

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157540 B

(21) Patentansøgning nr.: 1931/80

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 213/65

(22) Indleveringsdag: 01 maj 1980

(41) Alm. tilgængelig: 04 nov 1980

(44) Fremlagt: 22 jan 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 maj 1979 US 35668

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Renat Herbert *Mizzoni; US

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af sekundære 2-aminoalkyl-5-pyridinoler eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

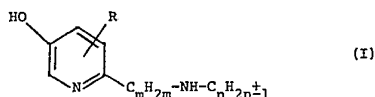
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3952101

(57) Sammendrag:

1931-80

Sekundære 2-aminoalkyl-5-pyridinoler med formlen

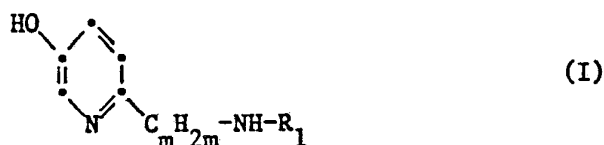


hvor R betyder H eller alkyl, m er et helt tal på 2-4, og n er et helt tal på 1-7, eller deres syreadditionssalte fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne I og deres syreadditionssalte har farmakologiske virkninger, f.eks. antihypertensiv, men især kardioprotektiv, f.eks. antiiskæmisk, dvs. antianginal virkning.

DK 157540 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte sekundære 2-aminoalkyl-5-pyridinoler med den almene formel



- 5 hvori C_mH_{2m} betyder en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe med 2-4 carbonatomer, og R_1 betyder en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-7 carbonatomer, en alkylengruppe med 2-7 carbonatomer eller en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer i racemisk form eller som de enkelte optiske
- 10 antipoder, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man
- a) til en forbindelse med den almene formel

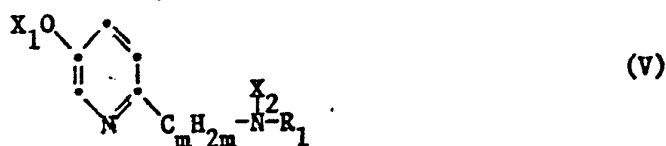


- 15 hvor X betyder et alkalimetallatom eller en jordalkalimetallhalogengruppe, adderer en forbindelse med den almene formel

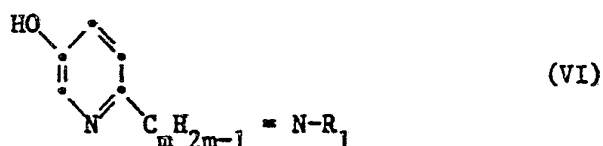


og frigør forbindelsen med den almene formel I fra det dannede metalsalt, eller

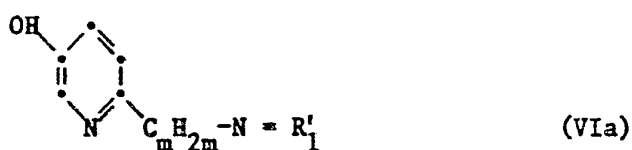
- 20 b) i en forbindelse med den almene formel



- hvor substituenterne X_1 og X_2 hver for sig betyder hydrogen eller acylgruppen af en alifatisk eller aromatisk carboxylsyre eller sulfonsyre, såsom lavalkanoyl, eventuelt substitueret benzoyl eller lavalkansulfonyl, idet dog mindst én af disse substituenten betyder en acylgruppe, ombytter acylgruppen X_1 og/eller X_2 med hydrogen ved solvolyse eller hydrogenolyse, eller
- c) reducerer en Schiffbase med den almene formel



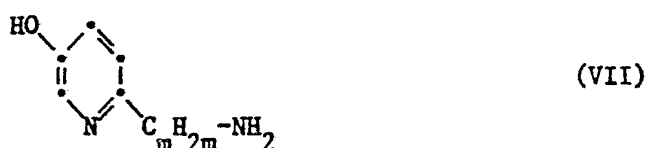
eller



10

hvor R'_1 er en gruppe svarende til gruppen R_1 men indeholdende et hydrogenatom mindre, eller

- d) kondenserer en primær amin med den almene formel



- 15 med en reaktionsdygtig ester af en alkohol med formlen R_1OH i nærværelse af en stærk base, eller
- e) reducerer et amid, som svarer til en amin med den almene formel I, hvori et carbonatom, som er i nabostilling til den sekundære aminogruppe, har et oxygenatom i stedet for
- 20 to hydrogenatomer, hvorefter, om ønsket, en ved a) til d) fremstillet racematblanding adskilles i de optiske antipoder og/eller en fremstillet base omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller et fremstillet salt omdannes til den fri base eller til et andet syreadditionssalt.

Fra beskrivelsen til US patent nr. 3.952.101 er det kendt, at de sekundære 2-amino-1-hydroxyethyl-5-pyridinoler eller α -aminomethyl-5-hydroxy-2-pyridin-methanoler har en direkte bronchodilatatorisk virkning på lungerne med minimal hjerte-
5 stimulering, dvs. at de udviser en kraftigere virkning på åndedrætsorganernes glatte muskulatur end på hjertemuskulaturen.

Det har overraskende vist sig, at for forbindelserne med formlen (I), der ikke indeholder den aliphatiske 1-hydroxygruppe eller methanolgruppe, som det er tilfældet med de kendte forbindelser,
10 er virkningen modsat. Forbindelserne med formlen I har nemlig kardioprotektive egenskaber, såsom antiiskæmisk virkning.

Alkylengruppen $C_m H_{2m}$ betyder fortrinsvis 1,2-propylen, men også ethylen, 1,3-propylen, 1,2-, 1,3- eller 1,4-butylen.

Alkylgruppen R_1 betyder fortrinsvis methyl, ethyl, n- eller
15 i-propyl, n-, iso- eller tert-(butyl, pentyl, hexyl eller heptyl), især isopropyl.

Alkenylgruppen R_1 betyder f.eks. allyl, methallyl, 2- eller 3-(butenyl, pentenyl, hexenyl eller heptenyl). Cycloalkylgruppen R_1 betyder f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,
20 cyclohexyl eller cycloheptyl, især cyclopropyl eller cyclohexyl.

Udtrykket "lav" eller "lavere" angiver i de ovenfor anførte og i det efterfølgende nævnte organiske grupper eller forbindelser sådanne med højst 7, fortrinsvis 4, især 1 eller 2 carbonatomer.

25 De omhandlede forbindelser har værdifulde farmakologiske virkninger, f.eks. antihypertensiv, men især kardioprotektiv, f.eks. antiiskæmisk, dvs. antianginal virkning.

Disse virkninger kan påvises ved dyreforsøg, fortrinsvis med pattedyr, f.eks. rotter, katte eller hunde, eller på isolerede
30 organer fra disse dyr.

De omhandlede forbindelser kan indgives interalt eller parentalt, fortrinsvis oralt eller intravenøst, f.eks. i gelatinekapsler eller i form af stivelsesholdige suspensioner eller vandige opløsninger. Den anvendte dosis kan ligge i området fra mellem ca. 1 til ca. 200 mg/kg/dag, fortrinsvis fra ca. 3 til ca. 30 mg/kg/dag ved intravenøs indgift eller fra ca. 10 til ca. 100 mg/kg/dag ved peroral indgift.

10 Svage antihypertensive virkninger kan iagttages på spontant hypertensive rotter eller på renalt hypertensive hunde. Disse virkninger kan registreres enten ved sphygmomanometri på rottehalen eller direkte med kateter, som indføres i en hunds femurale arterie, og som ved hjælp af overføringsinstrument angiver blodtrykket i mm Hg.

De omhandlede forbindelsers kardioprotektive virkning ligner virkningen af nitroglycerin, propranolol og/eller verapamil. Disse forbindelser undertrykker den elektrokardiografiske (EKG) manifestation (ST-T-forøgelse) ved myokardial iskæmi, som fremkaldes ved hjælp af midlertidig coronarlukning hos narkotiserede katte eller vågne hunde. Først foretages der en åbning af brystkassen i venstre side på hunden under pentobarbitalnarkose, og der gennemføres kunstig ånding. Hjertesækken åbnes, og et stykke af den venstre coronararterie frilægges. Dette muliggør implanteringen af et oppusteligt ballonaflukke af siliciumkautsjuk om den frilagte arteriesektion. Afgangsrøret fra aflukket føres ud gennem den bageste del af halsen ved skulderbladet, og der anbringes en beskyttelseskappe. Man lader hundene restituere sig i 7-10 dage, hvor de under de første fire dage efter operationen indgives antibiotika. Hos hundene foretages en kontrol af arterieaflukket, men der foretages ingen EKG-optagelser. Under forsøget lukkes arterierne i intervaller på 5 minutter 2-3 gange for hver 1-1,5-minutter, og forandringen i ST-T-segmentet for EKG-ledning II registreres. Man beregner gennemsnitsværdierne før indgivelse af forsøgsforbindelsen og, i bestemte intervaller, efter indgivelsen af forsøgsforbindelsen. Resulta-

terne udtrykkes som forhold mellem værdier, som opnås ved forsøg med behandlede dyr og ubehandlede kontroldyr. Der gennemføres også en permanent coronarlukning. Der udtages derefter venøse blodprøver efter 3, 6 og 24 timer efter arterielukningen til bestemmelsen af CPK-værdier (kreatin-phosphokinase). Derefter narkotiseres hundene, indgives en injektion trypanblåt-farvestof, bringes til at indsove med en overdosis af pentobarbital-natrium, hvorefter deres hjerter dissekeres til bedømmelse af nekrotisk væv. Ifølge de opnåede resultater fremkalder de omhandlede forbindelser en signifikant formindskelse af de elektriske, enzymatiske og morfologiske forandringer (infarktets størrelse), som er blevet udløst ved coronarlukningen hos de vågne hunde. De omhandlede forbindelser er derfor værdifulde kardioprotektive midler, som især er virksomme mod Angina pectoris.

Forsøgsrapport.

De omhandlede forbindelsers kardioprotective virkning er endvidere påvist ved anvendelse af forsøgsmodellen med coronarlukningen på vågne hunde. God præ-klinisk og klinisk overensstemmelse mellem EKG-manifestationer ved akut myokardial iskæmi og infarktstørrelse har ført til, at denne forsøgsmodel er en indikator for potentielle antiiskæmiske og kardioprotektive midler, jf. nedenstående litteratursteder 1.-4.

Ved forsøget anvendes hunde af blandet race og af begge køn med en vægt på 12-20 kg. Hundene anæstetiseres intravenøst med natriumpentobarbital (30 mg/kg), intuberes med en endotracheal kanyle med manchete og respireres kunstigt ved hjælp af en Harvard-respirator med positivt tryk. Efter thoracotomi i venstre side frilægges hjertet ved et perikardialt indsnit, og en del af den venstre coronararterie frilægges, således at det er muligt at foretage implantation af et oppusteligt ballonaflukke. Afbrydelse af blodstrømmen i coronararterien opnås ved indsprøjtning af et forud bestemt rumfang vand i forbindelsesrøret i aflukningsapparatet, som

- fremkalder reproducerbare ST-T-forøgelser på ledning II i elektrokardiografen. Efter lukning af brystet frilægges siliconegummirøret og anbringes i en beskyttende kappe fastgjort til hunden. Man lader hunden restituere sig i
- 5 6-10 dage, inden forsøget påbegyndes. Hundene indgives dagligt antibiotika (penicillin G og dihydrostreptomycin) i de første 4 dage af rekonvaleceringsperioden. Alle lukningerne varer 60 sekunder med to kontrolrespons opnået inden indgivelsen af aktivt stof.
- 10 De maksimale ændringer i ST-T-afsnittet af elektrokardiografen, som optræder under en 60 sekunders lukning af coronararterien, måles før og 15 minutter efter indgivelsen af forsøgsforbindelsen. Forsøgsforbindelsernes virkning udtrykkes som den procentvise formindskelse af ST-T-forøgelsen op-
- 15 opnået i forhold til kontrolrespons.

Forsøgsforbindelserne indgives intravenøst i doser på henholdsvis 3,0 og 10 mg/kg opløst i fysiologisk saltopløsning til en slutkoncentration på 5%.

De opnåede resultater er anført i nedenstående tabel.

20	Forbindelse eks.nr.	Dosis (mg/kg)	% -formindskelse i ST-T-forøgelsen 15 minutter efter indgivelse af forsøgsforbindelse	
			forsøg 1 (n)	forsøg 2 (n)
25	1	3	-39	-25 (6)
		10	-51 (3)	-65 (3)
	7	3	-25	-45 (5)
		10	-61 (2)	-43 (4)
	2a	3	-30	
		10	-42 (5)	
	2b	3	-12	
		10	-25 (5)	

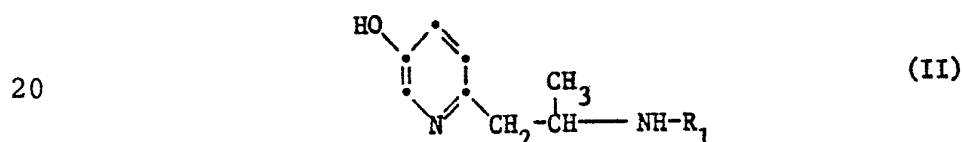
(n) = antal dyr

Litteratursteder

1. P.R. Maroko og E. Braunwald: Effects of metabolic and pharmacologic interventions on myocardial infarct size following coronary occlusion. Circulation 53: (supp. I):
5 I-162, 1976.
2. P.R. Maroko et al.: Precordial ST-segment elevation mapping: An atraumatic method for assessing alterations in the extent of myocardial ischemic injury. Am. J. Cardiol. 29: 223, 1972.
- 10 3. S.E. Epstein et al.: Protection of ischemic myocardium by nitroglycerin. Experimental and clinical results. Circulation 53: (suppl. I): I-191, 1976.
4. T. Hardarson et al.: Variability, reproducibility, and applications of precordial ST-segment mapping following
15 acute myocardial infarction. Circulation 57, 1096, 1978.

Foretrukne forbindelser er sådanne med formlen I, hvori $C_m H_{2m}$ indeholder 2-3 carbonatomer, og R_1 indeholder 2-6 carbonatomer, og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Særligt foretrækkes forbindelserne med den almene formel



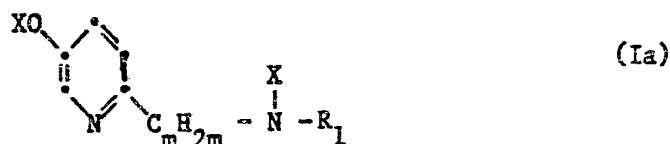
hvor R_1 har den ovenfor angivne betydning, og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Endvidere foretrækkes forbindelser med den almene formel II, hvori R_1 betyder i-propyl, tert-butyl, allyl eller cyclopropyl,
25 samt de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Ved fremgangsmåde a) er de nævnte metalsubstituenten X i en udgangsforbindelse med den almene formel III fortrinsvis lithium, natrium eller halogenmagnesium.

Additionsreaktionen ifølge fremgangsmåde a) gennemføres under vandfri betingelser, fortrinsvis i polære opløsningsmidler, f.eks. i åbenkædede eller cykliske ethere, såsom diethylether eller tetrahydrofuran, og ved temperaturer under stuetemperatur, f.eks. mellem ca. 10 og -20°C .

Omdannelsen af et fremstillet metalsalt med den almene formel



hvor alle symbolerne har de ovenfor angivne betydning, til den fri forbindelse med formelen I gennemføres fortrinsvis med vand eller med fortyndede uorganiske eller organiske syrer, f.eks. med vandige syrer såsom de nedenfor anførte, fortrinsvis ved stuetemperatur eller derunder, f.eks. ved ca. 0°C .

I et ved fremgangsmåde b) anvendt udgangsmateriale med formelen V, hvori symbolerne X_1 og/eller X_2 betyder acylgrupper, er disse fortrinsvis lavalkanoyl eller lavalkansulfonyl, usubstitueret eller lavalkyleret, lavalkoxyleret og/eller halogeneret benzoyl, phenyl-lavalkanoyl, benzensulfonyl eller carbobenzyloxy, f.eks. acetyl, propionyl, phenyl-acetyl, methansulfonyl, benzoyl, p-toluy, p-anisoyl, m-chlorbenzoyl, benzensulfonyl, toluensulfonyl eller carbobenzyloxy (benzyloxyformyl).

Ombytningen af en acylgruppe X_1 og/eller X_2 med hydrogen kan gennemføres ved behandling med solvolyserende eller hydrogenolyserende midler. Solvolysen omfatter f.eks. hydrolyse, al-

koholyse eller ammonolyse. Hydrolysen af de nævnte udgangsforbindelser med formel V gennemføres fortrinsvis ved forhøjet temperatur, f.eks. ved 40-120°C. Der arbejdes i vandige medier, fortrinsvis med fortyndede uorganiske eller organiske syrer eller baser, f.eks. vandige alkalimetalbaser eller syrer, f.eks. de nedenfor anførte. Alkoholysen gennemføres fortrinsvis med lavalkanoler, f.eks. methanol eller ethanol, i nærværelse af stærke uorganiske baser, f.eks. vandige alkalimetalthydroxider eller -carbonater, eller af uorganiske syrer, f.eks. hydrogenhalogenidsyrer såsom saltsyre, hydrogenbromid-
10 syre eller svovlsyre. Ammonolysen gennemføres f.eks. ved behandling med vandig ammoniak. I de nævnte carbobenzyloxyforbindelser med formel V kan carbobenzoxygruppen også hydrogenolytisk ombyttes med hydrogen. Der arbejdes under anførelse af de fra peptidsyntesen kendte fremgangsmåder, f.eks.
15 med hydrogen i nærværelse af edelmetalkatalysatorer, f.eks. palladium- eller platinkatalysatorer.

Ved fremgangsmåde c) reduceres schiffbaserne med den almene formel VI eller VIa under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder, enten med katalytisk aktiveret eller nascerende hydrogen
20 såsom hydrogen i nærværelse af palladium-, platin- eller nikkelkatalysatorer, eller med elektrolytisk dannet hydrogen. Reduktionen kan imidlertid også gennemføres med simple eller komplekse letmetallhydrider, f.eks. boraner, alan eller
25 alkalimetallborhydrider eller alkalimetallcyanborhydrider såsom natriumborhydrid eller natriumcyanborhydrid.

De ved fremgangsmåde d) som udgangsmaterialer anvendte primære aminer med den almene formel VII kondenseres fortrinsvis med de nævnte reaktionsdygtige estere, som kan afledes af stærke uorganiske
30 syrer, f.eks. hydrogenhalogenidsyrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre men først og fremmest hydrogeniodidsyre eller af en af de ovenfor anførte organiske sulfonsyrer. De som kondensationsmidler anvendte nævnte stærke baser er fortrinsvis tertiære aminer såsom tri-lavalkylaminer som f.eks. di-
35 -isopropyl-ethylamin, eller cycliske nitrogenbaser som f.eks. pyridin eller lutidin. Man skal her sørge for at undgå

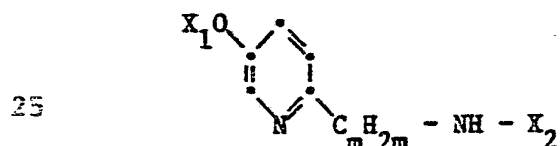
... kan fremstilles på i og for sig kendt måde ved, at man anvender et stort overskud af reaktionsdygtige estere og/eller ikke anvender for høje temperaturer (over stuetemperatur).

- 5 Reduktionen af amid-udgangsforbindelserne ved fremgangsmåde af kan gennemføres på i og for sig kendt måde med stærke, for reduktionen af schiffbaserne med formlen VI og VIa nævnte letmetallhydrid, fortrinsvis med alan i nævnte stærke baser, eller med alkalimetallaluminiumhydrid som f.eks. lithiualuminiumhydrid, 10 lithium- eller natrium-trilavalkoxy-aluminiumhydrid eller lithium- eller natrium-bis-alkoxyalkoxy-aluminiumhydrid, f.eks. lithium-tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid eller natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid.

Udgangsmaterialerne er kendte forbindelser eller, såfremt de 15 er hidtil ukendte, kan de fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. som illustreret i de efterfølgende eksempler.

Udgangsforbindelserne med formlen III kan eksempelvis fremstilles ved omsætning af tilsvarende 2-methyl-5-pyridinoler med en lavalkyl-alkalimetallforbindelse, f.eks. med n-butyl- 20 lithium. Forbindelserne med formlen IV kan eksempelvis fremstilles ved kondensation af lavalkanoler med tilsvarende primære aminer.

De nævnte acylderivater med formlen V kan fremstilles ved kondensation af en forbindelse med formlen

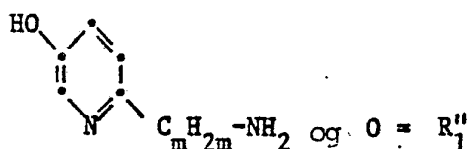
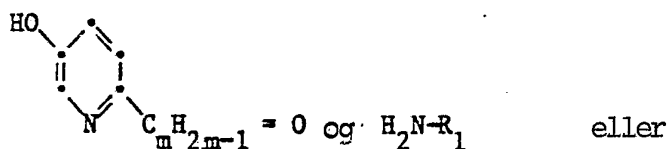


hvor X_1 og X_2 betyder de nævnte acylgrupper af aliphatiske eller aromatiske carboxylsyrer eller sulfonsyrer, med en overfor anført reaktionsdygtig ester af alkoholen R_1OH .

Om nødvendigt kan der foretages acylering af et mellemprodukt 30 for ovenstående forbindelse, hvori X_1 betyder en af de ovennævnte acylgrupper, og X_2 betyder hydrogen, f.eks. med lav-

alkanoyl-, lavalkansulfonyl-, benzoyl-, benzensulfonyl- eller benzyloxycarbonyl-halogenider.

De som udgangsmaterialer anvendte schiffbaser med den almene formel VI eller VIa kan hensigtsmæssigt fremstilles ved kondensation af forbindelser med den almene formel



Aldehyd- eller ketonforbindelserne, som anvendes som mellemprodukter, kan fremstilles på samme måde som forbindelserne med den almene formel III, dvs. ved kondensation af de nævnte metalsalte af 5-hydroxypicolin med tilsvarende alkancarboxylsyreamider eller -nitriler, f.eks. formamid, dimethylacetamid eller propionitril, og hydrolyse af kondensatet med vand eller fortyndet syre, eller hydrogenering til de nævnte aminer med den almene formel VII.

Disse sidstnævnte aminer kan også fremstilles ud fra de nævnte aldehyder eller ketoner ved omdannelse under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder til deres oximer, som reduceres med katalytisk aktiveret hydrogen, fortrinsvis med rhodium på aluminiumoxid.

Amid-udgangsmaterialerne ved fremgangsmåde e) kan fremstilles på gængs måde ud fra de nævnte primære aminer med formlen VII og tilsvarende halogenider eller anhydrider af syrer med formlen R_1COOH . Disse udgangsmaterialer kan igen fremstilles ved omsætning af 5-hydroxypyridyl-2-alkansyrehalogenider eller -anhydrider med aminer med formlen $\text{H}_2\text{N-R}_1$.

De fremstillede forbindelser kan på i og for sig kendt måde overføres i hinanden. Således kan eksempelvis fremstillede umættede forbindelser med den almene formel I, som indeholder lavalkenylgruppen R_1 , hydrogeneres katalytisk helt på samme måde som udgangsforbindelserne med formelen VI.

Fremstillede fri forbindelser kan overføres i de tilsvarende farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, f.eks. under anvendelse af uorganiske eller organiske syrer, fortrinsvis med carboxylsyrer eller sulfonsyrer, eller med tilsvarende anionbyttere, og isolering af det ønskede salt. Fremstillede syresalte kan overføres i de tilsvarende fri forbindelser ved behandling med en base, f.eks. med et metalhydroxid, ammoniak eller en hydroxylionbytter. Syrer, som fører til terapeutisk anvendelige syreadditionssalte, er f.eks. uorganiske syrer såsom hydrogenhalogenidsyrer, som f.eks. saltsyre eller hydrogenbromidsyre, eller svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre eller perchlorsyre, eller organiske syrer såsom aliphatiske eller aromatiske carboxyl- og sulfonsyrer som f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre, ravsyre, glycolsyre, mælkesyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre, pyrodruesyre, phenyleddikesyre, benzoesyre, 4-aminobenzoesyre, anthranilsyre, 4-hydroxybenzoesyre, salicylsyre, pamoesyre, nikotinsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, hydroxyethansulfonsyre, ethylensulfonsyre, benzensulfonsyre, halogenbensensulfonsyre, toluensulfonsyre, naphthalensulfonsyre, sulfanilsyre, cyclohexylsulfaminsyre eller ascorbinsyre.

Disse eller andre salte, f.eks. picraterne, kan også anvendes til rensning af de fri baser. Baserne overføres i deres salte, saltene isoleres, og baserne frigøres fra saltene.

Racemiske blandinger kan adskilles i de optiske antipoder, f.eks. ved adskillelse af deres diastereomere salte, f.eks. ved fraktioneret krystallisation af d- eller l-kamfersulfonater eller d- eller l-mandelater, fortrinsvis sådanne salte af de ovennævnte X_1 -estere.

De ovenfor beskrevne reaktioner gennemføres på i og for sig kendt måde i nærværelse eller fraværelse af fortyndingsmidler, fortrinsvis i sådanne, som er indifferente over for reaktanterne og opløser dem, katalysatorer, kondensationsmidler eller neutralisationsmidler, og/eller i en indifferent atmosfære, under afkøling, ved stuetemperatur eller ved forhøjet temperatur, ved normaltryk eller ved forhøjet tryk.

De omhandlede farmakologisk anvendelige forbindelser kan anvendes til fremstilling af farmaceutiske præparater, som indeholder en virksom mængde af det aktive stof sammen med eller i blanding med bærestoffer, der er egnede til enteral eller parenteral indgift.

De følgende eksempler tjener til illustration af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. De anførte dele er på vægtbasis. Når ikke andet er anført foretages inddampningen af opløsningsmidler under formindsket tryk, f.eks. mellem ca. 0,1 og 15 mm Hg. Den azeotropiske afdampning med det anførte opløsningsmiddel gennemføres, indtil der er dannet et klart (vandfrit) destillat.

20 Eksempel 1

En blanding af 115 g 2-methyl-5-pyridinol og 1500 ml tetrahydrofuran tilsættes under omrøring i en nitrogenatmosfære 1350 ml 1,6-molær n-butyllithium i hexan (2,1 mol), idet temperaturen holdes mellem -15 og 0°C. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 1 time ved -10°C, hvorefter der tilsættes 114 g isopropyliminoethan i sådanne portioner, at temperaturen forbliver under 10°C. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, hvorefter den deles i 2 dele, og den ene del hældes i 750 ml isvand. Efter grundig udrystning isoleres det organiske lag, og det vandige lag udrystes med den anden del af ovennævnte blanding. De kombinerede organiske lag ekstraheres én gang med 400 ml vand og kastes bort. Alle de vandige opløsninger hældes sammen, vaskes med 3 x 300 ml diethylether, indstilles med saltsyre på pH-værdien 6-6,5 og vaskes med

4 x 300 ml ethylacetat. Det vandige lag indstilles på pH-værdien 8,4 med vandig natriumhydroxidopløsning, mættes med natriumchlorid og ekstraheres 5 gange med i alt 2300 ml af en blanding af ethylacetat og isopropanol i forholdet 1:1. Ekstrakten koncentrerer, koncentratet fortyndes 2 gange med isopropanol og koncentrerer atter for at fjerne vandet azeotropisk. De 400 ml af det sidste koncentrat filtreres, og filtratet indstilles med hydrogenchlorid i ethylacetat på pH-værdien 1,5. Det dannede bundfald frafiltreres, vaskes med isopropanol og omkrystalliseres fra 95%’s vandig ethanol. Man får (2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid med smp. 210-213°C.

Udgangsiminen fremstilles på frisk form på følgende måde:

Til 112,5 ml rensed acetaldehyd sættes dråbevis under omrøring og afkøling til -20 - -30°C 170,3 ml isopropylamin. Blandingen omrøres i 90 minutter ved 0°C, hvorefter den tilsættes 50 g kaliumhydroxidtabletter. Blandingen henstilles i kulden og adskilles fra den flydende base ved dekantering. Der tilsættes yderligere to gange 50 g kaliumhydroxidtabletter, og blandingen henstilles til sidst i køleskabet natten over. Produktet, som flyder ovenpå, isoleres, destilleres, og den fraktion, som koger ved 59-62°C ved atmosfæretryk, opsamlles. På denne måde fremstilles isopropyliminoethan.

Eksempel 2

En blanding af 26,7 g 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, 200 ml methylenchlorid og 100 ml mættet vandig natriumcarbonatopløsning tilsættes dråbevis under omrøring 16 ml methansulfonylchlorid ved 0-10°C, idet blandingen holdes basisk ved tilsætning af yderligere natriumcarbonat. Blandingen omrøres i yderligere 30 minutter ved en pH-værdi mellem 9,5 og 10, og den tilsættes mættet vandig natriumchloridopløsning i en mængde, der svarer til halvdelen af dens rumfang. Blandingen adskilles, det vandige lag ekstraheres med methylenchlorid, de sammenblandede organiske opløsninger vaskes med mættet vandig natriumcarbonatopløsning, tørres, og inddampes. På denne måde fås 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-methansulfonyloxy-pyridin i form af en olie.

39,6 g af denne olie opløses i 200 ml isopropanol, til opløsningen sættes en opløsning af 11,08 g l-mandelsyre i 68 ml vandfrit ethanol, og blandingen henstilles ved stuetemperatur i 20 timer. Derpå filtreres blandingen, filtratet koncentrerer
5 til 75 ml, og der filtreres atter. De sammenblandede remanenser omkrystalliseres fra en blanding af vandfrit ethanol og methanol i forholdet 20:3 og derefter fra methanol. På denne måde fremstilles det tilsvarende l-mandelat, som smelter ved 133-134°C.

- 10 Hele moderluden inddampes, og 16 g af remanensen omdannes til d-mandelatet, som smelter ved 131,5-132°C.

11,9 g af l-mandelatet optages i en minimal mængde vand, og opløsningen gøres basisk med mættet vandig natriumcarbonatopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakten tørres og
15 inddampes, hvorved man får den frie base. Denne optages i 75 ml dioxan, der tilsættes 62 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og blandingen koges i 2 timer under omrøring og tilhængsvaling. Reaktionsblandingen koncentrerer, koncentratet indstilles på pH-værdien 8,4 med saltsyre, og mættes med natriumchlorid. Blandingens ekstraheres med en blanding af isopropanol og ethylacetat i forholdet 1:1, ekstrakten inddampes
20 azeotropisk, remanensen optages i isopropanol, opløsningen filtreres, syres med hydrogenchlorid i ethylacetat, og filtratet henstilles i 2 dage. Det fremkomne bundfald isoleres og vaskes med isopropanol. På denne måde fremstilles det venstredrejende 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid (forbindelse 2a), som smelter ved 207-209°C. $[\alpha]_D^{25} = -11,1^\circ$ (i vand).

- 30 Den højredrejende antipode (forbindelse 2b) fremstilles ud fra det ovenfor beskrevne d-mandelat på analog måde. Smp. 209-210°C. $[\alpha]_D^{25} = 10,0^\circ$ (i vand). Denne forbindelse er farmakologisk mindre aktiv end det racemiske udgangsmateriale i dette eksempel og sæt nævnte venstredrejende salt.

Eksempel 3

En opløsning fremstillet ud fra 6 g 5-acetoxy-2-pyridylacetone, 100 ml methanol og 10 ml isopropylamin afkøles i 10 minutter til stuetemperatur, og ved denne temperatur tilsættes
5 portionsvis under omrøring i løbet af 20 minutter 4 g natriumborhydrid. Reaktionsblandingen inddampes, remanensen optages i vand, og opløsningen vaskes med chloroform. Det vandige lag isoleres, pH-værdien indstilles med saltsyre på 8,4, og der mættes med natriumchlorid. Blandingen ekstraheres med en
10 blanding af ethylacetat og isopropanol i forholdet 1:1, ekstrakten inddampes azeotropisk ved tilsætning af isopropanol, og remanensen optages i isopropanol. Suspensionen filtreres, filtratet koncentrerer, og pH-værdien indstilles på 1,5 med hydrogenchlorid i ethylacetat. Blandingen henstilles
15 natten over i køleskab, bundfaldet isoleres og vaskes med en blanding af isopropanol og ethylacetat. Der fås 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid med smp. 207-209°C. Produktet er identisk med produktet ifølge eksempel 1.

20 Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

En suspension af 32,7 g 2-methyl-5-pyridinol i 400 ml tetrahydrofuran tilsættes under omrøring i nitrogenatmosfære og afkøling med is til en temperatur under 10°C i løbet af 1 time med 400 ml 1,6-molær n-butyllithium i hexan. Reaktions-
25 blandingen tilsættes derpå 29 g dimethylacetamid i 50 ml tetrahydrofuran i løbet af 15 minutter, hvorefter der omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hvorpå blandingen hældes i 700 ml vand. Blandingen rystes grundigt, det vandige lag isoleres, vaskes med diethylether, syrnes med saltsyre og vaskes atter
30 med diethylether. pH-værdien indstilles med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning på 5, og efter mætning med natriumchlorid ekstraheres blandingen med en blanding af ethylacetat og isopropanol i forholdet 1:1. Ekstrakten inddampes azeotropisk med benzen, og remanensen optages i 100 ml eddikesyre-
35 anhydrid. Blandingen omrøres i 30 minutter på et dampbad og

inddampes. Remanensen destilleres, og den fraktion, som koger ved $130-138^{\circ}\text{C}/0,9\text{ mm Hg}$, opsamles. På denne måde fås 5-acetoxy-2-pyridylacetone. Hydrochloridet smelter ved $69-72^{\circ}\text{C}$, og oximen ved $149-150^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 4

- 5 En suspension af 10,9 g 2-methyl-5-pyridinol i 200 ml tetrahydrofuran tilsættes i en nitrogenatmosfære under omrøring ved -20°C i løbet af 30 minutter 150 ml 1,6-molær n-Butyllithium i hexan. Efter 1/2 time tilsættes ved nævnte temperatur
- 10 tur i løbet af 30 minutter 25 g 1-isopropyliminopropan, blandingen omrøres i 90 minutter, hvorefter man lader temperaturen stige til stuetemperatur. Blandingen hældes i 150 ml vand. det organiske lag vaskes med 50 ml vand, og de sammenblandede vandige opløsninger vaskes med diethylether. pH-værdien ind-
- 15 stilles med saltsyre på 6,8, opløsningen vaskes med ethylacetat, pH-værdien indstilles på 7,5 med vandig natriumcarbonatopløsning, hvorefter der mættes med natriumchlorid og ekstraheres med en blanding af ethylacetat og isopropanol i forholdet 1:1. Ekstrakten inddampes azeotropisk, remanensen optages i
- 20 ethylacetat, opløsningen filtreres og indstilles med hydrogenchlorid i isopropanol på pH-værdien 4,5. Der fås 2-(2-isopropylaminobutyl)-5-pyridinol-hydrochlorid, som smelter ved $141-143^{\circ}\text{C}$.

- Udgangsiminen fremstilles på følgende måde: Under isaf-
- 25 køling og omrøring sættes 59 g isopropylamin til 58 g propionaldehyd, hvorefter der tilsættes 1 ml koncentreret saltsyre. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, tilsættes 50 g kaliumhydroxid-tabletter, hvorefter der omrøres i 5 timer, hvorpå den vandige fase dekanteres, tørres
- 30 med kaliumhydroxid og destilleres. Den fraktion, som koger ved $84-86^{\circ}\text{C}$, opsamles. På denne måde fremstilles 1-isopropyliminopropan.

Eksempel 5

- En suspension af 9,8 g 2-methyl-5-pyridinol i 200 ml tetra-
- 35 hydrofuran omrøres under nitrogen ved -20°C , og i løbet af 30 minutter tilsættes 135 ml 1,6 molær n-butyllithium i hexan.

Efter 3 timer tilsættes blandingen ved nævnte temperatur i løbet af 30 minutter 10 g tert.-butyliminoethan. Den fremstillede blanding oparbejdes som beskrevet i eksempel 4 blot med den forskel, at den sidste opløsning syrnes med hydrogenchlorid i ethylacetat. På denne måde fremstilles 2-(2-tert.-butylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som smelter ved 218-220°C.

Eksempel 6

Analogt med den i de ovenstående eksempler beskrevne fremgangsmåde fremstilles nedenstående forbindelser ud fra ækvi-valente mængder af de tilsvarende udgangsmaterialer:

- a) 2-(3-Isopropylaminobutyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, smp. 274-276°C
- b) 2-(2-Cyclohexylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, smp. 232-234°C.

Eksempel 7

Til en suspension af 116 g 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol i 310 ml vand i en nitrogenatmosfære sættes under omrøring ved 70°C 65 g fumarsyre. Den dannede klare opløsning omrøres natten over ved 20°C, det dannede bundfald frafiltreres og vaskes med 3 x 15 ml koldt vand. 873 g af dette bundfald (fremstillet i flere omgange) opløses i 2100 ml vand ved 70°C, den varme opløsning filtreres, og filtratet omrøres i en nitrogenatmosfære i 2 dage ved stuetemperatur. Den dannede suspension filtreres, og remanensen vaskes med 2 x 250 ml koldt vand. På denne måde fremstilles 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-monofumarat, som smelter ved 180-183°C under sønderdeling.

Eksempel 8

En blanding af 342 g 2-methyl-5-pyridinol og 4500 ml tetrahydrofuran tilsættes ved en temperatur mellem -18 og -10°C og under omrøring i nitrogenatmosfære 384,6 g 1,6-molær n-butyllithium i hexan i løbet af 3 timer. Blandingen omrøres i yderligere 1 time ved -10°C, hvorefter der i løbet af 5 minutter tilsættes 340 g isopropyliminoethan, og temperaturen stiger til 10°C. Reaktionsblandingen omrøres natten

over ved stuetemperatur og hældes i 4500 ml koldt vand. De organiske lag isoleres og vaskes med 1200 ml vand. De sammensatte blandede vandige opløsninger vaskes med 3 x 900 ml diethylether, syrnes med 900 ml koncentreret svovlsyre til pH-værdien 5
5 en 6,0 og indstilles derpå med 853 g natriumhydrogencarbonat på pH-værdien 8,0. Blandingen inddampes ved 60°C, remanensen suspenderes i 2400 ml isopropanol ved 60°C, suspensionen filtreres, og filtratet inddampes ved 60°C. Remanensen opuges i 800 ml vand, blandingen afkøles til 10°C, filtreres, og filtratet inddampes atter ved 60°C.
10

232 g af bundfaldet opløses i 450 ml ethanol ved 65°C, den varme opløsning filtreres, filtratet afkøles til 27°C, og under omrøring og afkøling til 10°C tilsættes 380 ml 6 N ethanolisk saltsyre. Suspensionen filtreres efter 18 timer
15 og remanensen vaskes med 50 ml kold ethanol. På denne måde fremstilles 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som smelter ved 214-126°C. Produktet er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt.

Udgangsiminen fremstilles på følgende måde. 268,8 g
20 acetaldehyd afkøles til -25°C, og i en nitrogenatmosfære tilsættes under omrøring ved denne temperatur 357,6 g isopropylamin i løbet af 2 timer. Blandingen omrøres i 2 timer ved 0°C, hvorefter der tilsættes 150 g kaliumhydroxidtabletter. Reaktionsblandingen henstilles i 2 timer, den flydende base dekanteres, og der behandles atter med 150 g kaliumhydroxid. Blandingen henstilles i 2 timer ved 0°C, hældes på 150 g kaliumhydroxid, og reaktionsblandingen henstilles natten over ved 10°C. Produktet, som flyder ovenpå, isoleres, destilleres ved atmosfæretryk, og den fraktion, som koger
25 ved 59-64°C, opsamles. På denne måde fremstilles isopropyliminoethan.
30

Eksempel 9

En opløsning af 159 g 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid i 1000 ml vand tilsættes 163 g natriumhydrogencarbonat, og suspensionen indampes. Remanensen suspenderes i 453 ml vandfri ethanol ved 60°C, suspensionen filtreres, remanensen vaskes med 3 x 150 ml vandfrit ethanol, og de sammenblandede ekstrakter indampes. På denne måde fremstilles 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol, som smelter ved 135-138°C.

10 Eksempel 10

En opløsning af 1,55 g 5-hydroxy-2-pyridylacetone i 50 ml methanol tilsættes under omrøring ved stuetemperatur 0,61 g 2-propenylamin, 2 ml 5,5 normal etherisk saltsyre og 0,5 g natriumcyanoborhydrid i nævnte rækkefølge. Blandingen omrøres i 7 dage ved stuetemperatur, hvorefter pH-værdien indstilles på 1 ved forsigtig tilsætning af 2 N saltsyre. Den sure blanding indampes, remanensen opløses i 20 ml vand, og opløsningens pH-værdi indstilles med fast natriumhydrogencarbonat på 8. Blandingen indampes, remanensen tritureres med isopropanol og opløses i 25 ml acetone. Opløsningen filtreres, tilsættes 1,28 g fumarsyre i en minimal mængde varm acetone, og det dannede faste materiale frafiltreres. På denne måde fremstilles 2-[2-(2-propenylamino)-propyl]-5-pyridinol-fumarat, som smelter ved 194-195°C.

25 Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

En blanding af 103,6 g 5-acetoxypyridyl-2-acetone, 0,75 g vandfrit kaliumcarbonat og 400 ml vandfrit ethanol koges i 24 timer under tilbagesvaling, hvorefter der filtreres, koncentrerer til 100 ml, hvorpå koncentratet afkøles, og bundfaldet isoleres. På denne måde fremstilles 5-hydroxy-2-pyridylacetone, som smelter ved 119-120°C.

Eksempel 11

En opløsning af 0,8 g 5-hydroxy-2-pyridylacetone i 25 ml methanol tilsættes 0,33 g cyclopropylamin, 1 ml 5 N etherisk saltsyre og 1,16 g natriumcyanoborhydrid i nævnte rækkefølge,

og blandingen omrøres i 3 dage ved stuetemperatur. Derpå indstilles pH-værdien med 5 N etherisk saltsyre på 1, hvorefter den indstilles på 8 med fast natriumhydrogencarbonat. Blandingen filtreres, inddampes, remanensen chromatograferes på
5 silicagel og elueres med en blanding af ethylacetat og methanol i forholdet 4:1. På denne måde fås 2-(2-cyclopropylaminopropyl)-5-pyridinol. Produktet omdannes under anvendelse af den i eksempel 7 beskrevne fremgangsmåde til monofumaratet, som smelter ved 161°C under sønderdeling.

10

Eksempel 12

En opløsning af 1,62 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-hydrochlorid i 50 ml methanol tilsættes først 0,83 g n-hexanal og derpå 1,75 g natriumcyanoborhydrid, hvorefter blandingen omrøres i 3 dage ved stuetemperatur. pH-værdien indstilles
15 først med 5 N etherisk saltsyre på 1 og derefter med fast natriumhydrogencarbonat på 8. Blandingen filtreres, inddampes, og remanensen tritureres med isopropanol. Der fås 2-(2-n-hexylaminopropyl)-5-pyridinol i form af et olieagtigt materiale, i hvis massespektrum der findes toppe ved 151, 128
20 og 109 m/e.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde.

En blanding af 8,64 g 5-hydroxy-2-pyridylacetone, 4,08 g hydroxylamin-hydrochlorid og 170 ml vandfri ethanol koges i 64 timer under tilbagesvaling og inddampes. Remanensen op-
25 tages i en minimal mængde ethanol, opløsningen filtreres, og filtratet inddampes. På denne måde fås 2-(2-oximino-propyl)-5-pyridinol-hydrochlorid, som smelter ved 141-145°C.

En blanding af 12 g af ovenstående forbindelse, 500 ml methanol, som er mættet med ammoniak, og 2,4 g rhodium på alumin-
30 niumoxid hydrogeneres ved stuetemperatur og atmosfæretryk i 3 uger. Blandingen filtreres, og filtratet inddampes. På denne måde fås 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-hydrochlorid, som anvendes uden yderligere rensning.

En lille mængde af den ovenfor fremstillede forbindelse syrnes med fumarsyre, og bundfaldet omkrystalliseres fra en blanding af ethylacetat og ethanol. På denne måde fås det tilsvarende fumarat, som smelter ved 171-176°C.

5

Eksempel 13

En opløsning af 0,27 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid og 0,5 ml diisopropyl-ethylamin i 0,5 ml methanol tilsættes under omrøring ved stuetemperatur 0,24 g isopropyl-iodid. Efter 24 timer inddampes blandingen, og remanensen om-

10 dannes under anvendelse af den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde til 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol, som smelter ved 135-138°C. De to fri baser er identiske.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

En opløsning af 0,19 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-hydro-

15 chlorid i 10 ml vandfrit ethanol tilsættes 0,2 ml etherisk saltsyre og inddampes. På denne måde fås 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som smelter ved 125-128°C under sønderdeling.

Eksempel 14

20 En opløsning af 0,1 g 2-(2-acetylamino-propyl)-5-pyridinol i 10 ml vandfrit tetrahydrofuran tilsættes dråbevis under omrøring ved 0°C 1,5 ml 1 molar opløsning af alan-triethylamin i toluen. Efter 12 timer tilsættes blandingen 10 ml 2 N vandig natriumhydroxidopløsning ved 0°C, hvorefter den

25 inddampes azeotropisk med isopropanol. Remanensen optages i 25 ml methanol, opløsningens pH-værdi indstilles med 5 N etherisk saltsyre på 8, det dannede salt frafiltreres, og filtratet inddampes. Remanensen tritureres med isopropanol. På denne måde fås 2-(2-ethylamino-propyl)-5-pyridinol, som

30 smelter ved 75-79°C.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde: En suspension af 1,01 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-hydrochlorid i 40 ml methylenchlorid tilsættes under omrøring ved stue-

temperatur først 3,3 ml pyridin og derpå 1,47 g acetylchlorid. Efter 17 timer tilsættes reaktionsblandingen det samme rumfang mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, den organiske opløsning isoleres, tørres og inddampes. Den som remanens fremkomne olie chromatograferes på silicagel og elueres med en blanding af methanol og ethylacetat i forholdet 4:1. Der fås 5-acetoxy-2-(2-acetylaminopropyl)-pyridin, hvis IR-spektrum udviser bånd ved 1578 og 1658 cm^{-1} . Forbindelsen alkoholiseres på følgende måde. En opløsning af 240 mg af sidstnævnte forbindelse i 5 ml vandfri ethanol, som indeholder 7,5 mg vandfrit kaliumcarbonat, koges i 5 timer under tilbagesvaling. På denne måde fås 2-(2-acetylaminopropyl)-5-pyridinol, som anvendes uden yderligere rensning.

Eksempel 15

En opløsning af 0,15 g dibenzoyl-2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol i 5 ml 5 N saltsyre koges i 23 timer under tilbagesvaling, afkøles, vaskes to gange med 5 ml diethylether og inddampes. På denne måde fås 2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, hvis massespektrum udviser toppe ved 165, 151, 109 og 58 m/e.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

En blanding af 0,5 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol-hydrochlorid, 0,85 g benzoylchlorid, 10 ml methylenchlorid og 10 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Den organiske fase isoleres, tørres og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra diethylether. På denne måde fås dibenzoyl-2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol, som smelter ved 110-112°C.

0,36 g af den ovenfor fremstillede forbindelse opløses i 1,5 ml dimethylformamid, og opløsningen sættes ved stuetemperatur til en opslæmning af 36 mg natriumhydrid i 1 ml dimethylformamid. Blandingen opvarmes i 15 minutter, afkøles i 1 time til stuetemperatur, hvorefter der afkøles til 0°C. Blandingen for-

tyndes med 1 ml toluen, hvorefter der hurtigt tilsættes 0,36 g methyliodid. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, hvorefter der tilsættes 20 ml vand. Blandingen ekstraheres med 2 x 20 ml diethylether, og ekstrakterne inddampes. På denne måde fremstilles dibenzoyl-2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol i form af en olie, hvis NMR-spektrum har et bånd ved 3,48 ppm.

0,15 g af den ovenfor fremstillede forbindelse kan partielt alkoholiseres i 4 ml vandfrit methanol i nærværelse af 0,15 mg kaliumcarbonat under 12 timers omrøring ved stuetemperatur, hvorved der fås 2-(N-benzoyl-2-methylaminopropyl)-5-pyridinol. Denne forbindelse kan erstatte det ovennævnte dibenzoyl-udgangsmateriale i den sure hydrolyse.

På analog måde koges en blanding af 0,1 g dibenzoyl-2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol og 10 ml 5 N saltsyre i 3 dage under tilbagesvaling, hvorefter blandingen afkøles, filtreres, inddampes, og remanensen tritureres med acetone. På denne måde fremstilles 2-(2-isopropylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som smelter ved 199-204°C. Produktet er identisk med produkterne fremstillet ifølge eksempel 1, 3 og 8.

Eksempel 16

En blanding af 0,08 g 2-(N-carbobenzyloxy-2-methylaminopropyl)-5-pyridinol og 2,5 ml 5 N saltsyre koges i 23 timer under tilbagesvaling, afkøles og ekstraheres med diethylether. Ekstrakten tørres og inddampes. På denne måde fremstilles 2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som er identisk med produktet fremstillet ifølge eksempel 15.

Udgangsmaterialet fremstilles på følgende måde:

En opløsning af 0,5 g 2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol i 10 ml methylenchlorid og 10 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning tilsættes under omrøring ved stuetemperatur 1,04 g benzyloxycarbonylchlorid. Efter 12 timers forløb isoleres den organiske fase, som tørres og inddampes, og remanensen omkry-

stalliseres fra en blanding af diethylether og hexan. På denne måde fremstilles bis-carbobenzyloxy-2-(2-aminopropyl)-5-pyridinol, som smelter ved 63-65°C.

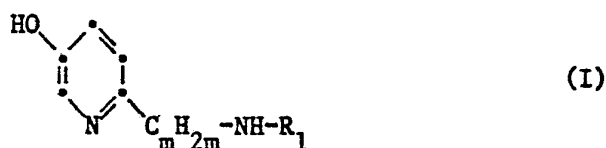
En opløsning af 0,42 g af den ovenfor fremstillede forbindelse
5 i 2 ml dimethylformamid sættes til en opslæmning af 36 mg natriumhydrid i 1,5 ml dimethylformamid, og blandingen opvarmes i 1 time til 55°C. Blandingen holdes i 4 timer på 25°C, afkøles til 0°C, fortyndes med 1 ml toluen og tilsættes 0,36 g methylodid. Blandingen røres i 12 timer ved stuetemperatur,
10 hvorpå der tilsættes 10 ml dinatriumphosphat-puffer. Den vandige fase ekstraheres to gange med 20 ml diethylether, ekstrakten vaskes med vand, tørres og inddampes. På denne måde fremstilles bis-carbobenzyloxy-2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol og 2-(N-carbobenzyloxy-2-methylaminopropyl)-5-pyridinol i
15 omtrentlig samme mængder. Denne blanding optages i ethylacetat, opløsningen ekstraheres med 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og den vandige fase isoleres. pH-værdien indstilles på 8 med mononatriumphosphat-puffer. Blandingen ekstraheres med ethylacetat, og ekstrakten tørres og inddampes. På
20 denne måde fremstilles 2-(N-carbobenzyloxy-2-methylaminopropyl)-5-pyridinol.

Eksempel 17

En blanding af 0,08 g 2-(N-carbobenzyloxy-2-methylaminopropyl)-5-pyridinol, 5 ml ethanol, som er mættet med vandfrit
25 hydrogenchlorid, og 0,04 g palladium-på-kul-katalysator hydrogeneres i 18 timer ved stuetemperatur under atmosfæretryk. Blandingen filtreres, reanensen vaskes med ethanolisk saltsyre, og filtratet inddampes. På denne måde fås 2-(2-methylaminopropyl)-5-pyridinol-dihydrochlorid, som er identisk
30 med det ifølge eksempel 15 og 16 fremstillede produkt.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af sekundære 2-amino-alkyl-5-pyridinoler med den almene formel



- 5 hvori C_mH_{2m} betyder en ligekædet eller forgrenet alkylen-
 gruppe med 2-4 carbonatomer, og R_1 betyder en ligekædet
 eller forgrenet alkylgruppe med 1-7 carbonatomer, en alkylen-
 gruppe med 2-7 carbonatomer eller en cycloalkylgruppe med
 3-7 carbonatomer i racemisk form eller som de enkelte optiske
 10 antipoder, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte
 deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man
 a) til en forbindelse med den almene formel

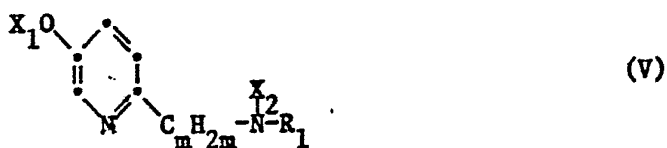


- hvor X betyder et alkalimetallatom eller en jordalkalimetall-
 15 halogengruppe, adderer en forbindelse med den almene formel

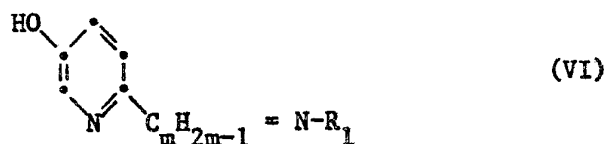


og frigør forbindelsen med den almene formel I fra det dan-
 nede metallsalt, eller

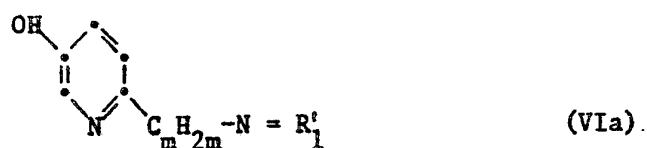
- b) i en forbindelse med den almene formel



- hvor substituenterne X_1 og X_2 hver for sig betyder hydrogen eller acylgruppen af en alifatisk eller aromatisk carboxylsyre eller sulfonsyre, såsom lavalkanoyl, eventuelt substitueret benzoyl eller lavalkansulfonyl, idet dog mindst én
- 5 af disse substituent betynder en acylgruppe, ombytter acylgruppen X_1 og/eller X_2 med hydrogen ved solvolyse eller hydrogenolyse, eller
- c) reducerer en Schiffbase med den almene formel

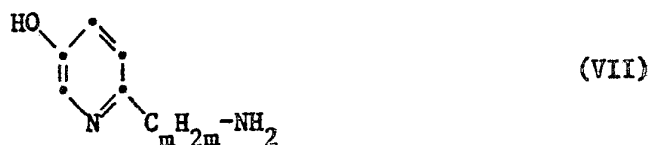


eller



10

- hvor R'_1 er en gruppe svarende til gruppen R_1 men indeholdende et hydrogenatom mindre, eller
- d) kondenserer en primær amin med den almene formel



- 15 med en reaktionsdygtig ester af en alkohol med formelen R_1OH i nærværelse af en stærk base, eller
- e) reducerer et amid, som svarer til en amin med den almene formel I, hvori et carbonatom, som er i nabostilling til den sekundære aminogruppe, har et oxygenatom i stedet for
- 20 to hydrogenatomer, hvorefter, om ønsket, en ved a) til d) fremstillet racematblanding adskilles i de optiske antipoder og/eller en fremstillet base omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller et fremstillet salt omdannes til den fri base eller til et andet syreadditionssalt.