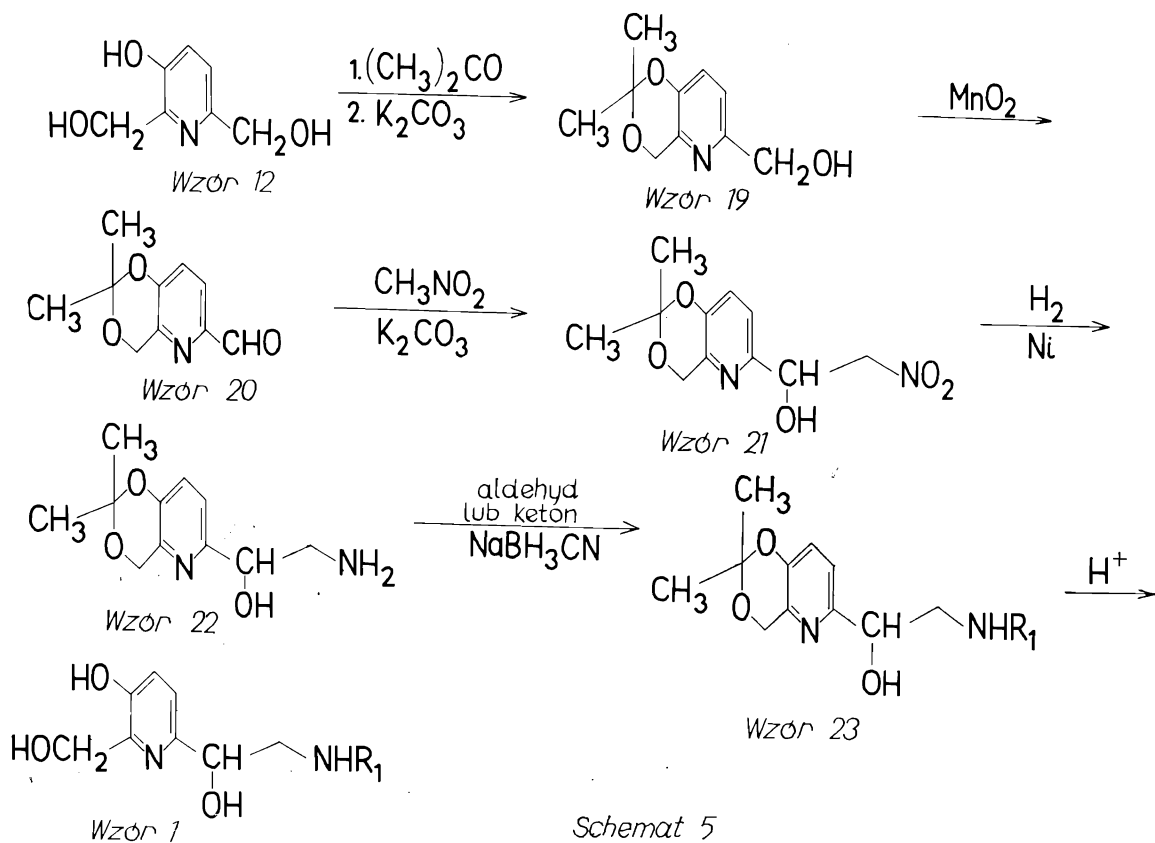
Wzór 2

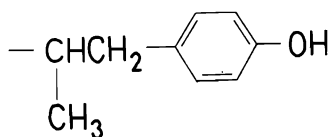


Wzór 3

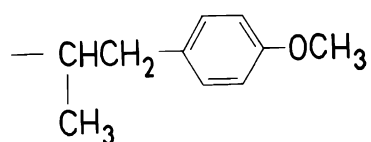




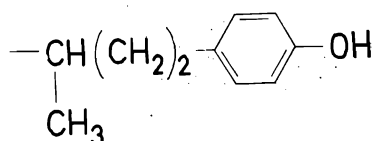




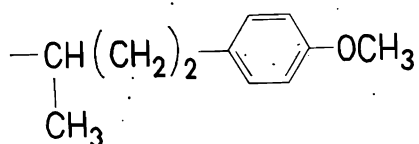
Wzór 26



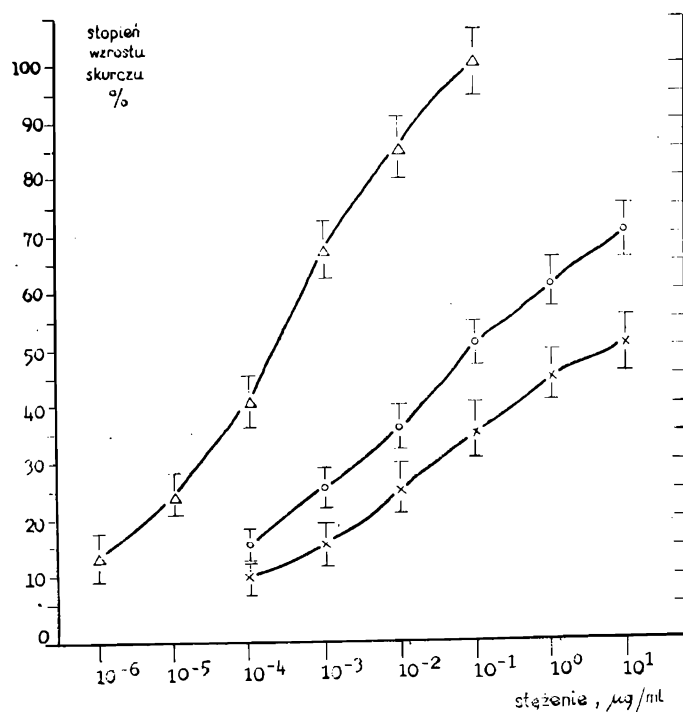
Wzór 27



Wzór 28



Wzór 29



Δ - Izoproterenol

○ - Salbutamol

x - dwuchlorowodorek 2-hydroksymetylo-
-3-hydroksy-6-[1-hydroksy-2-(III-rzęd.
butylo)-aminoetylo] pirydyny

I -- ± odchylenie standardowe

Fig.1

