



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 162908

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 491/052

(83)

(21) Patentsøknad nr. **854110**
(22) Inngivelsesdag 16.10.85
(24) Lopedag 16.10.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 21.04.86
(44) Utlegningsdag 27.11.89

(71)(73) Søker/Patenthaver **MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.** (72) Oppfinner **THOMAS M. BARGAR**, Zionsville, IN,
2110 East Galbraith Road, **JOHN K. DANIEL**, Indianapolis, IN,
Cincinnati, OH 45215,US. US.

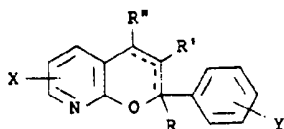
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 19.10.84,US, nr. 663020.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 2-FENYLPYRANO[2,3-B]-
PYRIDINER.**

(57) Sammendrag

Nye forbindelser av
formel

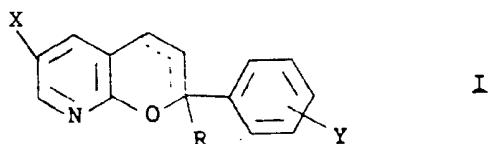


hvor R, R' og R'' hver er hyd-
rogen eller lavere alkyl med 1-4
carbonatomer; X er hydrogen,
klor, brom, alkylthio, alkylsul-
finyl, alkylsulfonyl, hydroxy,
alkoxy, benzoyl, acetyl eller
alkyl; Y er hydrogen, halogen,
di- eller triklor, alkyl,
alkoxy, metylendioxy eller
fenoxy, og den stiplede linje
indikerer eventuelt nærvær av en

dobbeltbinding ved 2,3- eller
3,4-stilling, forutsatt at når
den stiplede linje betegner en
dobbeltbinding ved 2,3-stilling,
er R-gruppen ikke tilstedevær-
ende, og forutsatt at når den
stiplede linje indikerer nærvær
av en dobbeltbinding, kan X og Y
ikke begge være hydrogen, ut-
viser terapeutisk aktivitet.
Fremstilling av forbindelsene er
beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 4579.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel



hvor R er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl; X er hydrogen, klor, brom, C_1 - C_4 -alkylthio, C_1 - C_4 -alkylsulfinyl, C_1 - C_4 -alkylsulfonyl, hydroxy eller benzoyl; Y er hydrogen eller mono- eller diklor eller C_1 - C_4 -alkyl; den stiplede linje indikerer eventuelt nærvær av en dobbeltbinding i 2,3- eller 3,4-stilling; forutsatt at når den stiplede linje indikerer nærvær av en dobbeltbinding, kan X og Y ikke begge være hydrogen.

Enhver henvisning til alkyl- eller laverealkyl-grupper, enten alene eller som en del av en større gruppe slik som alkylthio eller alkylsulfonyl, eller implisitt som en del av alkoxy (alkyloxy), dekker forbindelser hvori alkylgruppen inneholder 1-4 carbonatomer. Eksempler på slike alkylgrupper eller alkylholdige grupper er methyl, ethyl, propyl, butyl, methylthio, ethylthio, butylthio, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, butylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, butylsulfonyl, methoxy, ethoxy, propoxy og butoxy.

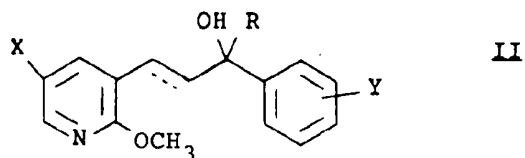
Når det gjelder diklorsubstitusjonen, er alle isomerer innbefattet selv om 4-klorfenyl- og 3,4-diklorfenylforbindelsene er foretrukne.

En særlig foretrukket forbindelse er 2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2H-pyrano[2,3-b]-pyridin.

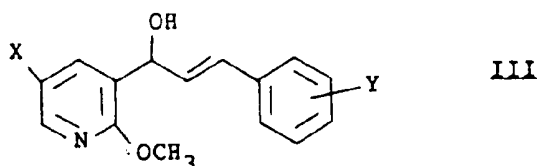
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at en egnet alkohol av strukturformler

162908

2



og



hvor i X, Y og R er som ovenfor definert, og den stiplede linje betegner en eventuell dobbeltbinding, sykliseres under anvendelse av hydrobromsyre, eventuelt etterfulgt av katalytisk reduksjon med hydrogen og Raney-nikkel når den stiplede linje er en dobbeltbinding ved 3,4-stilling, under dannelse av de tilsvarende mettede forbindelser.

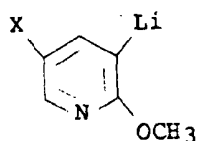
Når det gjelder utgangsmateriale III, må den involverte allyliske alkohol først isomerisere til et allylion analogt med det som erholdes fra struktur II før syklisering kan finne sted. I disse tilfeller hvor mellomproduktalkoholen erholdes fra det tilsvarende keton ved reduksjon, er det generelt mer hensiktsmessig å utføre reduksjonen under dannelse av alkoholen og deretter umiddelbart syklisere alkoholen som indikert uten spesifikt å isolere denne. Alkoholen erholdes ved fremgangsmåten og kan isoleres i ren form og sykliseres på en trinnvis måte om ønsket.

Hvor det erholdte sluttprodukt inneholder umettethet ved 3,4-stilling av pyranopyridinringen, kan det reduseres katalytisk med hydrogen og Raney-nikkel under dannelse av den tilsvarende 3,4-dihydroforbindelse.

Den allerede beskrevne sykliseringsprosedyre anvendes for fremstilling av forbindelsene. Flere metoder er tilgjengelige for erholdelse av alkoholen anvendt som utgangsmaterialer, og disse metoder beskrives kort i de etterfølgende reaksjonsskjemaer:

Reaksjonsskjema I

For å oppnå forbindelsene tilsvarende III ovenfor, omsettes et egnet cinnamaldehyd med en lithiumforbindelse av formel



IV

i et inert løsningsmiddel etter standardprosedyrer. Den angitte lithiumforbindelse fremstilles vanligvis in situ fra det tilsvarende 3-brompyridin under anvendelse av reaktanter slik som n-butyllithium i ether ved +70°C. Den angitte bromforbindelse erholdes i seg selv ved bromering av det egnede 2-methoxy-5-X-pyridin i eddiksyre.

Reaksjonsskjema II

Lithiumforbindelsen (IV) angitt i reaksjonsskjema I, kan også anvendes for å fremstille andre alkohommellomprodukter av type II. Spesifikt omsettes lithiumforbindelsen IV med dimethylformamid for å erstatte lithiet med en formylgruppe. Det resulterende pyridin-3-carboxaldehyd kondenseres deretter med et egnet acetofenon i nærvær av en sterk base i en Claisen-Schmidt-kondensasjon under dannelse av et chalcon. Carbonylgruppen av chalconet reduseres deretter ved hjelp av et reagens slik som natriumborhydrid under dannelse av en alkohol av den generelle type som er vist ved formel II.

Alternativt kan den olefiniske dobbeltbinding av chalconet først reduseres ved hjelp av hydrogen og Raney-nikkel, etterfulgt av reduksjon av carbonylgruppen som beskrevet. Dette vil gi en mett alkohol som deretter kan sykliseres under dannelse av 3,4-dihydropyranopyridin.

I en variasjon av denne chalconprosedyre kan lithiumforbindelsen IV omsettes med acetonitril eller med acetaldehyd, etterfulgt av oksidasjon under dannelse av det til-

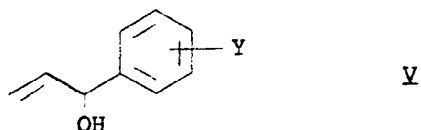
162908

4

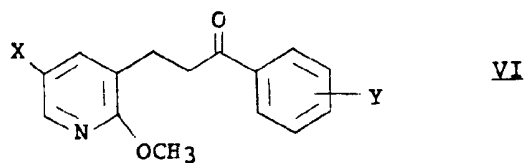
svarende 3-acetylpyridin. Dette acetylpyridin omsettes deretter med et egnet substituert aldehyd i en Claisen-Schmidt-kondensasjon under dannelse av et chalcon som tidligere beskrevet, selv om dette vil være et isomert ("omvendt") chalcon. Det vil si at reduksjonen av carbonylgruppen av chalconet vil gi en alkohol av type III som vil være lik den som erholdes i henhold til reaksjonsskjema I.

Reaksjonsskjema III

I en annen løsning for fremstilling av mellomprodukt-alkoholene kan 3-bromforbindelsen som er blitt anvendt for å fremstille lithiumforbindelsen IV anvendes i en Heck-reaksjon. Brompyridinet omsettes med en etenylalkohol av formel



i nærvær av palladiumdiacetat og et inert løsningsmiddel under dannelse av et keton av formel



Carbonylgruppen av ketonet reduseres deretter til en alkohol av type II beskrevet tidligere, under anvendelse av standardmidler slik som natriumborhydrid. Det angitte keton VI kan også omsettes med et alkyl Grignard-reagens (RMgCl) under dannelse av den tilsvarende tertiære alkohol. En slik prosedyre vil kunne anvendes for fremstilling av de forbindelser hvori R er alkyl.

Reaksjonsskjema IV

I hva som kan betraktes som en variant av reaksjonsskjema III, kan en Heck-reaksjon utføres under anvendelse av ethenylalkohol V og 2-klor-3-jod-5-(methylsulfonyl)-pyridin, under dannelse av et keton analogt med VI, bortsett fra at methoxygruppen er erstattet med 2-klor. Dette keton vil deretter bli redusert til den tilsvarende alkohol under anvendelse av diisobutylaluminiumhydrid ved lav temperatur, og den resulterende alkohol vil kunne sykliseres som beskrevet tidligere for 2-klorpyridiner. Den nødvendige jodforbindelse anvendt i denne prosedyre, kan erholdes ved å starte med 2,5-bis-(methylsulfonyl)-pyridin og behandle dette med svovelsyre for å hydrolysere 2-substituenten, etterfulgt av jodering med kaliumjodid/kaliumjodat med prosedyren som gir 3-jod-5-(methylsulfonyl)-2-(1H)-pyridinon som produkt. Dette behandles deretter med fosforoksyklorid under dannelse av det tilsvarende 2-klorpyridin. Den tilsvarende forbindelse inneholdende brom i stedet for jod, kan erholdes ved anvendelse av et bromeringsmiddel i stedet for et joderingsmiddel i den ovenfor beskrevne prosedyre, etterfulgt av omdannelse til 2-klorforbindelsen. Den resulterende 3-brom-forbindelse kan anvendes på samme måte som 3-jodforbindelsen.

I tillegg til den tidligere beskrevne generelle prosedyre kan enkelte av sluttproduktene beskrevet ovenfor også anvendes for å fremstille andre produkter. Spesifikt kan sluttproduktet, hvori X er 6-brom, omsettes med et alkylolithium slik som t-butyllithium ved +100 °C, under dannelse av det tilsvarende 6-lithiumderivat. Dette lithiumderivat kan omdannes in situ under dannelse av et utall andre 6-substituerte produkter. Omsetning av lithiumforbindelsen med et dialkyldisulfid gir således den tilsvarende 6-alkylthioforbindelse. Denne alkylthioforbindelse kan deretter oxyderes til de tilsvarende alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylforbindelser under anvendelse av egnet oksidasjonsmiddel.

Omsetning av lithiumforbindelsen med benzonitril eller acetonitril vil gi den tilsvarende 6-benzoyl- eller 6-acetylforbindelse. Alternativt kan lithiumforbindelsen

omsettes med acetaldehyd under dannelse av den tilsvarende alkohol, etterfulgt av oxydasjon av denne alkohol under dannelse av den tilsvarende acetylforbindelse. For å oppnå 6-alkylforbindelsen, kan lithiumforbindelsen reageres med et
5 alkylhalogenid slik som metyljodid.

I andre prosedyrer kan lithiumforbindelsen enkelt tilsettes methanol under dannelse av den tilsvarende 6-hydrogenforbindelsen. I en annen reaksjon kan lithiumforbindelsen omsettes med butylborat, etterfulgt av behand-
10 ling med et oxyderende middel slik som peroxyd, under dannelse av den tilsvarende hydroxyforbindelse. Omsetning av hydroxyforbindelsen med dimethylsulfat under alkaliske betingelser vil deretter gi de tilsvarende 6-methoxyforbindelser.

15 Prosedyrene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er generelt blitt beskrevet bare for fremstilling av de 6-substituerte forbindelser på grunn av at denne type av substitusjon erholdes lett. Imidlertid kan liknende prosedyrer anvendes for fremstilling av isomere forbindel-
20 ser, hvori substituentene er lokalisert ved andre stillinger på pyridinringen. Visse spesialprosedyrer kan imidlertid være bedre for erholdelse av slike isomere forbindelser. Således vil det være mulig å starte med 2-klor-6-methoxy-pyridin og underkaste dette en serie av reaksjoner som
25 beskrevet i reaksjonsskjemaene I eller II, under dannelse av et 6-brom-7-klorsluttprodukt, og deretter selektivt fjerne 6-bromatomet ved katalytisk hydrogenering. Alternativt kan 6-bromsluttproduktet lithieres ved 5-stilling, etterfulgt av innføring av forskjellige grupper ved denne stilling ved
30 standardprosedyrer, eventuelt etterfulgt av fjerning av 6-bromatomene.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er anvendbare som antivirale midler. Således kan de her beskrive forbindelser, dvs. de antivirale forbindelser av formel I, an-
35 vendes for å inhibere viral replikasjon ved at et virus og fortrinnsvis virusvertceller bringes i kontakt med en effektiv mengde av en egnet forbindelse.

De antivirale forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er blitt funnet å være særlig effektive overfor picornavirus, dvs. små ribonukleinsyrevirus. Picornavirusene innbefatter virus slik som Enteroviruses og Rhinoviruses.

5 Det er en viss variasjon fra forbindelse til forbindelse i antiviral styrke og spekter av antiviral aktivitet, og i toksisitet og bivirkninger.

Antiviral aktivitet for foreliggende forbindelser ble demonstrert under anvendelse av følgende vevdyrkningstest-
10 prosedyre.

HeLa-celler (GIBCO, Grand Island, New York) ble dyrket og opprettholdt ved 36°C i Corning 75 cm² vevdyrkningskolber under anvendelse av Eagles minimale essensielle medium med Earles salter supplert med 1% antibiotisk lager-
15 løsning. 7-10% varmeinaktivert kalvefosterserum ble tilsatt til mediet for cellevekst (vekstmedium), og konsentrasjonen ble redusert til 1-2% for opprettholdelse av cellene (opp-
rettholdelsesmedium). Celledensiteten ble opprettholdt i flytende nitrogen og anvendt mellom overføringsnivåer 10 og
20 100.

HeLa-celler ble overført til 24-brønners mikrotiterplater i en konsentrasjon på $1,0-1,3 \times 10^5$ celler pr. brønn i 1,0 ml vekstmedium. Etter 24 timers vekst ved 36°C i en fuktet CO₂ (5% CO₂, 95% luft) -inkubator, var kulturrene 60-
25 75% monolags og klare for bruk. 2 mg av hver testforbindelse ble blandet med 0,1 ml aceton etterfulgt av tilsetning av 10 ml opprettholdelsesmedium, under dannelse av en konsentrasjon på 200 µg forbindelse/ml. Fortynninger ble deretter fremstilt i samme medium, under dannelse av de forskjellige
30 testkonsentrasjoner. HeLa-cellekulturer i 24-brønners mikrotiterplater ble drenert og tilført på nytt 1,0 ml forbindelsesholdig eller forbindelsesfritt opprettholdelsesmedium. Egnede monolags ble deretter utfordret med 0,1 ml (10-100 TCID₅₀) virus. Cellekulturene ble inkubert ved 33
35 eller 36°C i den fuktede CO₂-inkubator og ble undersøkt mikroskopisk 48, 72 og 96 timer etter utfordring med hensyn til forbindelsescytotoksitet og viral cytopatisk effekt (CPE). Viral CPE ble gradert som: + (intet CPE); + 1 (20%

CPE); + 2 (40% CPE); + 3 (60% CPE); + 4 (80% CPE) eller + 5 (100% CPE). Den laveste konsentrasjon av forbindelsen som reduserte viral CPE med 50% eller mer sammenliknet med kontrollen, ble betraktet som den minimale inhiberende konsentrasjon (MIC_{50}) av denne forbindelse.

Under anvendelse av den ovenfor angitte prosedyre ble forbindelsene ifølge oppfinnelsen testet overfor virusene RV-1A, RV-2, RV-9, RV-39 og RV-64. Som tidligere angitt, ble variasjoner i aktivitet observert, men mesteparten av forbindelsene var aktive overfor alle virusene med en MIC_{50} på 1,3 $\mu g/ml$ eller mindre. Unntak i dette henseende er 6-(butylthio)-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin (aktiv bare overfor RV-2 og RV-39); 3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2-fenyl-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin (aktiv bare overfor RV-2, RV-9 og RV-39 i en konsentrasjon på 2,5, 2,5 og 5 $\mu g/ml$); og 6-brom-2-fenyl-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin (aktiv bare overfor RV-1A).

Enkelte av de mest aktive forbindelser ved den ovenfor angitte prosedyre ble også testet mot andre virus og ble funnet å være aktive overfor RV-1B, RV-10, RV-13, RV-21, RV-29, RV-32, RV-33, RV-44, RV-49, RV-55, RV-74, RV-89, RV-Hanks, Echo 6, Echo 12, Echo 30 og Entero 70 virus.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble også testet i mus (400 mg/kg, p.o.), og musesera ble undersøkt og signifikante mengder av testforbindelse ble funnet å være til stede.

Kvantitativ bestemmelse av serumkonsentrasjoner av testforbindelser i mus tre timer etter administrering av en enkel oral dose på 400 mg forbindelse/kg

5	<u>Forbindelse</u>	<u>Serumkonsentrasjon i µg/ml ved HPLC</u>
	Forbindelse 1 4',6-diklorflavan (BW683C) (EP-søknad 4579)	<0,5
10	Forbindelse 2 2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2H-pyrano[2,3-b]pyridin	29,0
15	Forbindelse 3 6-brom-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]pyridin	6,2

På grunn av deres distinkte fordeler (f.eks. bredspektret antiviral aktivitet ved lav konsentrasjon av forbindelsene) er forbindelsene 2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin, 6-brom-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin og 6-klor-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin foretrukne forbindelser.

Ved anvendelse av foreliggende forbindelser bringes et virus eller virusvertcelle i kontakt med en mengde av en eller flere av forbindelsene som er effektive til å inhibere viruset. Det synes som om forbindelsene virker ved å inhibere viruset i vertcellene, snarere enn ved direkte kjemisk eller fysikalsk inaktivering av viruspartikkelen utenfor cellen. I antivirale anvendelsesformer utført i ikke-levende miljø, skal kontakten utføres på en måte som sikrer kontinuerlig nærvær av en effektiv mengde av forbindelsen når den etterfølgende kontakt med vertcellene finner sted. Forcrinnssvis anvendes forbindelsene ved å kontakte vertcellene med en effektiv antiviral mengde (dvs. den mengde som må anvendes for å oppnå signifikant viral inhibering) av én eller flere

av forbindelsene. Denne kontakt kan utføres direkte, slik som ved tilsetning av forbindelsen til cellene i vevkultur, for å inhibere infiserende picornavirus. Kontakten kan også utføres ved administrering av en antiviral dose av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til et dyr (fortrinnsvis et pattedyr).

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Mellomprodukter:

Eksempel A

Til en omrørt suspensjon av 14,8 g 2,5-diklorpyridin i 50 ml methanol ble tilsatt 30 ml av en 25% løsning av natriummethoxyd i methanol, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning under nitrogen. Etter 24 timer ble ytterligere 30 ml natriummethoxydløsning tilsatt, og tilbakeløpskokningen ble fortsatt i totalt 68 timer. Natriumkloridet som utfeltes, ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert ved atmosfæretrykk til ca. 1/4 av det opprinnelige volum og ble fordelt mellom ether og vann. Det vandige lag ble ekstrahert med ether, og de kombinerte etherlag ble vasket med mettet natriumkloridløsning, ble tørket over kaliumcarbonat og konsentrert ved atmosfæretrykk til en lysebrun olje. Dette residuum ble destillert under dannelse av 5-klor-2-methoxypyridin som en fargeløs væske som koker ved 82-84°C ved 20 torr.

Når den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under anvendelse av 2,5-dibrompyridin, var det erholdte produkt 5-brom-2-methoxypyridin som koker ved 99-101°C ved 28 torr.

Eksempel B

Til en omrørt suspensjon av 2,5 g vannfritt natriumacetat i 10 ml eddiksyre ble tilsatt 4,3 g 5-klor-2-methoxypyridin, etterfulgt av en løsning av 3,1 ml brom i 10 ml eddiksyre. Blandingene ble oppvarmet til 80°C i 6 timer og fikk deretter avkjøles og ble omrørt ved 23°C i 64 timer. Blandingene ble deretter fordelt mellom ether og vann, og det

resulterende etherlag ble vasket med vandig 1 N natriumhydroxydløsning og deretter med vandig 5% natriumbisulfitt-løsning, ble tørket over kaliumcarbonat og konsentrert ved redusert trykk, under dannelsen av et brunt fast residuum. Dette residuum ble "kolbe-til-kolbe"-destillert, hvor materialet som ble destillert ved 140-150°C ved 20 torr, ble oppsamlet, under dannelsen av 3-brom-5-klor-2-methoxypyridin som et fast materiale som smelter ved 45-47,5°C.

Eksempel C

Til en omrørt løsning av 111,4 g 2-methoxypyridin i 500 ml eddiksyre ble tilsatt 164,1 g vannfritt natriumacetat i porsjoner i løpet av 5 min. for å unngå dannelsen av klumper. Deretter ble 179,3 ml brom tilsatt i en slik hastighet at temperaturen forble under 35°C. Etter denne tilsetning ble blandingen oppvarmet til 80°C i seks timer og ble deretter omrørt ved 25°C i 16 timer. Denne blanding ble helt over i 2 l vann, og den resulterende vandige blanding ble ekstrahert med to 500 ml's porsjoner carbontetraklorid. Det organiske ekstrakt ble vasket med vandig 1 N natriumhydroxyd, vandig 1 N natriumbisulfitt, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk under dannelsen av en gul væske som stivnet ved avkjøling. Det urene produkt ble destillert gjennom en kort Vigreux-kolonne ved 3 torr, og etter et forløp bestående hovedsakelig av 5-brom-2-methoxypyridin, ble fraksjonen som kokte ved 110-112°C ved 3 torr, oppsamlet. Dette gav 3,5-dibrom-2-methoxypyridin som et hvitt fast materiale som smelter ved 49-51°C.

Eksempel D

En løsning av 4,0 g 3-brom-5-klor-2-methoxypyridin i 75 ml vannfri ether ble avkjølt til +70°C under nitrogen. Den resulterende oppslemming ble hurtig omrørt, og det ble tilsatt 12,0 ml 1,65 M n-butyllithium/hexan dråpevis i løpet av 5 min. mens temperaturen ble holdt under +70°C. Reak-

sjonsblandingen ble homogen, og etter 15 min. ble en løsning av 3,0 g 4-klorcinnamaldehyd i 35 ml ether dråpevis tilsatt mens temperaturen ble holdt under +60°C. Den kalde blanding
5 ble deretter helt over i vandig mettet natriumbicarbonatløsning, og den resulterende blanding ble ekstrahert med ether. Etherlaget ble vasket med vandig mettet natriumkloridløsning, ble tørket over kaliumcarbonat og konsentrert under redusert trykk under dannelse av et hvitt fast materiale.
10 Dette faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av ethylacetat/hexan under dannelse av (E)-5-klor- α -[2-(4-klorfenyl)-ethenyl]-2-methoxy-3-pyridinmethanol som hvite nåler som smelter ved 135-139,5°C.

15 Eksempel E

En løsning av 60,6 g 3,5-dibrom-2-methoxypyridin i 900 ml vannfri ether ble omrørt under nitrogen og ble avkjølt til +78°C under dannelse av en tykk oppslemming. Effektiv omrøring ble anvendt for å forhindre at det faste
20 utgangsmateriale adherte til veggen av reaksjonskaret. Mens temperaturen ble opprettholdt under +65°C, ble 85 ml 2,67 M n-butyllithium/hexan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble homogen etter endt tilsetning og ble omrørt i 15 min. ved +78°C. Deretter ble en løsning av 45,6 g 3,4-diklorcinnamaldehyd i 200 ml vannfri tetrahydrofuran dråpevis til-
25 satt mens temperaturen ble holdt under +65°C. Når tilsetningen var fullført, ble 100 ml vandig mettet natriumbicarbonatløsning tilsatt til den kalde reaksjonsblanding. Blandingen fikk oppvarmes til +40°C og ble deretter fordelt
30 mellom ether og vandig mettet natriumbicarbonatløsning. Det vandige lag ble ekstrahert med ether, og de kombinerte etherlag ble vasket med vandig mettet natriumkloridløsning, ble tørket over kaliumcarbonat, filtrert og konsentrert under dannelse av et lysegult fast materiale. Dette ble
35 omkrystallisert fra en blanding av 2-propanol/ethylacetat/hexan (1:3:5) under dannelse av (E)-5-brom- α -[2-(3,4-diklorfenyl)-ethenyl]-2-methoxy-3-pyridinmethanol som smelter ved 149-150°C.

Eksempel F

Til en omrørt suspensjon av 13,4 g 3,5-dibrom-2-methoxypyridin i 200 ml vannfri ether ved +70°C og under nitrogen ble dråpevis tilsatt 29,2 ml 1,71 M n-butyllithium/
5 hexan i løpet av 20 min. mens temperaturen ble holdt under +70°C. Omrøringen ble fortsatt i 10 min., hvorpå en løsning av 7,7 ml dimethylformamid i 10 ml ether ble tilsatt. Temperaturen steg til +55°C, og blandingen ble igjen avkjølt til +70°C. Etter 15 min. ble den kalde blanding deretter
10 helt over i overskudd av vandig 1 M saltsyre. Blandingen ble omrørt inntil det hele antok romtemperatur, lagene ble deretter separert, og det vandige lag ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherlag ble vasket med vandig mettet
15 natriumkloridløsning, ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under anvendelse av et lysegult fast materiale. Omkrystallisering av det faste materiale fra hexan gav lysegule krystaller som smelter ved 92-95°C, og dette var primært 5-brom-2-methoxypyridin-5-carboxaldehyd. NMR-spekteret viste nærvær av den andre mulige aldehydisomer
20 (3-brom-2-methoxypyridin-5-carboxaldehyd), men forholdet mellom de to isomerer var ca. 12:1.

Når den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under anvendelse av 3-brom-5-klor-2-methoxypyridin, var det erholdte produkt 5-klor-2-methoxypyridin-3-carboxaldehyd som
25 smelter ved 93-96°C.

Eksempel G

Til en løsning av 6,5 g 5-brom-2-methoxypyridin-3-carboxaldehyd i 30 ml tetrahydrofuran under nitrogen ble
30 tilsatt 100 ml metanol, etterfulgt av 4,6 g 4-kloracetofenon. Deretter ble en løsning av 6,6 g 85% kaliumhydroxyd i 15 ml vann tilsatt. Blandingen ble oppvarmet, ble gul, og et tykt bunnfall ble avsatt. Blandingen ble deretter omrørt mekanisk i 1 1/2 time inntil temperaturen falt tilbake til
35 ca. 25°C. Blandingen ble deretter ytterligere avkjølt på et isbad og ble nøytralisert ved tilsetning av 20 ml vandig 5 M saltsyre i små porsjoner. Den resulterende pastaaktige

blanding ble helt over i 400 ml vann, ble surgjort til pH 1 med vandig 1 N saltsyre og ble deretter filtrert. Det fuktige produkt ble kokt med 2-propanol/ethylacetat (3:1), ble deretter avkjølt og filtrert. Filterkaken ble tørket under redusert trykk under danneles av (E)-3-5-brom-2-methoxy-3-pyridinyl)-1-(4-klorfenyl)-2-propen-1-on som et lysegult fast materiale som smelter ved 168,5-171,5°C.

Eksempel H (mellomprodukt)

En suspensjon ble fremstilt fra 23,5 g 2,5-bis-(methylsulfonyl)-pyridin og 200 ml methanol, og denne ble hurtig omrørt under nitrogen mens 24 ml 25% natriummethoxyd/methanol ble tilsatt. Denne blanding ble oppvarmet til 50°C i 20 min. under dannelsen av en homogen sort løsning. Løsningsmiddelet ble fjernet ved fordampning under redusert trykk, og den resulterende oppslemming ble fordelt mellom ethylacetat og vann. Ethylacetatlaget ble vasket med vandig mett natriumkloridløsning og ble tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble behandlet med carbon og ble filtrert gjennom celitt under dannelsen av et lyst gult filtrat. Konsentrering av filtratet under redusert trykk gav en lys gul olje som stivnet ved avkjøling. Dette ble omkrystallisert fra 2-propanol under dannelsen av 2-methoxy-5-(methylsulfonyl)-pyridin som fargeløse krystaller som smelter ved 85-86,5°C. Bromering av denne forbindelse i henhold til prosedyren beskrevet i eksempel 2, gav 3-brom-2-methoxy-5-(methylsulfonyl)-pyridin som smelter ved 148,5-150,5°C.

Eksempel I (mellomprodukt)

En blanding av 2,7 g 3-brom-2-methoxy-5-(methylsulfonyl)-pyridin, 3,1 g α -ethenyl-3,4-diklorbenzenmethanol, 1,3 g natriumbicarbonat, 10 ml dimetylformamid og 0,11 g palladiumdiacetat ble omrørt under nitrogen og ble oppvarmet til 120°C. Etter 6 timer viste tynnsjikt-skromatografi ikke noe uomsatt brompyridinutgangsmateriale. Blandingen ble deretter avkjølt, fortynnet med ethylacetat og filtrert gjennom celitt. Ethylacetatløsningen ble vasket med vann,

deretter to ganger med vandig mettet natriumkloridløsning og ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble deretter filtrert og konsentrert til en svart olje. Overskudd av alkohol ble fjernet ved kulerørdestillasjon, og det glassaktige residuum ble tatt opp i metylenklorid og kromatografert på silicagel under dannelsen av et lyst gult fast materiale. Dette ble omkrystallisert fra ethanol/ethylacetat under dannelsen av 3-[2-methoxy-5-(methylsulfonyl)-3-pyridinyl]-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on som smelter ved 145-146°C.

Når 3-brom-5-klor-2-methoxypyridin ble omsatt med α -ethenyl-3,4-diklorbenzenmethanol i henhold til den ovenfor angitte prosedyre, var det erholdte produkt 3-(5-klor-2-methoxy-3-pyridinyl)-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on som smelter ved 81-82,5°C.

Eksempel J (mellomprodukt)

En suspensjon av 11,75 g 2,5-bis-(methylsulfonyl)-pyridin i 100 ml 20% svovelsyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 1/2 time. Tynnsjiktskromatografi viste fullstendig omdannelse til det tilsvarende 2-pyridinon. Deretter ble 14,9 g kaliumjodat forsiktig tilsatt til den hurtig omrørte reaksjonsblanding mens temperaturen ble opprettholdt ved 90-100°C. En eksoterm reaksjon fant sted med frigivelse av jod. Etter 30 min. ble 8,0 g kaliumjodid i 20 ml vann dråpevis tilsatt i løpet av 1 1/2 time. Et tykt bunnfall ble utviklet under denne tilsetning. Denne blanding fikk deretter avkjøles til 25°C og ble fortynnet til 200 ml med vann og ble filtrert for å oppsamle bunnfallet. Dette bunnfall ble vasket suksessivt med vann, vandig 5% natriumbisulfittløsning, igjen med vann og til slutt to ganger med vannfri ethanol. Det ble deretter tørket under dannelsen av 3-jod-5-(methylsulfonyl)-2-(1H)-pyridinon som lysebrune krystaller som smelter ved 273-276°C under spaltnings-

162908

16

Eksempel K (mellomprodukt)

En suspensjon av 9,0 g 3-jod-5-(methylsulfonyl)-2-(1H)-pyridinon i 30 ml fosforoxyklorid ble kokt under tilbakeløpskjøling under nitrogen i 4 timer og gav en homogen
5 blanding. Denne stivnet under avkjøling, og uomsatt fosforoxyklorid ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende hvite faste residuum ble oppløst i metylenklorid og ble ekstrahert først med vann og deretter to ganger med
10 vandig 1 N natriumhydroxydløsning. Blandingen ble ristet inntil den vandige fase forble basisk. Metylenkloridløsningen ble deretter tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under dannelsen av et hvitt fast residuum. Dette ble omkrystallisert fra ethylacetat/hexan under dannelsen av 2-
15 klor-3-jod-5-(methylsulfonyl)-pyridin som fargeløse nåler som smelter ved 178,5-180,5°C.

Eksempel L (mellomprodukt)

En blanding av 0,95 g 2-klor-3-jod-5-(methylsulfonyl)-pyridin, 0,91 g α -ethenyl-3,4-diklorbenzenmethanol, 0,77
20 g N,N-diisopropylethylamin, 0,04 g tri-*o*-tolylfosfin, 0,02 g palladiumdiacetat og 3 ml dimetylformamid ble oppvarmet til 100°C under nitrogen. Blandingen ble oppvarmet til denne temperatur i 20 min. og deretter til 116°C i ytterligere 20 min., ved hvilket punkt tynnsjikt-skromatografi viste at det
25 ikke var noe jodpyridinutgangsmateriale til stede. Blandingen ble deretter avkjølt og fordelt mellom 1 N saltsyre og ethylacetat. Ethylacetatlaget ble vasket to ganger med vandig mettet natriumkloridløsning, ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble konsentrert til
30 et mørkt fast residuum. Kolonnekromatografi av dette residuum (silicagel, 1:1 ethylacetat/hexan) gav et lyst gult fast materiale. Dette ble omkrystallisert fra ethanol/ethylacetat under dannelsen av 3-[2-klor-5-methylsulfonyl]-3-pyridinyl]-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on som smelter ved
35 128,5-130,5°C.

Eksempel 1

I en omrørt løsning av 65,9 g (E)-5-brom- α -[2-(3,4-diklorfenyl)-ethenyl]-2-methoxy-3-pyridinmethanol i 600 ml eddiksyre ble oppvarmet til 100°C under nitrogen, under dannelsen av en blanding av allyliske acetater og utgangsmateriale. Deretter ble 60 ml 48% vandig hydrobromsyre tilsatt, alt på én gang, og reaksjonsforløpet ble overvåket ved tynnsjikt-kromatografi mens temperaturen ble opprettholdt ved 95-100°C. Etter ikke mer enn 15 min. ble blandingen avkjølt hurtig til 20°C i et isvannbad og ble deretter helt over i 2 l vann. 1 l ether ble anvendt for å ekstrahere den vandige blanding. Etherlaget ble vasket med 300 ml's porsjoner vann og deretter med vandig mettet natriumbicarbonatløsning, og til slutt med vandig mettet natriumkloridløsning. Etter tørking over magnesiumsulfat ble etherløsningen filtrert og konsentrert under redusert trykk, under dannelsen av ca. 60 g av et mørkt gult fast materiale. Dette urene produkt ble renset ved oppløsning i metylenklorid og filtrering av løsningen gjennom silicagel, under dannelsen av et fargeløst fast materiale etter fordampning av løsningsmiddelet. Dette ble deretter omkrystallisert fra absolutt ethanol under dannelsen av 6-brom-2-(3,4-diklorfenyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved 100,5-101°C.

Når den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under anvendelse av egnede substituerte utgangsmaterialer, ble følgende erholdt:

6-brom-2-fenyl-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved 103,5-105°C.

6-klor-2-(4-klorfenyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved 91,5-93°C.

162908

18

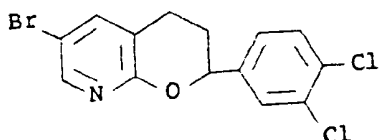
Eksempel 2

Til en omrørt suspensjon av 30 g (E)-3-(5-brom-2-methoxy-3-pyridin)-1-(3,4-diklorfenyl)-2-propen-1-on i 275 ml tetrahydrofuran og 260 ml absolutt ethanol ble tilsatt 6,0 g natriumborhydrid. Etter en time under nitrogen ble reaksjonsblandingen fordelt mellom vandig 1 N natriumhydroxydløsning og ether. Etherlaget ble vasket med vandig mettet natriumkloridløsning, ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk, under dannelse av en lys gul olje som var uren α -[2-(5-brom-2-methoxy-3-pyridinyl)-ethenyl]-3,4-diklorbenzenmethanol. Til en omrørt løsning av 25,9 g av denne urene alkohol i 400 ml eddiksyre under nitrogen ble tilsatt 25 ml 48% vandig hydrobromsyre. Blandingen ble oppvarmet til 85°C i 30 min. og ble deretter avkjølt hurtig til 23°C på et isbad og ble fordelt mellom vann og ether. Etherlaget ble vasket flere ganger med vann og deretter suksessivt med vandig mettet bicarbonat og natriumkloridløsninger. Det ble deretter tørket over natriumsulfat, og løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk under dannelse av en lys gul olje. Filtrering gjennom et lag av silicagel under anvendelse av kloroform som elueringsmiddel gav 6-brom-2-(3,4-diklorfenyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som et lyst gult fast materiala som utviste de samme karakteristika som materialet erholdt i eksempel 1.

Eksempel 3

Til en løsning av 49,3 g 6-brom-2-(3,4-diklorfenyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin i 220 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt 550 ml absolutt ethanol. Kolben inneholdende løsningen ble spylt med nitrogen, og 60,4 g av en vandig oppslemming av W-2 Raney-nikkel ble tilsatt. Blandingen ble deretter hurtig omrørt under en hydrogenatmosfære i totalt 6 timer. Reaksjonsforløpet ble overvåket ved fargeflekktest fordi utgangsmaterialet og produktet ikke kunne separeres ved tynnsjiktskromatografi (TLC). Således ble alikvoter periodevis trukket ut med en sprøyte og anbrakt på en TLC-

plate og fremkalt i 15% ethylacetat/hexan. Platen ble
 dyppet i en 1% løsning av p-toluensulfonsyre i ethanol, ble
 tørket og oppvarmet på en varm plate i flere minutter. Det
 olefiniske utgangsmateriale gav en mørk gulbrun flekk, og
 5 når fargeflekktesten bare gav en lys gul misfarging, ble
 reaksjonen bedømt å være fullført. Hydrogenatmosfæren ble
 deretter erstattet med nitrogen, og katalysatoren ble
 filtrert fra gjennom en pute av celitt. Katalysatoren ble
 grundig vasket med metylenklorid mens det ble tatt for-
 10 holdsregler for å dekke den med løsningsmiddel. Filtratet
 ble konsentrert under redusert trykk til et lite volum, og
 de dannede krystaller ble fraskilt ved filtrering. Fil-
 tratet ble deretter konsentrert og flashkromatografert under
 dannelse av ytterligere fast produkt. Omkrystallisering av
 15 det faste materiale fra ethanol gav 6-brom-2-(3,4-diklor-
 fenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved
 106-109°C. Denne forbindelse har følgende strukturformel:



Eksempel 4

Når hydrogeneringen beskrevet i eksempel 3 ble
 gjentatt under anvendelse av egnede utgangsmaterialer, ble
 følgende forbindelser erholdt:

6-klor-2-(4-klorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-
 30 pyridin som smelter ved 109-111°C.

6-klor-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-
 [2,3-b]-pyridin som smelter ved 106,5-107,5°C.

6-brom-3,4-dihydro-2-fenyl-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin
 som smelter ved 109-111°C.

6-brom-3,4-dihydro-2-(4-methylfenyl)-2H-pyrano-[2,3-
 35 b]-pyridin som smelter ved 126-127°C.

6-brom-2-(4-klorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-
 pyridin som smelter ved 112,5-114°C.

Eksempel 5

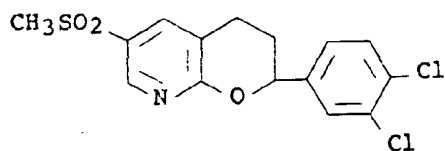
En løsning av 0,35 g 3-(5-klor-2-methoxy-3-pyridinyl)-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on i 4 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en hurtig omrørt suspensjon av 0,05 g
5 natriumborhydrid i 4 ml absolutt ethanol. Etter 5 min. viste tynnsjiktskromatografi fullstendig omdannelse av utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom ether og vann, og etherlaget ble vasket med vandig mettet natriumkloridløsning, ble tørket over kaliumcarbonat
10 og konsentrert under dannelsen av en fargeløs olje som senere stivnet. Dette produkt, 3-(5-klor-2-methoxy-3-pyridinyl)-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on (0,32 g), ble oppløst i 4 ml eddiksyre og ble oppvarmet til 100°C under nitrogen. Deretter ble 0,5 ml 48% vandig hydrobromsyre tilsatt, og oppvarmingen ble fortsatt i 3 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble deretter fordelt mellom ether og vann, og etherlaget ble ekstrahert to ganger med vandig mettet
15 natriumbicarbonat, ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under dannelsen av en fargeløs olje som senere stivnet. Det således erholdte produkt var 6-klor-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som var identisk med materialet fremstilt som beskrevet i eksempel 13.

Når den ovenfor angitte prosedyre ble gjentatt under
25 anvendelse av 3-[2-methoxy-5-(methylsulfonyl)-3-pyridinyl]-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on, var det erholdte produkt 2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved 171,5-173°C.

Eksempel 6

En løsning av 0,39 g 3-[2-klor-5-(methylsulfonyl)-3-pyridinyl]-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on i 15 ml met-
hyleneoksid ble avkjølt til +70°C under nitrogen, hvorpå en
35 løsning av 1,0 ml 1,5 M diisobutylaluminiumhydrid/toluen ble dråpevis tilsatt i løpet av 3 min., mens temperaturen ble holdt under +65°C. Etter ytterligere 5 min. ble reaksjonen

stanset ved forsiktig tilsetning av 1,5 ml av en blanding bestående av 10% vann, 40% eddiksyre og 50% ether. Reak-
sjonsblandingen fikk deretter oppvarmes til 0°C og ble for-
delt mellom vann og metylenklorid. Metylenkloridlaget ble
5 vasket med vandig mettet natriumbicarbonatløsning, ble
tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble
konsentrert til et fargeløst materiale, 3-[2-klor-5-(methyl-
sulfonyl)-3-pyridinyl]-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-ol.
10 Dette faste materiale ble oppløst i 2 ml vannfri dimethyl-
sulfoxyd og ble tilsatt til en omrørt suspensjon av 0,07 g
50% natriumhydrid (på forhånd befridd for olje ved vasking
med hexan) i 10 ml dimethylsulfoxyd under nitrogen. Gass-
utvikling fant sted, og blandingen ble først lavendelfarget
og deretter kirseberrød. Etter 15 min. ble blandingen for-
15 delt mellom ethylacetat og 1 N saltsyre. Det gule ethylace-
tatlag ble vasket med vann og deretter to ganger med vandig
mettet natriumkloridløsning, ble tørket over magnesiumsulfat
og filtrert, og filtratet ble konsentrert under dannelse av
20 et lyst gult fast materiale. Dette faste materiale ble om-
krystallisert fra en blanding av 2-propanol og ethylacetat,
under dannelse av 2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methyl-
sulfonyl)-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin som smelter ved 171,5-
172,5°C. Dette materiale utviste samme spektralkarakteris-
tika som materialet fremstilt ved prosedyren beskrevet i
25 eksempel 5. Denne forbindelse har følgende strukturformel:

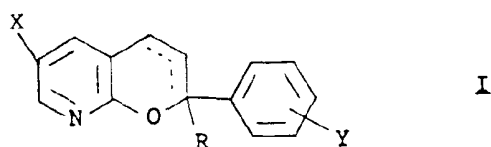


Eksempel 7

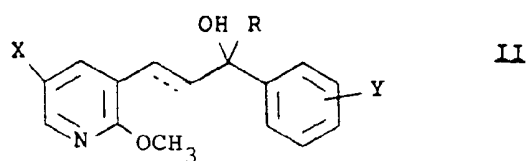
Til en omrørt løsning av 1,9 g 3-(5-klor-2-methoxy-3-pyridinyl)-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-on i 55 ml vannfri tetrahydrofuran ved 5°C under nitrogen ble tilsatt via en
5 sprøyte 2,6 ml 2,9 M methylmagnesiumklorid/tetrahydrofuran i løpet av 10 min. Den resulterende gule blanding fikk oppvarmes til 23°C, og etter 2 timer ble reaksjonen stanset ved forsiktig tilsetning av 20 ml 0,05 N saltsyre. Blandingen ble deretter helt over i 50 ml vann og ble ekstrahert to
10 ganger med ether. De kombinerte ekstrakter ble vasket med vann og mettet vandig natriumkloridløsning og ble deretter tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble deretter fordampet under redusert trykk under dannelsen av en gul olje med det forventede spekter for alkoholen. Til en løsning av
15 1,15 g av denne alkohol i 25 ml eddiksyre under nitrogen ble tilsatt 1,2 ml 48% hydrobromsyre. Løsningen ble deretter omrørt og oppvarmet til 100°C. Etter 10 min. ble blandingen avkjølt til 25°C og fordelt mellom ether og vann. Etherlaget ble vasket med vandig mettet natriumbicarbonatløsning
20 (to ganger) og deretter mettet vandig natriumkloridløsning, ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under dannelsen av en viskøs orange olje. Denne ble underkastet kolonnekromatografi (silicagel, 5% ethylacetat/hexan først, deretter 7% ethylacetat/hexan og til slutt med 1:1 ethylacetat/hexan). Den lavere r_f -fraksjonen ble deretter ytterligere underkastet preparativ tynnsjikt-kromatografi (15% ethylacetat/hexan) under dannelsen av en fargeløs olje.
25 Denne ble ytterligere tritureert med hexan, som etter fjerning av supernatanten, gav et hvitt granulært fast
30 materiale som smelter ved 83-84°C og som var 6-klor-2-(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrano-[2,3-b]-pyridin.

P a t e n t k r a v

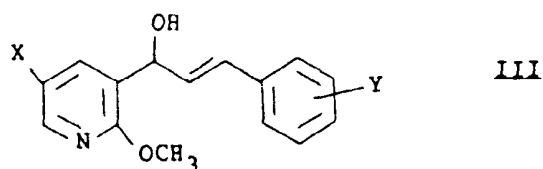
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av generell formel



hvor R er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl; X er hydrogen, klor, brom, C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-alkylsulfinyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl, hydroxy eller benzoyl; Y er hydrogen eller mono- eller diklor eller C₁-C₄-alkyl; den stiplede linje indikerer eventuelt nærvær av en dobbeltbinding i 2,3- eller 3,4-stilling; forutsatt at når den stiplede linje indikerer nærvær av en dobbeltbinding, kan X og Y ikke begge være hydrogen, karakterisert ved at en egnet alkohol av strukturformler



og



hvori X, Y og R er som ovenfor definert, og den stiplede linje betegner en eventuell dobbeltbinding, sykliseres

162908

24

under anvendelse av hydrobromsyre, eventuelt etterfulgt av
katalytisk reduksjon med hydrogen og Raney-nikkel når den
stiplede linje er en dobbeltbinding ved 3,4-stilling, under
dannelse av de tilsvarende mettede forbindelser.

5

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-
(3,4-diklorfenyl)-3,4-dihydro-6-(methylsulfonyl)-2H-pyrano-
[2,3-b]-pyridin,

10

karakterisert ved at 3-(5-methylsulfonyl-2-
methoxy-3-pyridinyl)-1-(3,4-diklorfenyl)-propan-1-ol om-
settes med hydrobromsyre og eddiksyre.

15

20

25

30

35