

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 123894

Int. Cl. C 07 d 31/40 Kl. 12p-1/01

Patentsøknad nr. 171.078 Inngitt 20.12.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 31.1.1972

Prioritet begjært fra: 21.12.-66 og 24.11.-67 USA,
nr. 603418 og 685317

J.R. Geigy A.G.,
Schwarzwaldallee 215, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Karl Johann Doebel, 18 Orchard Drive og
Jeffrey W.H. Watthey, 32 Charter Circle,
begge: Ossining, New York 10562, USA.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

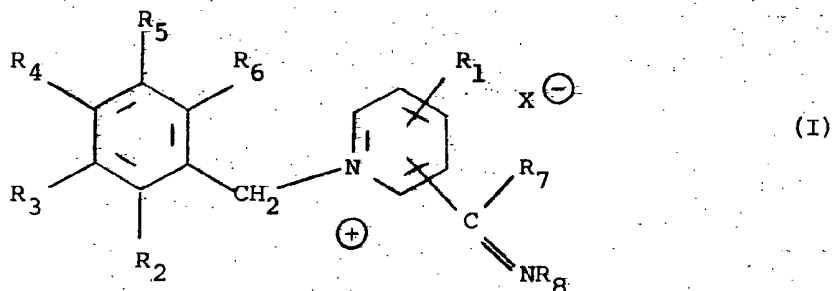
Fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente terapeutisk
virksomme benzylpyridiniumsalter.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for frem-
stilling av hittil ukjente terapeutisk virksomme benzyl-
pyridiniumsalter.

Det er blitt funnet at de nye forbindelser med formel

123894

2



hvor R_1 betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-4 karbonatomer,

R_2 og R_3 uafhængig af hverandre hydrogen, lavere alkyl med 1-4 karbonatomer, lavere alkoksy med 1-4 karbonatomer, fluor, klor, brom eller nitro,

R_4 og R_5 hydrogen, lavere alkoksy med 1-4 karbonatomer, fluor, klor, brom eller nitro,

R_6 hydrogen, eller når R_2 , R_3 , R_4 og R_5 samtidig betyr fluor, et fluoratom,

R_7 hydrogen, lavere alkyl med 1-4 karbonatomer, fenyl, eller lavere alkoksykarbonyl,

R_8 hydroksygruppen, en lavere alkoksygruppe, en lavere aralkoksygruppe eller en ureidogruppe,

X brom eller klor, og

under den betingelse

- (1) at ikke mer enn tre av symbolene R_2 , R_3 , R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen,
- (2) at ikke mer enn to av symbolene R_3 , R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen, når R_2 er en metylgruppe,
- (3) at ikke mer enn to av symbolene R_2 , R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen, når R_3 er en lavere alkoksygruppe

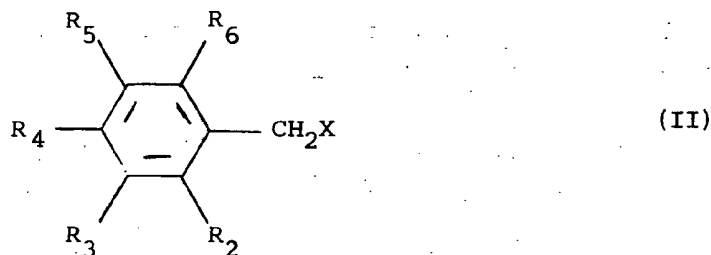
og gruppen $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NR}_8 \end{array}$ står i 2-stilling og

- (4) at ikke mer enn et av symbolene R_3 og R_4 betyr hydrogen når R_2 og R_5 samtidig er en lavere alkoksygruppe og

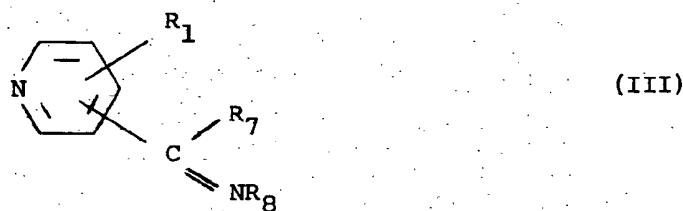
gruppen $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{NR}_8 \end{array}$ står i 2-stilling,

oppviser interessante farmakologiske egenskaper. De formår å senke blodtrykket og kan således finne anvendelse som hypotensiva. Videre har noen av de under formel I fallende forbindelser sympathomimetiske egenskaper.

Forbindelser med formel I fremstilles idet man omsetter en reaksjonsdyktig ester av en benzylalkohol med formel II,



hvor R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og X har den foran angitte betydning, med et pyridinderivat med formel III

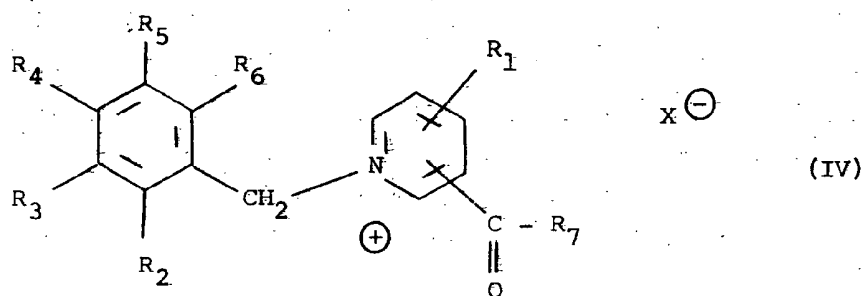


hvor R_1 , R_7 og R_8 har den foran angitte betydning, på i og for seg kjent måte.

Etter en ytterligere fremgangsmåte kan forbindelsene med formel I oppnås når man omsetter en kvartær karbonylforbindelse med formel IV

123894

4



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og X har foran angitte betydning,

med hydroksylamin, et lavere alkoksyamin, et aralkoksyamin eller med semikarbazid på i og for seg kjent måte.

Forbindelsen med formel I, spesielt oksimene og oksimeterene, kan opptre i syn- og antiform.

De reaksjonsdyktige esterne av benzylalkohol med formel II er tildels oppnåelige i handelen, andre er kjente fra litteraturen. De ikke tidligere beskrevne forbindelser med formel II kan fremstilles etter kjente fremgangsmåter fra kjente grunnstoffer, f.eks. fra de tilsvarende substituerte benzaldehyder eller benzosyrer henholdsvis benzo-syreestere, som reduseres til de tilsvarende benzylalkoholer, hvilke f.eks. ved behandling med halogenhydrogen gir de ønskede benzylhalogenider. Videre kan egnede substituerte benzolderivater overføres ved halometylering til benzylhalogenider med formel II. Kjente halometyleringsmidler er f.eks. monobromdimetyleter eller formaldehyd/halogenhydrogen.

I benzylpyridinium-bromidene og -kloridene med formel I kan anionet X utveksles etter kjente fremgangsmåter med andre farmasøytisk uskadelige anioner. Som eksempler på slike anioner skal nevnes de av fosfor-, svovel-, metansulfon-, eddik-, melke-, rav-, eple-, ftal-, vin- og embonsyre.

Med den foran anvendte betegnelse "lavere alkyl", også hvor

den opptrer som bestanddel av betegnelsene "lavere alkoksy" og "lavere alkoksykarbonyl" defineres mettede enverdige alifatiske rester, som kan inneholde inntil 6 karbonatomer. I disse rester kan karbonkjeden være rett eller forgrenet og som eksempler på slike rester skal nevnes metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek.butylgruppen såvel som metoksy-, etoksy-, propoksy-, isopropoksy-, n-butoksy-, isobutoksy- og sek. butoksygruppen. Ureidogruppen er gruppen -NHCONH_2 (Nomenklatur etter Chemical Abstracts).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres varmblodige dyr for senkning av blodtrykket og da i terapeutisk virksomme doser i form av stoffsammensetninger med organiske eller uorganiske, faste eller flytende bærestoffer, som egner seg for den orale, rektale eller parenterale administrasjon. Dagsdosen av aktivstoffene ifølge oppfinnelsen kan ligge mellom 0,1 mg/kg og 10 mg/kg, fortrinnsvis mellom 0,5 og 5 mg/kg.

I de følgende eksempler er temperaturene angitt i Celsius-grader, prosenter er vektprosenter.

EKSEMPLER

A. Fremstilling av benzylpyridiniumsalter

EKSEMPEL 1

En oppløsning av 54 g 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid smp. $70-72^{\circ}$, (sml. eksempel I) og 27 g 2-pyridinaldoksime i 162 ml dimetylformamid holdes i løpet av 18 timer ved 30° . De utfallende krystaller filtreres fra og filtratet helles under røring langsomt i 2000 ml tetrahydrofuran. Det amorfe bunnfall filtreres fra og omkrystalliseres felles med det krystalline materiale to ganger fra metanol, hvorved det rene 1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridiniumbromid-oksim oppnås i fargeløse krystaller, smp. $166,5 - 168^{\circ}$.

123894

6

EKSEMPLER 2-8

Under anvendelse av de i eksempel 1 angitte reaksjonsbetingelser oppnås analogt:

2. fra 3,4-dimetoksybenzylbromid og 2-pyridinaldoksime
1-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-
oksime, lysegule krystaller, smp. 168-171,5° (fra metanol);
3. fra 4,5-dimetoksy-2-metylbenzylbromid (smp. 31,5-33° fra
heksan) og 2-pyridinaldoksime
1-(4,5-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridiniumbromid-
oksime, fargeløse krystaller, smp. 178,5-181° (fra
metanol);
4. fra 4,5-dimetoksy-2-isopropylbenzylbromid og 2-pyridin-
aldoksime
1-(4,5-dimetoksy-2-isopropylbenzyl)-2-formylpyridinium-
bromid-oksime, smp. 147-148° (spaltning) (fra metanol/
eddikester);
5. fra 3,4,5-trimetoksybenzylbromid og 2-pyridinaldoksime
1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-
oksime, fargeløse krystaller, smp. 155-157,5°
(fra metanol);
6. fra 2,3,4-trimetoksybenzylbromid og 2-pyridinaldoksime
1-(2,3,4-trimetoksybenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-
oksime, smp. 160-161,5° (fra metanol);
7. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 3-pyridinald-
oksime
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-3-formylpyridinium-
bromid-oksime, smp. 164-165,5° (fra etanol);
8. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 4-pyridinald-
oksime
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-4-formylpyridiniumbromid-
oksime, smp. 206,5-207,5° (fra metanol).

EKSEMPLER 9-14

Under anvendelse av de i eksempel 1 angitte reaksjonsbetingelser, dog med den forskjell at det blir arbeidet ved værelsetemperatur i stedet for ved 30°, oppnår man på analog måte:

9. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 2-acetylpyridinoksim (fremstilt ifølge J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957))
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-acetylpyridiniumbromidoksimet, smp. 128-129,5° (fra isopropanol/eddikester);
10. fra 2,5-dimetoksybenzylbromid, smp. 68-75° og 3-pyridinaldoksim
1-(2,5-dimetoksybenzyl)-3-formylpyridinium-bromidoksimet, smp. 177-178° (fra metanol);
11. fra 3,4-dimetoksybenzylbromid og 3-acetylpyridinoksim (fremstilt ifølge J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)),
3-acetyl-1-(3,4-dimetoksybenzyl)-pyridinium-bromidoksimet, smp. 214-214,5° (fra metanol);
12. fra 3,4-dimetoksybenzylbromid og 3-pyridinaldoksim
1-(3,4-dimetoksybenzyl)-3-formylpyridinium-bromidoksimet, smp. 212-212,5° (fra metanol);
13. fra 4-klorbenzylbromid og 3-pyridinaldoksim
1-(4-klorbenzyl)-3-formylpyridinium-bromidoksimet, smp. 195-196,5° (fra etanol);
14. fra 4-fluorbenzylbromid og 2-pyridinaldoksim
1-(4-fluorbenzyl)-2-formylpyridinium-bromidoksimet, smp. 181-182,5° (fra etanol).

EKSEMPLER 15-18

Under anvendelse av de i eksempel 1 angitte reaksjonsbetingelser, dog med den forskjell at det blir arbeidet ved værelsetemperatur og kortere enn 18 timer, oppnår man:

15. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 3-metyl-2-pyridinaldoksime (fremstilt ifølge Ginsburg + Wilson, J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)) ved 2 timers reaksjonstid
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formyl-3-metylpyridinium-bromid-oksimet, fargeløse krystaller, smp. 154-155,5° (fra etanol);
16. fra 3-nitrobenzylbromid og 3-pyridinaldoksime i 45 minutter
1-(3-nitrobenzyl)-3-formylpyridinium-bromid-oksimet, smp. 231-232° (fra metanol/etanol);
17. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 3-pyridinaldoksime-O-benzyleter i løpet av 15 minutter
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-3-formylpyridinium-bromid-O-benzyl-oksimet, smp. 150-151° (fra isopropanol);
18. fra 3,4-dimetoksybenzyl-2-metylbenzylbromid og 3-pyridinaldoksime-O-fenetyleter i løpet av 10 minutter
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-3-formylpyridiniumbromid-O-fenyletyl-oksimet, smp. 167-167,5° (fra isopropanol).

EKSEMPLER 19-39

Under anvendelse av de i eksempel 1 angitte reaksjonsbetingelser, dog med den forskjell at det blir arbeidet ved værelsetemperatur og lengere enn 18 timer, oppnår man:

19. fra 3,4-dietoksy-2-metylbenzylbromid (smp. 39-44°) og 2-pyridinaldoksime ved 4-dagers reaksjonstid
1-(3,4-dietoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridiniumbromid-oksimet; smeltepunkt 139-140°.
20. fra 3-nitrobenzylbromid og 2-pyridinaldoksime ved 5 dagers reaksjonstid
2-formyl-(3-nitrobenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet, smp. 189-190° (fra metanol);

21. fra 4-brombenzylbromid og 2-pyridinaldoksime ved 6 dagers reaksjonstid
1-(4-brombenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-oksimet,
smp. 167-168° (fra isopropanol);
22. fra 3-nitrobenzylbromid og 2-pyridinaldehyd-semikarbazon (sml. Beilstein 21, I, 288) ved 5 dagers reaksjonsvarighet
1-(3-nitrobenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-semikarbazonet smp. 214-216°;
23. fra 2-nitrobenzylbromid og 2-pyridinaldoksime etter 3 dager
2-formyl-1-(2-nitrobenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 177-178° (fra etanol);
24. fra 4-brombenzylbromid og 3-pyridinaldoksime etter 7 dager
1-(4-brombenzyl)-3-formylpyridinium-bromid-oksimet,
smp. 207-208° (fra etanol);
25. fra 4-klorbenzylbromid og 2-pyridinaldoksime etter 2 dager
1-(4-klorbenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-oksimet,
smp. 166-167,5° (fra isopropanol);
26. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 2-pyridylgly-oksylsyre-etylester etter 4 dager
2-[1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-pyridinium]-glyoksylsyre-etylester-oksim-bromidet med smp. 160-161°
(fra isopropanol);
27. fra 3-nitrobenzylbromid og 2-acetylpyridin-oksim etter 17 dager
2-acetyl-1-(3-nitrobenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 181-182° (spaltning) (fra metanol/eddikester/petroleter);

123894

10

28. fra 4-metoksybenzylbromid og 2-acetylpyridin-oksim
etter 2 dager
2-acetyl-1-(4-metoksybenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 143-145,5° (fra isopropanol);
29. fra 4-metoksybenzylbromid og 2-pyridinaldoksim etter
14 dager
2-formyl-1-(4-metoksybenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 150-150,5° (fra etanol);
30. fra 4-klorbenzylbromid og 2-acetylpyridin-oksim etter
15 dager
2-acetyl-1-(4-klorbenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 149,5-150,5° (fra isopropanol);
31. fra 4-brombenzylbromid og 2-pyridinaldehyd-semikarbazon
(Beilstein 21, I, 288) etter 56 dager
1-(4-brombenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-semikarbazonet,
smp. 178,5-180° (fra metanol);
32. fra 2,3,4,5,6-pentafluorbenzylbromid og 2-pyridinaldoksim
etter 42 dager
2-formyl-1-pentafluor-benzylpyridinium-bromid-oksimet,
smp. 170-172° (fra isopropanol);
33. fra 2-brombenzylbromid og 2-pyridinaldoksim etter 42
timer
1-(2-brombenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-oksimet,
smp. 170,5-171° (fra isopropanol/fortynnet HBr);
34. fra 4-metoksybenzylbromid og 3-pyridinaldoksim etter
35 dager
3-formyl-1-(4-metoksybenzyl)-pyridinium-bromid-oksimet,
smp. 146-147° (fra etanol);
35. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 2-pyridin-
aldoksim-O-propyleter etter 127 dager
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-
O-propyloksimet, smp. 108-110° (fra eddikester/isopropanol);

36. fra 4-nitrobenzylbromid og 2-pyridinaldoksime etter 17 dager
2-formyl-1-(4-nitrobenzyl)-pyridinium-bromid-oksime, smp. 169,5-171,5° (fra metanol);
37. fra 3-brombenzylbromid og 3-pyridinaldoksime etter 2 dager
1-(3-brombenzyl)-3-formylpyridinium-bromid-oksime, smp. 110-111,5° (fra metanol);
38. fra 2-brombenzylbromid og 3-pyridinaldoksime etter 2 dager
1-(2-brombenzyl)-3-formylpyridinium-bromid-oksime, smp. 145,5-146° (fra etanol);
39. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 3-acetylpyridin-oksime etter 98 dager
3-acetyl-1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-pyridinium-bromid-oksime, smp. 200-200,5° (fra etanol);

EKSMEPLER 40-41

40. En oppløsning av 9,45 g 3-fluorbenzylbromid og 6,1 g 2-pyridinaldoksime i 35 ml tetrametylsulfon står til henstand i 7 dager ved værelsetemperatur. Det krystalline bunnfall filtreres fra og omkrystalliseres fra isopropanol/metanol og gir 1-(3-fluorbenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-oksime, smp. 172-175°.

På analog måte oppnås:

41. fra 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 2-benzoylpyridin-oksime (fremstilt ifølge J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957)) i 7 dager
1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-benzoylpyridinium-bromid-oksime, smp. 172-173° (fra isopropanol).

EKSEMPLER 42-43

42. a) En oppløsning av 12,5 g 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid og 5,35 g 2-pyridinaldehyd (frisk destillert) i 30 ml dimetylformamid står til henstand 18 timer under nitrogen ved værelsetemperatur. Blandingen helles så i 800 ml eddikester under røring og det dannede gule bunnfall av 1-(3,4-dimetoksy-2-metyl)-benzyl-2-formylpyridinium-bromid, smp. 111-112^o, filtreres fra.
- b) Til en av 2,4 g hydroksylamin-hydroklorid og 1,7 g kaliumhydroksyd i 15 ml metanol tillaget hydroksylamin-oppløsning tilsettes en oppløsning av 9,15 g 1-(3,4-dimetoksy-2-metyl)-benzyl-2-formylpyridinium-bromid i 10 ml metanol.

Blandingen oppvarmes i løpet av 30 minutter på dampbadet, avkjøles så til 0^o og helles under røring i 1000 ml eter. Bunnfallet skilles fra, omkrystalliseres fra metanol og gir 1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-oksimet, smp. 152-154^o.

På analog måte oppnås:

43. fra 1-(3,4-dimetoksy-2-metyl)-benzyl-2-formylpyridinium-bromid og metanolisk semikarbazidoppløsning (fra semikarbazid-hydroklorid og kaliumkarbonat) 1-(3,4-dimetoksy-2-metylbenzyl)-2-formylpyridinium-bromid-semikarbazon, smp. 178-178,5^o (fra metanol/eddikester).

B. Fremstilling av de som mellomprodukter anvendte benzylbromider.

EKSEMPLER I-V

En rekke av de i de foregående eksempler anvendte benzylbromider syntetiseres av lett tilgjengelige grunnstoffer. Ved brometylering av benzolderivater oppnås følgende benzylbromider:

I 3,4-dimetoksy-2-metylbenzylbromid

En blanding av 91 g 2,3-dimetoksytoluen, 20 g paraformaldehyd, 68,5 ml 48%ig bromhydrogensyre og 300 ml benzen mettes under røring ved 0  med bromhydrogensyre. Den organiske fase skilles fra, vaskes med mettet koksalt-oppløsning, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og befris for oppløsningsmidlet i vakuum. Det tilbakeblivende råprodukt omkrystalliseres fra petroleter og gir benzylbromidet, smp. 68-70 . Ved flere gangers omkrystallisasjon forhøyes smp. til 70-72 . Produktet kan også oppnås på kjent måte fra 2,3-dimetoksytoluen og monobromdimetyleter.

På analog måte fremstilles:

- II fra 3,4-dimetoksytoluen
4,5-dimetoksy-2-metylbenzylbromidet, smp. 31,5-33 
(fra heksan);
- III fra 3,4-dimetoksycumol, kp. 123-130 /13 torr,
4,5-dimetoksy-2-isopropylbenzylbromidet, som anvendes uten
ytterligere rensning for den i eksempel 5 beskrevne
omsetning.
3,4-dimetoksycumol oppnås fra 4-isopropylkatekol (som
natriumsalt) og dimetylsulfat på kjent måte.
- IV fra 1,2,3-trimetoksybenzen (fremstilt ifølge A. Oliviero
og Mitarb. Gazz. Chim. Ital. 87, 363 (1948))
2,3,4-trimetoksybenzylbromid, som anvendes uten
ytterligere rensning for den i eksempel 9 beskrevne
omsetning.
- V fra 2,3-dietoksytoluen, kp. 123-127 /12 torr
(fremstilt fra 3-metylkatekol og dietylsulfonat på kjent
måte)
3,4-dietoksy-2-metylbenzylbromidet, smp. 39-44  (fra
heksan).

123894

14

EKSEMPLER VI - IX

Ytterligere benzylbromider oppnås ved omsetning av benzylalkoholer med konsentrert HBr:

VI 3,4,5-trimetoksybenzylbromid

En oppløsning av 40 g 3,4,5-trimetoksybenzylalkohol i 312 ml tørr benzen mettes under røring ved -10° med bromhydrogen. Reaksjonsblandingen nøytraliseres med vannfritt kaliumkarbonat, filtreres og filtratet tørkes over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fordampning av benzenet forblir produktet som nesten fargeløs olje, som uten ytterligere rensning anvendes for den i eksempel 6 beskrevne omsetning.

På analog måte fremstilles:

VII fra 2,3-dimetoksybenzylalkohol

2,3-dimetoksybenzylbromid, som anvendes uten ytterligere rensning for den i eksempel 7 beskrevne omsetning.

VIII fra 3,4-dimetoksybenzylalkohol

3,4-dimetoksybenzylbromid, som anvendes uten ytterligere rensning for de i eksemplene 3, 14 og 15 beskrevne omsetninger.

IX fra 4-klorbenzylalkohol

4-klorbenzylbromidet, som uten ytterligere rensning anvendes for de i eksemplene 16 og 31 beskrevne omsetninger.

EKSEMPEL X

5-etyl-2-pyridinaldoksime

En blanding av 24 g 5-etyl-2-metylpyridin, 80 ml iseddik og 18 ml 30%ig hydrogenperoksyd oppvarmes i løpet av 3 timer på 80° . Det tilsettes ytterligere 6 ml 30%ig hydrogenperoksyd

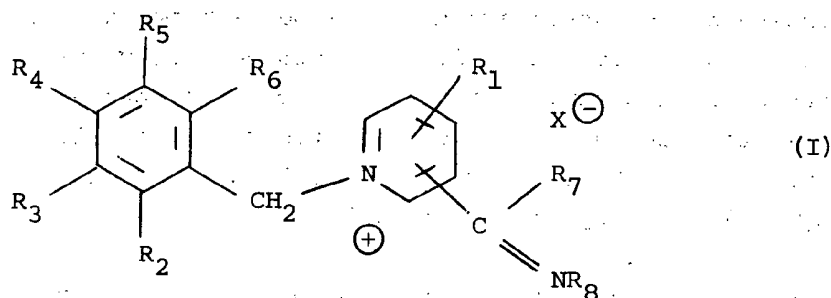
og oppvarmes i tillegg 3 timer på 80° . Deretter konsentreres blandingen i vannstrålevakuum så langt som mulig og resten opptas i 50 ml acetanhydrid. Oppløsningen oppvarmes på 95° , hvorved den eksoterme reaksjonen utløses og oppløsningen kommer til kokning. Den holdes 2 timer ved tilbakelöp og destilleres fraksjonert ved vannstrålevakuum, hvorved 2-acetoksymetyl-5-etylpyridin oppnås, kp. $138-140^{\circ}/12$ torr.

En oppløsning av 15 g 2-acetoksymetyl-5-etylpyridin, 70 ml iseddik og 16 ml 30%ig hydrogenperoksyd oppvarmes ytterligere 3 timer. Ytterligere tilsettes 8 ml av hydrogenperoksydet og oppvarmes ytterligere 3 timer. Deretter konsentreres ved vannstrålevakuum og resten opptas i 60 ml 6-n saltsyre. Oppløsningen oppvarmes i 1 time på dampbadet og hoveddelen av saltsyren fjernes i vakuum. Resten oppløses i vann, oppløsningen innstilles alkalisk med natronlut og ekstraheres grundig med eter. Den etter fordampningen av eteren tilbakeblivende rest destilleres og gir 5-etyl-2-formylpyridin, kp. $85-106^{\circ}/12$ torr.

En av 1,94 g hydroksylamin-hydroklorid, 2,35 g natriumbikarbonat og 10 ml vann tilberedt oppløsning tilsettes oppløsningen av 3,7 g 5-etyl-2-formylpyridin i 10 ml etanol og blandingen oppvarmes i 1 time på dampbadet. Etter avkjöling oppnår man 5-etyl-2-pyridinaldoksime, smp. $148-149^{\circ}$.

P a t e n t k r a v

Frengangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme benzyipyridiniumsalter med formel



hvor R_1 betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-4 karbonatomer,

R_2 og R_3 uafhængig af hverandre hydrogen, lavere alkyl med 1-4 karbonatomer, lavere alkoksy med 1-4 karbonatomer, fluor, klor, brom eller nitro,

R_4 og R_5 hydrogen, lavere alkoksy med 1-4 karbonatomer, fluor, klor, brom eller nitro,

R_6 hydrogen, eller når R_2, R_3, R_4 og R_5 samtidig betyr fluor, et fluoratom,

R_7 hydrogen, lavere alkyl med 1-4 karbonatomer, fenyl eller lavere alkoksykarbonyl,

R_8 hydroksygruppen, en lavere alkoksygruppe, en lavere aralkoksygruppe eller en ureidogruppe,

X brom eller klor, og

under den betingelse

- (1) at ikke mer enn tre av symbolene R_2, R_3, R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen,
- (2) at ikke mer enn to av symbolene R_3, R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen når R_2 er en metylgruppe,
- (3) at ikke mer enn to av symbolene R_2, R_4 og R_5 samtidig betyr hydrogen når R_3 er en lavere alkoksygruppe

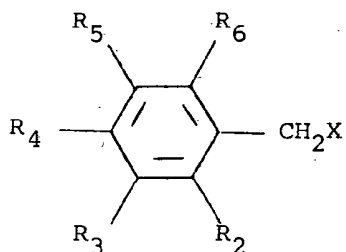
og gruppen $\text{C} \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ = \text{NR}_8 \end{matrix}$ står i 2-stilling, og

- (4) at ikke mer enn et av symbolene R_3 og R_4 betyr hydrogen når R_2 og R_5 samtidig er en lavere alkoksy-

gruppe og gruppen $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{NR}_8 \end{array}$ står i 2-stilling,

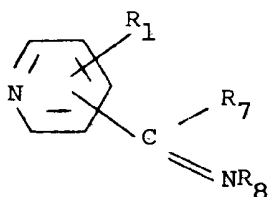
karakterisert ved at man

a) omsetter en reaksjonsdyktig ester av benzylalkohol med formel



(II)

hvor R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og X har den foran angitte betydning,
med et pyridinderivat med formel



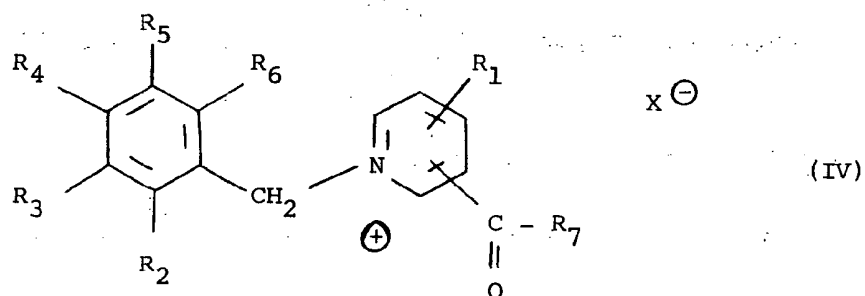
(III)

hvor R_1 , R_7 og R_8 har den foran angitte betydning,
eller

b) omsetter en karbonylforbindelse med formel

123894

18.



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og X har den foran angitte betydning,
 med hydroksylamin, et lavere alkoksyamin, et aralkoksyamin
 eller med semikarbazid,

på i og for seg kjent måte.

Anførte publikasjoner:

C.K. Bradsher et.al., Journal of Organic Chemistry, Vol. 25, s. 757
 (1960)