

# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

(11)

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 82.02.10. (21) (405/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB  
(32) 81.02.10.  
(31) (8104072)

A közzététel napja: (41) (42) 83.11.28.

Megjelent: (45) 1989.05.22.

185088

B  
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>3</sub>

CO7D 491/04



Feltaláló(k): (72)

ESANU André, vegyész, Párizs FR

Szabadalmas: (73)

Société De Conseils DE Recherches Et D'Applications  
Scientifiques, Párizs, FR

(54)

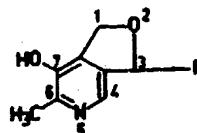
Eljárás 1,3-dihidro-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-származékok  
előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 1,3-dihidro-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-származékok előállítására – ahol a képletben

R jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, 5–8 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben klór-, fluor-, trifluor-metil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio-,  $\omega$ -dialkilamino-alkoxi-, amelynek alkilcsoportjai és alkoxi csoportjai egymástól függetlenül 1–5 szénatomosak, vagy  $\omega$ -pirrolidino-alkoxi-, melynek alkoxycsoportja 1–5 szénatomos csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy heteroatomként egy kén- vagy nitrogénatomot tartalmazó öttagú aromás heterociklusos csoport –

oly módon, hogy  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)-piridoxált visszafolytatás közben X–R általános képletű – a képletben R jelentése a fenti és X jelentése bróm- vagy jódatom –vegyülettel magnézium jelenlétében, dietil-éterben forralnak, majd a kapott  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)- $\alpha^5$ -helyettesített piridoxint tartalmazó reakcióelegyet megsavanyítják, és a kapott terméket adott esetben savaddíciós sójává alakítják.



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 1,3-dihidro-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-szár-mazékok előállítására.

Az (I) általános képletben

R jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben klór-, fluor-, trifluorometil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-,  $\omega$ -dialkilamino-alkoxi-, amelynek alkil-csoportjai és alkoxi-csoportjai egymástól függetlenül 1-5 szénatomosak, vagy  $\omega$ -pirrolidino-alkoxi-, amelynek alkoxics csoportja 1-5 szénatomos – csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy heteroatomként egy kén-, vagy nitrogénatomot tartalmazó öttagú aromás heterociklusos csoport.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)-piridoxidált visszafolyatás közben forralunk egy X-R általános képletű – ahol a képletben R jelentése a megadott, X jelentése bróm- vagy jódatom – vegyülettel magnézium jelenlétében dietil-éterben, majd a kapott  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)- $\alpha^5$ -helyettesített-piridoxint tartalmazó reakcióelegyet megsavanyítjuk ezáltal megbontjuk az izopropilidén-gyűrűt és katalizáljuk a 3,4-ciklizációt.

A reakciót a reakcióvázlalon szemléltetjük.

A találmány szerinti vegyületeknek gyógyászati hatásuk van, elsősorban mint diuretikumok és vérnyomáscsökkentő szerek alkalmazhatók.

A kiindulási  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)-piridoxált mangán dioxidos oxidációval állíthatjuk elő a  $\alpha^2$ , 2-(o-izopropilidén)-piridoxinból, mely utóbbit piridoxinból készíthetjük az 1 286 161. számú angol szabadalmi leírásban ismertetett módon.

A találmány szerinti megoldást a következő nemkorlátozó példákkal kívánjuk szemléltetni.

#### 1. példa

1,3-Dihidro-3,6-dimetil-7-hidroxi-furo(3,4,c)-piridin-hidroklorid előállítása

a) 3 literes keverővel és hűtőfűtő berendezéssel el látott, nitrogéngázzal töltött lombikba 9,7 g (0,4 mól) magnéziumot teszünk, majd állandó keverés közben lassan beleöntjük 56,8 g (0,4 mól) metil-jodid 600 ml desztillált etil-éterrel készített oldatát. Az elegyet visszafolyatás közben forraljuk 2-3 óra hosszat majd 10–15°C hőmérsékletre hűtjük, és lassan hozzáadjuk 62,1 g (0,3 mól)  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)-piridoxál 600 ml desztillált dietil-éterrel készített oldatát. Az elegyet 12 órát keverjük szobahőmérsékleten majd a dietil-étert csökkentett nyomáson lepároljuk. Hűtés után a maradékhoz 1 liter kloroformot, majd keverés közben cseppenként 125 ml 2 n sósavat adunk. A keverést még 2 órát folytatjuk a folyadékot dekantáljuk, a csapadékot vízzel mossuk vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, újra feloldjuk diizopropil-éterben, átkristályosítjuk, mossuk és szárítjuk

b) A kapott anyagot keverés közben, szobahőmérsékleten 500 ml tömény sósavval reagáltatjuk 12 óra hosszat. A kapott csapadékot kétszer mossuk etanolal és acetontól átkristályosítjuk. 46,6 g (77%) drapp színű terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 167°C és elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_9H_{11}NO_2 \times HCl$  képletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten jól oldható vízben.

185 088

#### 2. példa

1,3-Dihidro-3-etil-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin-hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy metil-jodid helyett etil-jodidot (62,4 g, 0,4 mól) használtunk. 46 g (71%) fehér, 172°C-on olvadó terméket kapunk, az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{10}H_{13}NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten igen jól oldható vízben.

#### 3. példa

1,3-Dihidro-3-propil-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4,-)piridin-hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy metil-jodid helyett propil-bromidot (49,2 g, 0,4 mól) alkalmazunk, 55,8 g (81%) drapp, 160°C-on olvadó terméket kapunk, az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{11}H_{15}NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten mérsékelt oldható vízben.

#### 4. példa

1,3-Dihidro-3-fenil-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, kiindulási anyagként 7,9 g (0,325 mól) magnéziumot 51 g (0,325 mól) fenil-bromidot és 51,8 g (0,25 mól)  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)-piridoxált alkalmazva. 46,1 g (70%) fehér port kapunk, amelynek olvadáspontja 205–209°C, az elemanalízis-eredmények jó egyezést mutatnak a  $C_{14}H_{13}NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten jól oldható vízben.

#### 5. példa

1,3-Dihidro-3-(p-klór-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, kiindulási anyagként 6,3 g (0,26 mól) magnéziumot, 49,8 g (0,26 mól) p-klór-fenil-bromidot és 41,4 g (0,20 mól)  $\alpha^4$ -3-(o-izopropilidén)-piridoxált alkalmazva 50 g (84%) fehér kristályos terméket kapunk amelynek olvadáspontja 219–228°C, az elemanalízis-eredmények jó egyezést mutatnak a  $C_{14}H_{12}ClNO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület vízben oldhatatlan.

#### 6. példa

1,3-Dihidro-3-(p-trifluorometil-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin hidroklorid előállítása

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy metil-jodid helyett p-trifluorometil-bromidot (90 g, 0,4 mól) alkalmazunk, 76,6 g (77%) fehér, kristályos, 220–223°C-on olvadó terméket kapunk, az elemanalízis-eredmények jó egyezést mutatnak a  $C_{15}H_{12}F_3NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 7. példa

1,3-Dihidro-3-(m-trifluormetil-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítás

A 6 példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel hogy m-trifluormetil-fenil-bromidot alkalmazunk, 73,6 g (74%) fehér kristályos terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 206–207°C. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 8. példa

1,3-Dihidro-3-(p-metoxi-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítás

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel hogy metil-jodid helyett p-metoxi-fenil-bromidot (74,8 g, 0,4 mól) alkalmazunk. 59 g (67%) fehér, kristályos, 215°C-on bomlás közben olvadó terméket kapunk az elemanalízis-eredmények jó egyezést mutatnak a  $C_{15}H_{15}NO_3 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 9. példa

1,3-Dihidro-3-(p-metil-tio-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítás

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel hogy metil-jodid helyett p-metil-tio-fenil-bromidot (81,2 g, 0,4 mól) használunk. 58,5 g (63%) rózsaszínű terméket kapunk, amely 210–220°C-on olvad bomlás közben, az elemanalízis-eredmények jó egyezést mutatnak a  $C_{15}H_{15}NO_2S \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 10. példa

1,3-Dihidro-3-(p-2-dimetilamino-etoxi-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa a) pontjában leírttal analóg módon állítjuk elő 5,05 g (0,208 mól) magnézium, 50,75 g (0,208 mól) p-dimetil-amino-etoxi-fenil-bromid és 36 g (0,174 mól)  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)-piridoxál felhasználásával. Drapp port kapunk 36,1 g mennyiségben (66%), amelynek olvadáspontja 178–185°C. Az elemanalízis-eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{18}H_{22}N_2O_3$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 11. példa

1,3-Dihidro-3-(p-2-dietilamino-etoxi-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa a) pontjában leírttal analóg módon állítjuk elő 9,7 g (0,4 mól) magnézium, 108,8 g (0,4 mól) p(2-dietil-amino-etoxi)-fenil-bromid és 62,1 g (0,3 mól)  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)-piridoxál felhasználásával. Fehér, kristályos terméket kapunk 75 g mennyiségben (73%) amelynek olvadáspontja: 179–180°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{20}H_{26}N_2O_3$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatatlan.

## 12. példa

1,3-Dihidro-3-(p-2-pirrolidinil-etoxi-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítás

185 088

5

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő 9,7 g (0,4 mól) magnézium, 108 g (0,4 mól) p-(2-pirrolidinil-etoxi)-fenil-bromid és 62,1 g (0,3 mól)  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)-piridoxál felhasználásával. Drapp port kapunk 98 g (79%) mennyiségben, amelynek olvadáspontja Kofler-féle olvadáspontmérőben 215°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{20}H_{24}N_2O_3 \times 2HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten jól oldható vízben.

10

## 13. példa

1,3-Dihidro-3-(a-tienil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin-hidroklorid előállítás

Az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, 4,74 g (0,195 mól) magnézium, 31,8 g (0,195 mól) o-bróm-tiofen és 31 g (0,15 mól)  $\alpha^4,3$ -(o-izopropilidén)-piridoxál felhasználásával. Drapp port kapunk 25,1 g (62%) mennyiségben amelynek olvadáspontja 190°C Tottoli-féle olvadáspontmérőben. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{12}H_{11}NO_2S \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten kis mértékben oldható vízben.

15

20

25

## 14. példa

1,3-Dihidro-3-(n-pentil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin hidroklorid előállítás

Az 1. példánál leírtak szerint eljárva, de a metil-jodid helyett kiindulási anyagként 59,6 (0,4 mól) n-pentil-bromidot alkalmazva, beigeszített szilárd formájában 60,3 g (78%) cím szerinti terméket állítottunk elő, olvadáspontja 153°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{13}H_{19}NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten jól oldódik vízben.

30

35

## 15. példa

1,3-Dihidro-3-ciklohexil-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-hidroklorid előállítás

Az 1. példánál leírtak szerint eljárva, de a metil-jodidot 65,2 g (0,3 mól) ciklo-hexil-bromiddal helyettesítve fehér por formájában 61,4 g (96%) cím szerinti terméket állítunk elő, olvadáspontja 198–201°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{14}H_{19}NO_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten jól oldódik vízben.

40

45

## 16. példa

1,3-Dihidro-3-(p-fluor-fenil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin-hidroklorid előállítás

Az 1. példánál leírtak szerint eljárva, de a metil-jodidot 70,0 g (0,4 mól) p-fluor-fenil-bromiddal helyettesítve fehér kristályos por formájában 69,3 g (82%) cím szerinti terméket állítunk elő, olvadáspontja 233°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{14}H_{12}FN_2O_2 \times HCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület vízben oldhatatlan.

50

55

## 17. példa

1,3-Dihidro-3-(a-furil)-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)-piridin hidroklorid előállítás

Az 1. példánál leírtak szerint eljárva, de a metil-jodidot 58,8 g (0,4 mól)  $\alpha$ -bróm-furánnal helyettesítve

60

ve beigeszínű por formájában 55,6 g (73%) cím szerinti terméket állítunk elő, olvadáspontja: 169°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak az  $C_{12}H_{11}NO_3 \cdot xHCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten gyengén oldódik vízben.

## 18. példa

1,3 Dihidro-3-(p-toluil)-6-metoxi-7-hidroxi-furo-(3,4-c)-piridin hidroklorid előállítására

Az 1. példánál leírtak szerint eljárva, de a metiljodid helyett 68,4 g (0,4 mól) p-toluil-bromidot alkalmazva fehér kristályos por formájában 57,5 g (60%) cím szerinti terméket állítunk elő, olvadáspontja: 240°C. Az elemanalízis eredményei jó egyezést mutatnak a  $C_{15}H_{15}NO_2 \cdot xHCl$  összegképletű vegyületével. A vegyület szobahőmérsékleten vízben oldhatóan.

## TOXICITÁS

A találmány szerinti vegyületek toxicitását patkányokon és egereken határoztuk meg orálisan. A patkányokra nem állapítottunk meg  $LD_{50}$ -értéket, mivel 5 g/kg dózis alkalmazásánál nem fordult elő halál. Az egerekre az erősen toxikus, 12. példa szerinti vegyület  $LD_{50}$ -értéke 4,2 g/kg volt.

Vizsgáltuk a szubakut toxicitást is patkányokon és kutyákon 10 60 és 360 mg/kg dózis 6 hétig orálisan való adagolásával, sem halál, sem a mérhető faktorok változása nem lépett fel.

## KISZERELÉS

Az előnyös kiszerelési formák a tabletták és a zselatin kapszulák, tablettákban az egységdózis 50–100 mg hatóanyag, megfelelő hordozók, például keményítő, kíséretében.

## ADAGOLÁS

A humán terápiában általában 100–400 mg napi dózisban legalább egy hétig, még inkább két vagy három hétig.

## FARMAKOLÓGIA

1. Vizelethajtó hatás vizsgálata patkányokon

A vizsgálatot Wistar törzsbe tartozó, 270–280 g súlyú nőstény patkányokon végezzük.

Nyolcszor nyolc állatot használunk, hat nyolcas csoportot a találmány szerinti készítménnyel, egyet tienilsavval (referenciavegyület) kezelünk, egyet pedig kontrollként vizsgáltunk. A hét kezelt csoportban valamennyi állat 50 mg/kg/nap dózist kap.

Az állatokat három napig kezeljük, és vizeletgyűjtő berendezéssel felszerelt „anyagcsereketrebe” tesszük a kezelés során sem enni, sem inni nem kapnak. Az összegyűjtött vizelet térfogatát 6 és 24 óra után mérjük 6 óra után mindegyik állat 25 mg/kg fiziológiás szérumot kap. A negyedik napon az állatok megkapják az utolsó kezelést és vért veszünk tőlük enyhén, dietil-éteres anesztéziában, a szemüreg hátsó részéből.

Az eredményeket az 1. táblázatban szemléltetjük.

## 2. Vérnyomáscsökkentő hatás

A vizsgálatot mesterségesen kiváltott magas vérnyomásban szenvedő patkányokon végezzük, Goldblatt módszerével Indapamine referenciavegyülettel. A módszer jól ismert, ezért további ismertetése nem szükséges, az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása patkányokon azonos dózisban megegyezik a referenciavegyület hatásával.

## 3. Nyulak kísérletileg kiváltott hiperlipémiáját mérő hatás

C. B. Ammerman és munkatársai módszere szerint (Am. J. Phys., 200, 75–79 /1961/) járunk el.

A módszer szerint 5 napig nem adunk inni a nyulaknak így a májban a koleszterin termelése fokozódik. A hatodik napon vért veszünk a hasi aortából, és meghatározzuk a teljes lipidszintet, a trigliceridek mennyiségét, a teljes koleszterinmennyiséget, a HDL koleszterin mennyiségét (cellulóz-acetáton végrehajtott elektroforézis után, enzimes módszerrel).

Az állatok máját kivesszük és megmérjük. Mind-egyik állatnak közvetlenül az özofáguszba adagoljuk a vegyületeket a 3. és 5. nap között. A kísérletet egyidejűleg 6 állatból álló csoporton végeztük, két kontrollcsoportot (normál kontroll és éheztetett kontroll), egy referenciacsoportot (éheztetett és tienilsavval kezelt állatok) és három vizsgálati csoportot (három találmány szerinti vegyülettel kezelve) alkalmazva. Az utóbbi négy csoportot 50 mg/kg/nap dózissal kezeljük. Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

A kísérletekből megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyületek diuretikus hatása kis mértékben jobb mint az azonos vegyületszaládba tartozó ismert diuretikumoké (tiazidín). Vérnyomáscsökkentő hatásuk is van ami általában jellemző a diuretikumokra. A legfontosabb azonban az, hogy jelentősen csökkenti a vér lipidszintjét, ez igen kedvező hatás, mert a diuretikumokkal kezelt betegek általában artérioszclerosisban is szenvednek, vagy más olyan keringési elégtelenségben, amelyben a lipidszint csökkentése nagyon kívánatos. Emiatt a találmány szerinti vegyületek olyan diuretikumoknak tekinthetők, amelyek jobban védik a beteget.

1 táblázat

Adagolás (per os, 50 mg/kg/nap dózisban)	Térfogat (ml)			
	0–6 h	6–24h	0–24h	
45	Kontroll	5,6	14,2	19,8
50	Tienilsav	7,9	8,5	16,5
	1. példa vegyülete	9,5	10,8	20,3
	3. példa vegyülete	10,1	10,6	20,7
	5. példa vegyülete	10,4	10,8	21,3
	8. példa vegyülete	10,1	10,6	20,7
	10. példa vegyülete	9,8	11,0	20,8
55	13. példa vegyülete	8,9	11,3	20,2

2. táblázat

	A máj súlya	Plazmában mért értékek			A lipoproteinek		Teljes koleszte- rin
		Teljes lipid	Triglice- ridek	Teljes koleszterin	Hdl koleszterin	LDL koleszterin	
	g	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l
Kontroll	3,48	5,22	1,71	0,79	0,18	0,31	4,69
Kontroll élelem nélkül	2,55	11	1,19	2,63	0,38	2,10	6,85
Tienilsav	2,84	12,34	2,02	2,51	0,22	1,73	15,99
1. példa szerinti vegyület	2,66	11,10	1,60	2,49	0,27	1,65	8,24
5. példa szerinti vegyület	2,76	11,39	1,45	2,50	0,31	1,67	7,71
8. példa szerinti vegyület	2,69	11,92	1,51	2,46	0,32	1,67	8,01

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1 Eljárás (I) általános képletű 1,3-dihidro-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-származékok előállítására, ahol a képletben

R jelentése 108 szénatomos alkilcsoport, 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, adott esetben klór-, fluor-, trifluormetil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-,  $\omega$ -dialkilamino-alkoxi-, amelynek alkilcsoportjai és alkoxics csoportjai egymástól függetlenül 1-5 szénatomosak, vagy  $\omega$ -pirrolidino-alkoxi-, amelynek alkoxics csoportja 1-5 szénatomos – csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy heteroatomként egy kén- vagy nitrogénatomot tartalmazó öttagú aromás heterociklusos csoport, azzal j e l l e m e z v e, hogy  $\alpha^3$ ,3-(o-izopropilidén)-

20

25

30

35

-piridoxált visszafolyatás közben X-R általános képletű – a képletben R jelentése a fenti és X jelentése bróm- vagy jódatom – vegyülettel magnézium-jelenlétében dietil-éterben forralunk, majd a kapott  $\alpha^3$ ,3-(o-izopropilidén)- $\alpha^5$ -helyettesített-piridoxint tartalmazó reakcióelegyet megsavanyítjuk és a kapott terméket adott esetben savaddíciós sójává alakítjuk.

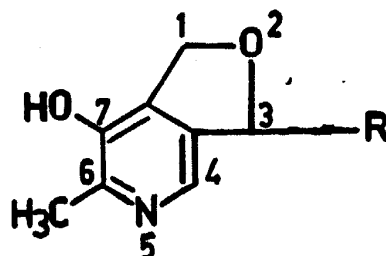
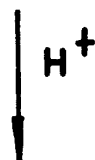
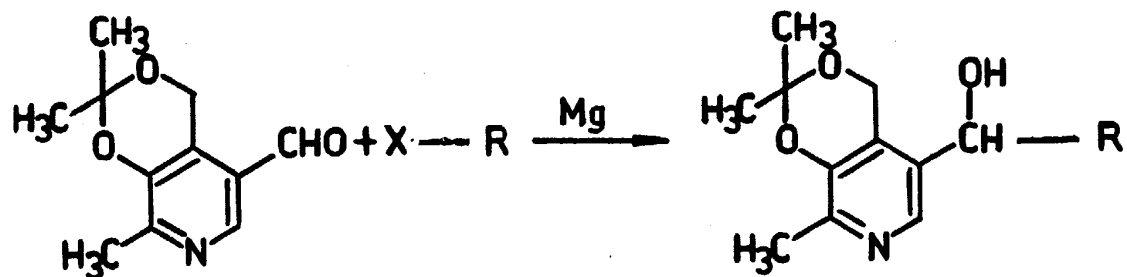
2. Eljárás vérnyomáscsökkentő, diuretikus és a vér lipidszintjét csökkentő hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamely az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű 1,3-dihidro-6-metil-7-hidroxi-furo(3,4-c)piridin-származékot – ahol R jelentése az 1. igénypont szerinti – a gyógyászatban szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverünk össze és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

## Reakcióvázlat



(I)