

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 125489

Int. Cl. C 07 d 57/04 Kl. 12p-10/10

Patentsøknad nr. 3601/69	Inngitt	9.9.1969
Løpedag	-	
Søknaden alment tilgjengelig fra		11.3.1970
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt		18.9.1972
Prioritet begjært fra:	10.9.1968 USA, nr. 758.711	

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Leo Berger, 7 The Parkway, Montclair og
Alfred John Corraz, 17 Valley View Terrace,
Wayne, begge: N.J., USA.

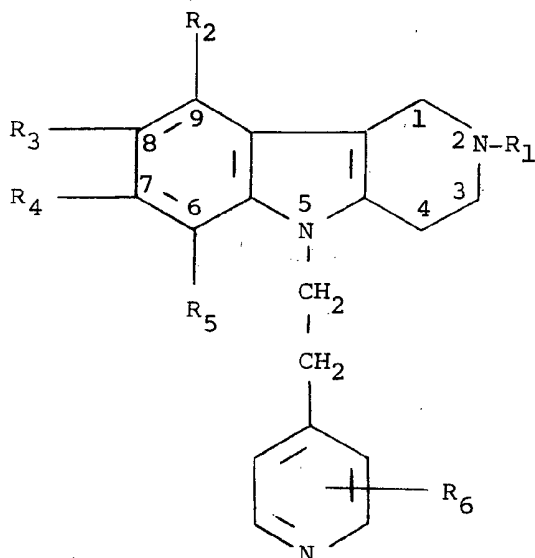
Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av
pyridoindol-derivater med analgetisk virkning.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling
av nye pyridoindolderivater med analgetisk virkning. Forbin-
delsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen har den følgende
generelle formel:

125489

2



I

hvor R_1 betyr hydrogen, metyl, etyl, benzoyl eller fenyl-lavere alkyl;

R_2 , R_3 , R_4 og R_5 hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksy, eller trifluormetyl;

R_6 hydrogen eller lavere alkyl.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytisk aksepterbare syre-addisjonssalter av forbindelser med formel I, såvel som også hydrater av disse syreaddisjonssalter.

Begrepet "lavere alkyl" betegner rettkjededede eller forgrenede alkylgrupper med 1-6 karbonatomer, som f.eks. metyl, etyl, isopropyl, butyl, pentyl, heksyl, osv., spesielt metyl.

Begrepet "halogen" betegner alle fire halogenatomene, dvs. brom, klor, fluor og jod; brom og klor er foretrukket.

Begrepet "lavere alkoksy" betegner en lavere alkylloksygruppe hvori den lavere alkylrest har den foran angitte betydning, som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy osv., spesielt metoksy.

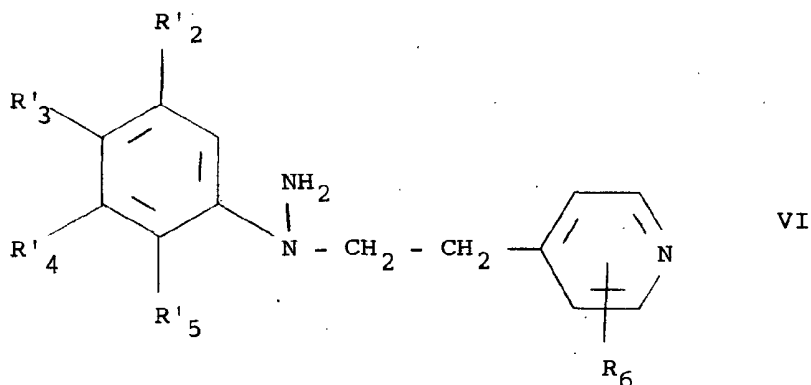
Som eksempler på forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen kan nevnes:

7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2,8,9-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2,7,8-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2,7-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-8-metoksy-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-
etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol
8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
8-trifluormetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2,6-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido
[4,3-b]indol-8-karboksylsyre-etyler
8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-
pyrido[4,3-b]indol
2-benzoyl-8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol
8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-(2-fenetyl)-6-[2-(4-pyridyl)etyl]-
2H-pyrido[4,3-b]indol.

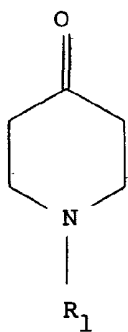
Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av for-
bindelser med formel I karakteriseres ved at man kondenserer
en forbindelse med den generelle formel

125489

4



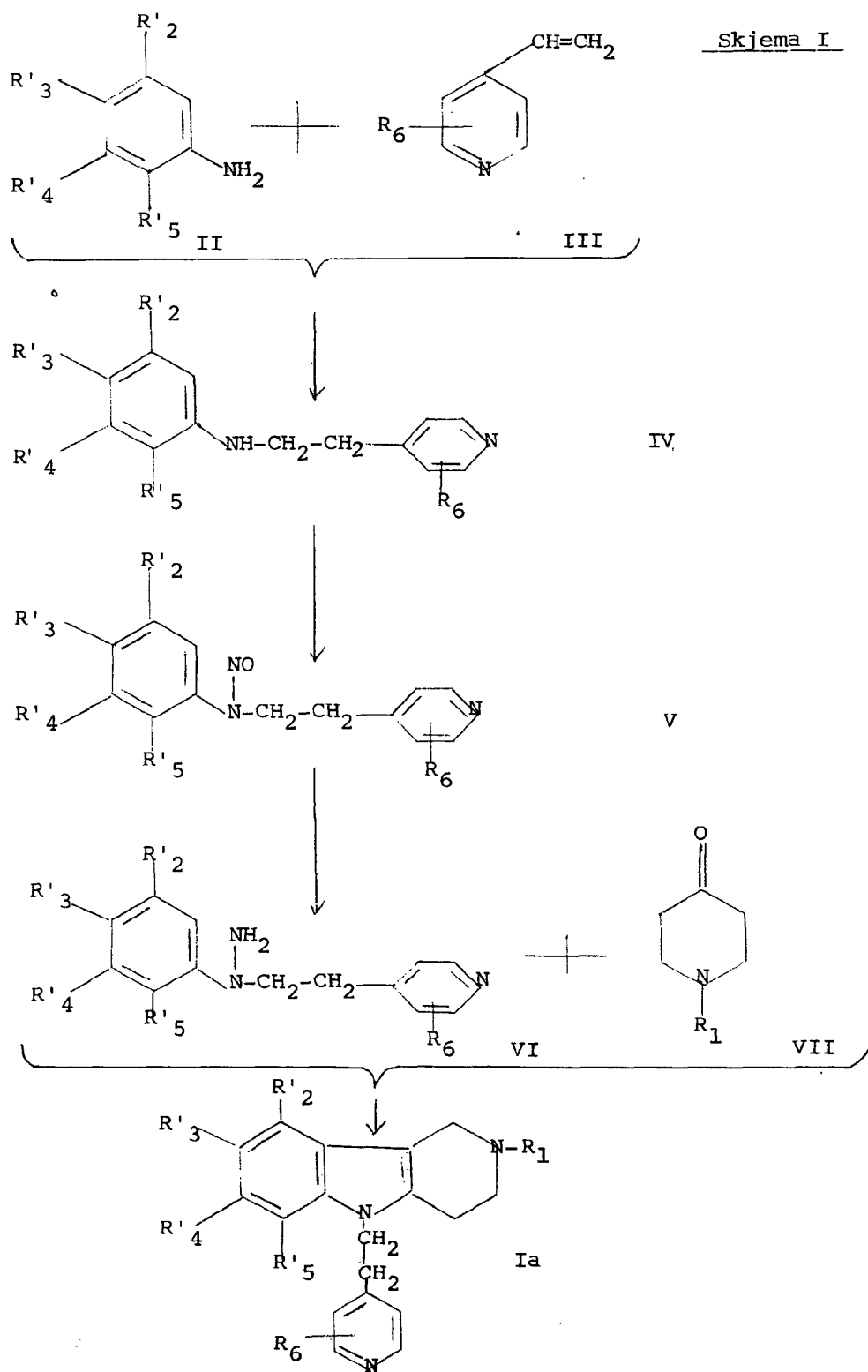
hvor R'_2 , R'_3 , R'_4 og R'_5 betyr hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksy eller trifluormetyl og R_6 har foran angitte betydning, med et piperidon med den generelle formel



hvor R_1 har foran angitte betydning, hvis ønsket, omdanner en erholdt base til et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt og, hvis ønsket, overfører et erholdt syreaddisjonssalt til det tilsvarende hydrat.

Det følgende reaksjonsskjema anskueliggjør fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Skjema I



hvor R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 , R'_5 og R_6 har foran angitte betydning.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles sluttproduktene med formel I ved kondensasjon av et N-amino-N-arylaminoetylpyridin med formel VI med et piperidon med formel VII. Piperidonene med formel VII er kjente forbindelser, eller analoge til kjente forbindelser, og er oppnåelige etter i og for seg kjente metoder. Kondensasjonen gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. benzen osv. Reaksjonskomponentenes forhold i kondensasjonen er ikke kritisk, selv om man for praktiske formål anvender piperidonet i overskudd. Kondensasjonen gjennomføres hensiktsmessig ved øket temperatur, fortrinnsvis mellom ca. værelsetemperatur og kokepunktet for reaksjonsblandingen, selv om høyere eller lavere temperaturer likeledes kan anvendes. Det foretrukne temperaturområdet ligger mellom ca. 20°C og ca. 150°C.

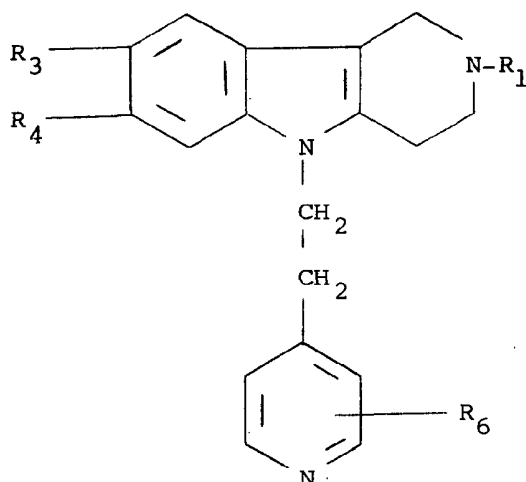
N-amino-N-arylaminoetylpyridin-forbindelsene med formel VI, hvori minst en av restene R'_2 , R'_3 , R'_4 eller R'_5 har en annen betydning enn hydrogen, er likeledes nye forbindelser. De kan fremstilles ved reduksjon av de tilsvarende N-nitrosaminer med formel V. Reduksjonen kan gjennomføres ved de for reduksjonen av nitrosoforbindelser til aminer vanlige metoder, fortrinnsvis ved anvendelse av et mildt reduksjonsmiddel, som f.eks. sink. Reduksjonen gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av en vandig syre ved en temperatur under værelsetemperatur, fortrinnsvis mellom ca. 0° og 20°C.

N-nitrosaminene med formel V, hvori minst en av restene R'_2 , R'_3 , R'_4 og R'_5 har en annen betydning enn hydrogen, er likeledes nye forbindelser. De kan fremstilles ved nitrosering av de tilsvarende arylaminoetylpyridinderivater med formel IV. Nitroseringen gjennomføres hensiktsmessig ved behandling av en forbindelse med formel IV med salpetersyring. Salpetersyringen kan hensiktsmessig fremstilles

in situ fra saltsyre og natriumnitrit. Omsetningen gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. en lavere alkanol og fortrinnsvis ved lavere temperatur, dvs. mellom ca. 25°C og ca. 0°C .

Forbindelsene med formel V, hvori minst en av restene R'_2 , R'_3 , R'_4 , og R'_5 har en annen betydning enn hydrogen, er likeledes nye forbindelser. De kan fremstilles ved addisjon av et anilinderivat med formel II til et vinylpyridin med formel III. Forbindelsene med formel II og III er kjente forbindelser eller analoge til kjente forbindelser og er oppnåelige etter i og for seg kjente metoder. Addisjonsreaksjonen gjennomføres hensiktsmessig under vannfrie betingelser i nærvær av syrer, som f.eks. eddiksyre osv., eller i nærvær av natrium. Addisjonsreaksjonen kan gjennomføres i fravær eller i nærvær av oppløsningsmidler; som oppløsningsmidler kommer vannfrie, inerte, organiske oppløsningsmidler i betraktning. Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis ved øket temperatur, f.eks. mellom ca. værelsetemperatur, dvs. ca. 20° og ca. 100°C , selv om høyere eller lavere temperaturer kan anvendes.

En foretrukken gruppe av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er forbindelser med den generelle formel



hvor R_1 betyr hydrogen, metyl, etyl, benzoyl eller fenyl-lavere alkyl,
 R_3 og R_4 hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksy, eller trifluormetyl og
 R_6 hydrogen eller lavere alkyl,

farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av disse forbindelser og hydrater av disse syreaddisjonssalter.

Foretrukne er de forbindelser med formel Ib, hvor R_1 er hydrogen, eller metyl, R_3 og R_4 klor, brom eller metyl, og R_6 hydrogen. Spesielt foretrukne er de forbindelser med formel Ib, hvor R_1 er hydrogen eller metyl, R_3 klor, brom eller metyl og R_4 og R_6 hydrogen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med formel I danner farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter såvel med farmasøytisk aksepterbare organiske som også uorganiske syrer. Egnede organiske syrer er f.eks. maleinsyre, fumarsyre, askorbinsyre, vinsyre, salisylsyre, ravsyre, sitronsyre og lignende. Egnede uorganiske syrer er f.eks. halogenhydrogensyrer, f.eks. saltsyre og bromhydrogensyre; svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og lignende. Syreaddisjonssaltene fremstilles på i og for seg kjent måte av de tilsvarende syrer.

De farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I kan overføres til de tilsvarende hydrater. Disse hydrater kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder, f.eks. ved behandling med vann.

Forbindelsene med formel I, såvel som deres farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter og hydratene av disse syreaddisjonssalter kan formuleres i for den orale eller parenterale administrasjon egnede doseringsformer, idet konvensjonelle inerte farmasøytiske hjelpestoffer kan anvendes. Slike doseringsformer er f.eks. tabletter, suspensjoner, oppløsninger, harde eller myke kapsler, osv. De anvendte farmasøytiske bærere er vanlige for fagmannen, f.eks. vann, gelatin, laktose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske oljer, gummi arabicum, polyalkylen-glykoler, osv. Preparatene kan også inneholde hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-, fuktnings- eller emulgeringsmidler, salter til forandring av det osmotiske trykk eller puffer.

Forbindelsene med formel I, såvel som deres farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter og hydratene av disse syreaddisjonssalter utmerker seg ved analgetisk virkning og er derfor anvendbare som analgetisk middel. Spesielt sterk er den analgetiske virkning av 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-dihydrat.

Den analgetiske virkning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen vises på varmblodige dyr ved hjelp av standardmetoder. F.eks. administreres prøvesubstansen i variable mengder subkutan eller oralt grupper på 7 mus. En ubehandlet gruppe tjener som kontroll. 15 minutter etter injeksjonen av prøvesubstansen administreres 2-fenyl-1,4-benzokinon (2 mg/kg) alle grupper intraperitonealt. 10 minutter etter administrasjon av 2-fenyl-1,4-benzokinonet telles antallt "Writhing"-bevegelser pr. dyr i løpet av en 5 minutters-periode. Den prosentuelle reduksjon av "Writhing"-bevegelserne beregnes i

sammenligning med en behandlet kontrollgruppe. ED_{50} -verdien beregnes ved hjelp av metodikken av Litchfield Jr. og Wilcoxon (J. Pharm. & Exp. Therap., 96, No. 2, Juni 1949).

Forbindelsen 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-dihydrat viser i ovennevnte prøve en ED_{50} -verdi på 37,7 etter oral administrasjon. Forbindelsen viser en LD_{50} -verdi på 220 mg/kg p.o.

Den analgetiske virkning kan også påvises på reaksjonen av musehalen. Mus plasseres i beholdere med utstikkende haler. Beholderne forsynes med ventilasjonshull, såvel som en liten utskjæring for gjennomføring av subkutane injeksjoner. En lyskilde fokuseres ved hjelp av en parabolisk reflektor nøyaktig på halen. Et lukningssystem, for å avbryte lysstrålene og et stoppeur for å måle reaksjonstiden betjenes samtidig med en fotbryter. Varmeintensiteten anpasses elektrisk således at ubehandlede mus reagerer i 4 sekunder. Reaksjonen ytrer seg i et plutselig typisk rykk i halen. Kontrollforsøk gjennomføres i to grupper på hver 5 mus. Etter administrasjon av prøveforbindelsen gjennomføres dobbelte bestemmelser etter 15, 30, 45, 60, 90 og 120 minutter (eller inntil en ny reaksjonstid oppnås). ED_{50} -verdien (mg/kg) defineres som den dose, som forårsaker en 50%ig økning av reaksjonstiden ved maksimal analgetisk effekt.

8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-dihydrat viser en ED_{50} -verdi på 47 (etter oral administrasjon) henh. 24 (etter subkutan administrasjon).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser en virkning som kvalitativt er lik den for propoksyfen (et kjent analgetikum).

De nedenfor refererte forsøksresultater vil vise den forbedrede virkning av forbindelsene som oppnås etter nærværende oppfinnelse overfor tidligere kjente forbindelser.

Administrasjonsvei for drogen: Subkutan eller oralt.

Utførte målinger: Reaksjonstid dobbelt etter 15, 30, 45, 60, 90 og 120 minutter eller inntil toppreaksjonstid er bestemt.

Beregninger: ED₅₀ og 19/20 sikkerhetsgrense beregnes ved anvendelse av 5 mus for hver av 3 eller flere punkter for doseresponskurven, ifølge metoden etter Litchfield og Wilcoxon (J. Pharm. and Exp. Therap. 96:99, 1949).

Resultater uttrykt som: ED₅₀ (i doseområdet).

R E S U L T A T E R

Forbindelser etter nærværende oppfinnelse

<u>Forbindelse</u>	<u>Virkning</u>
7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol	ED ₅₀ 24 (s.c.)
1,3,4,5-tetrahydro-2,7-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid	ED ₅₀ 19 (s.c.)
1,3,4,5-tetrahydro-2,8,9-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-monohydrat	ED ₅₀ 38 (s.c.)
1,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid	ED ₅₀ 30 (s.c.)
8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido-4,3-b]indol	ED ₅₀ 47 (p.o.) ED ₅₀ 24 (s.c.)
8-trifluormetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-hemihydrat	ED ₅₀ 120 (s.c.)

125489

12

ForbindeIseVirkning

1,3,4,5-tetrahydro-2,6-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-hemihydrat

ED₅₀ 23 (s.c.)

R E S U L T A T E RTidligere kjente forbindelserForbindelseVirkning

8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid

ikke virksom

8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(3-pyridyl)ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-metanolat

ikke virksom

2-benzyl-8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-monohydrat

ikke virksom

1,3,4,5-tetrahydro-2,8,9-trimetyl-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid

ikke virksom

1,3,4,5-tetrahydro-2,7,8-trimetyl-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid

ikke virksom

1,3,4,5-tetrahydro-2,7-dimetyl-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyridol[4,3-b]indol-dihydroklorid-metanolat

ED₅₀ 140 (s.c.)

7,8-diklor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(6-metyl-3-pyridyl)-ethyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-metanolat

ED₅₀ 140 (s.c.)

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader.

E K S E M P E L 1

15 g 4-[2-(N-amino-3-klorfenylamino)etyl]pyridin, 80 ml benzen og 17 g 1-metylpiperidon-4 oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Ved 7 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man med hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 1,1 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes under røring 80 ml 6,1-n etanolisk saltsyre i 5 ml-porsjoner. Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen under tilbakeløpsbetingelser 4 timer, avkjøles på værelsetemperatur og helles på 300 g is. 6-n natriumhydroksyd tilsettes inntil på pH 10 og den alkaliske blanding ekstraheres tre ganger med 300 ml eter. Eteroppløsningen vaskes fire ganger med 200 ml eter og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordampning til tørrhet oppnår man etter krystallasjonen fra aceton 9,8 g 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol med smeltepunktet 121 - 122 . UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{isopropanol}}$ 234 må, $\epsilon = 39,400$.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ (molekylvekt 325,83):

C, 70,04; H, 6,19; N, 12,91;

funnet: C, 70,02; H, 6,38; N, 12,95.

Basen (9,0 g) oppløses i etanol. Et lettere  verskudd av etanolisk saltsyre tilsettes, fulgt av flere volum eter. Etter filtreringen og tørkningen oppnår man 9,7 g av hydrokloridet, som smelter ved 260 - 262 .

Saltet omkrystalliseres fra etanol og fuktes derefter i en med vanddamp mett t beholder. Etter tørkningen oppnår man 6,5 g 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol dihydroklorid-monohydrat, som smelter ved 254 - 256 .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (molekylvekt 416,78):

C, 54,75; H, 5,80; N, 10,08;

funnet: C, 54,98; H, 6,07; N, 10,33.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-3-klorfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En blanding av 30 g m-kloranilin, 100 ml metanol, 25 g 4-vinylpyridin og 14 g iseddik oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Etter 8-timers kokning ved tilbakeløpstemperatur avkjøles reaksjonsblandingen og innstilles alkalisk med 3-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blanding underkastes 7 timer dampdestillasjonen. Resten ekstraheres etter avkjøling ved tilsetning av 200 g is tre ganger med 200 ml eter. Eteroppløsningen vaskes fire ganger med 100 ml eter og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordampning av eteren oppnår man 69,1 g 4-[2-(3-klorfenylamino)etyl]pyridin som en lysegul olje.

En oppløsning av 69 g 4-[2-(3-klorfenylamino)etyl]-pyridin, 310 ml 1-n saltsyre og 300 ml etanol tilsettes under røring med en oppløsning av 22 g natriumnitrit i 100 ml vann dråpevis. Temperaturen holdes derved ved isavkj ling mellom 4 og 8 . Etter avsluttet tilsetning røres blandingen 2 timer ved ca. 0  og filtreres derefter og tørkes. Man oppnår 47,4 g 4-[2-(3-klor-N-nitrosofenylamino)etyl]pyridin, som smelter ved 93 - 94 .

I løpet av 90 minutter tilsettes en kraftig rørt blanding av 20 g 4-[2-(3-klor-N-nitrosofenylamino)etyl]pyridin, 80 ml eddiksyre og 20 ml vann med 25 g sinkstøv i små porsjoner. Reaksjonstemperaturen holdes derved ved hjelp av et is-saltbad ved 0 - 5 . Etter avsluttet tilsetning røres blandingen 2 timer ved ca. 0  og derefter 1 time ved 25 - 40 . Etter tilsetning av 200 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann.

De kombinerte filtrater og vaskevæsker tilsettes 300 g is og innstilles sterkt alkalisk med 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blanding ekstraheres tre ganger med 200 ml eter og

eterekstraktet vaskes fem ganger med 100 ml vann. Etter tørkningen over natriumsulfat filtreres eterekstraktet. Etter fordampningen av eteren oppnår man 15,9 g 4-[2-(N-amino-3-klorfenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P E L 2

En oppløsning av 30 g 4-[2-(N-amino-3,4-dimetylfenylamino)etyl]pyridin, 150 ml benzen og 30 g 1-metylpiperidon-4 oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Ved 8 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 1,7 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen konsentreres nå under forminskett trykk i et vannbad. Resten tilsettes under røring med 150 ml 6,8-n etanolisk saltsyre i små porsjoner. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen under tilbakeløpsbetingelser 2 timer, avkjøles på værelsetemperatur og helles på 400 g is. 6-n natriumhydroksyd tilsettes inntil en pH-verdi på 10. Den alkaliske blanding uttrekkes tre ganger med 300 ml eter og eteruttrekket vaskes fem ganger med 100 ml vann. Etter tørkningen over vannfritt natriumsulfat dannes et tungt bunnfall. Dette filtreres fra og fordeles mellom kloroform og vann. Kloroform-fasen skilles fra, vaskes flere ganger med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtreringen og fordampningen av kloroformen krystalliseres resten fra aceton. Man oppnår 3,6 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,8,9-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol, som smelter ved 128 - 129⁰, $\times$ isopropanol_{max} 231 mp. 3,3 g av denne forbindelse oppløses i metanol og tilsettes med et lett overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum etylacetat. Det erholdte bunnfall filtreres og tørkes. Man oppnår 2,7 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,8,9-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol dihydroklorid-monohydrat, som smelter ved 204 - 205⁰.

Analyse:

beregnet for $C_{21}H_{25}N_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (molkylvekt 410,38):

C, 61,46; H, 7,12;

funnet: C, 61,48; H, 7,14.

Den foran over vannfritt natriumsulfat tørkede og filtrerte eteroppløsning konsentreres under forminsket trykk til tørrhet. Man oppnår 15,9 g rått 1,3,4,5-tetrahydro-2,7,8-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol, hvorfra man etter krystallisasjonen fra heksan oppnår 11,5 g av et ved 106 - 114° smeltende produkt. Etter omkrystallisasjonen fra etylacetat oppnår man 7,1 g av et ved 118 - 119° (ukorrigert) smeltende produkt. UV λ_{max} isopropanol 231 m μ .

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (molekylvekt 319,43):

C, 78,96; H, 7,89; N, 13,16;

funnet: C, 78,97; H, 8,15; N, 13,00.

6,9 g av den således erholdte base oppløses i metanol og tilsettes med et lett overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum etylacetat. Det erholdte bunnfall filtreres og tørkes. Man oppnår 7,7 g av hydrokloridet, som smelter ved 252 - 253°. Saltet fuktes i en med vanddamp mettet beholder og tørkes igjen. Man oppnår 7,5 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,7,8-trimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-monohydrat, som smelter ved 246 - 247°.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (molekylvekt 410,38):

C, 61,46; H, 7,12; N, 10,24;

funnet C, 61,66; H, 7,08; N, 10,29.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-3,4-dimetylfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En blanding av 30,3 g 3,4-dimetylanilin, 26,2 g 4-vinylpyridin og 100 ml metanol oppvarmes under røring ved tilbaketilbakeopps-temperatur. Etter 7 timers kokning under tilbaketilbakeopps-betingelser innstilles pH-verdien ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på 10, og blandingen underkastes 7 timer dampdestillasjon.

Resten uttrekkes efter tilsetning av is tre ganger med eter. Eteruttrekket vaskes fire ganger med 200 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtreringen og fordamningen av eteren under forminsket trykk i et vannbad oppnår man 42,5 g 4-[2-(3,4-dimetylfenylamino)etyl]pyridin, som smelter ved 62 - 68°.

En oppløsning av 42,5 g 4-[2-(3,4-dimetylfenylamino)etyl]pyridin, 200 ml etanol og 200 ml 1-n saltysre tilsettes dråpevis i løpet av 1 time under røring med en oppløsning av 14,5 g natriumnitrit i 150 ml vann. Reaksjonstemperaturen holdes derved ved hjelp av et isbad ved ca. 10°. Etter avsluttet tilsetning lar man under røring temperaturen stige til værelsetemperatur. Reaksjonsblandingen står til henstand 12 timer ved værelsetemperatur. Etter filtreringen og tørkningen i luft oppnår man 45,5 g 4-[2-(3,4-dimetyl-N-nitrosofenylamino)etyl]pyridin som lysegult bunnfall med smeltepunkt 71 - 74°.

En kraftig rørt blanding av 45,5 g 4-[2-(3,4-dimetyl-N-nitrosofenylamino)etyl]pyridin, 220 ml eddiksyre og 55 ml vann tilsettes i løpet av 90 minutter 55 g sinkstøv i små porsjoner. Reaksjonstemperaturen holdes derved med et is-salt-bad mellom 0 og 5°. Etter avsluttet tilsetning røres blandingen 2 timer ved 0 - 5° og derefter 1 time ved 40°. Etter tilsetning av 500 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann. De kombinerte filtrater og vaskevæsker innstilles etter tilsetning av 500 g is med hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på 10. Den alkaliske blanding uttrekkes tre ganger med 200 ml eter og eteruttrekket vaskes fire ganger med 100 ml vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår 38,1 g 4-[2-N-amino-3,4-dimetylfenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P L 3

En blanding av 15 g 4-[2-(N-amino-3-metylfenylamino)-etyl]pyridin, 12 g 1-metylpiperidon-4 og 50 ml benzol oppvarmes

under røring ved tilbakeløpstemperatur. Ved 18 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,8 ml vann fra reaksjonsblandingen. Blandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes porsjonsvis under røring 50 ml 6,8-n etanolisk saltsyre. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen 1 time under tilbakeløpsbetingelser, helles på is og innstilles alkalisk med 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blanding uttrekkes med eter og eteruttrekket vaskes med vann. Eteropløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Resten destilleres under forminsket trykk. Man oppnår 11,1 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,7-dimetyl-5[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol, som koker ved 206 - 210 /0,07 mm; $\lambda_{\text{max}}^{\text{isopropanol}}$ 229 - 230 må, ϵ 35,200. 10,2 g av denne forbindelse tilsettes i etanol med et lett  verskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Man oppnår 12,4 g av hydrokloridet, som etter omkrystallisasjonen fra en blanding av metanol og etylacetat, gir 7,1 g av et produkt med smeltepunkt 248 - 250 .

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5 \text{CH}_3\text{OH}$ (molekylvekt 394,35):

C, 62,43; H, 6,90; N, 10,66;

funnet C, 62,39; H, 7,21; N, 11,13.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-3-metylfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En blanding av 30 g m-toluidin, 100 ml metanol, 30 g 4-vinylpyridin og 14 g iseddik oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Etter 7 timer kokning under tilbakeløpsbetingelser avkjøles reaksjonsblanding og innstilles ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på pH 10. Blandingen underkastes 7 timer dampdestillasjonen, avkjøles på værelsetemperatur og uttrekkes fire ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes fire ganger med 100 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtreringen og fordampningen av eteren oppnår man 51,2 g 4-[2-(3-

metylfenylamino)etyl]pyridin som viskös væske.

En oppløsning av 51,2 g 4-[2-(3-metylfenylamino)etyl]-pyridin, 250 ml 1-n saltsyre og 200 ml etanol tilsettes dråpevis under røring og avkjøling (5° , isbad) i løpet av 90 minutter en oppløsning av 18 g natriumnitrit i 180 ml vann. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved hjelp av et isbad ved ca. 10° . Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 90 minutter ved $0 - 5^{\circ}$, derefter står den til henstand 12 timer ved værelsetemperatur og så ekstraheres den tre ganger med 200 ml eter. Eteroppløsningen tørkes over natriumsulfat, filtreres og inndampes til tørrhet. Man oppnår 51,8 g 4-[2-nitroso-3-metylfenyl-amino)etyl]pyridin.

En kald blanding av 52 g 4-[2-(N-nitroso-3-metylfenylamino)-etyl]pyridin, 208 ml iseddik og 52 ml vann tilsettes under røring i løpet av 2 timer med 60 g sinkstøv i små porsjoner. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved ca. 5° ved hjelp av et is-salt-bad. Derefter røres blandingen 1 time ved $3 - 10^{\circ}$ og derefter 90 minutter ved $30 - 38^{\circ}$. Reaksjonsblandingen filtreres etter tilsetning av 600 ml vann. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann. De kombinerte filtrater og vaskevæsker innstilles etter tilsetning av 400 g is ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på mere enn 10. Den alkaliske blanding ekstraheres med eter og eter ekstraktet vaskes med vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes under forminskett trykk. Man oppnår 38,7 g 4-[2-(N-amino-3-metylfenylamino)etyl]pyridin som en viskös væske.

E K S E M P E L 4

En blanding av 10 g 4-[2-(N-amino-4-metoksyfenylamino)-etyl]pyridin, 6,0 g 1-metyl-piperidin-4 og 50 ml benzen oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Ved 6-timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man, ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller, 0,7 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen konsentreres

derefter under forminsket trykk i vannbadet. Resten tilsettes under røring med 60 ml 7-n etanolisk saltsyre i 5-ml-porsjoner. Efter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingens ytterligere en halv time under tilbakeløpsbetingelser og røres og avkjøles derefter og helles på 200 g is. Blandingen innstilles sterkt alkalisk med 6-n natriumhydroksyd og vaskes to ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes fire ganger med 100 ml vann og tørkes  ver vannfritt natriumsulfat. Efter filtreringen og fordampningen av eteren krystalliseres resten fra etylacetat. Man oppnår 3,2 g 1,3,4,5-tetrahydro-8-metoksy-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol, som smelter ved 87 - 88 ; λ_{max} isopropanol 228 må. 3,1 g av denne forbindelse oppløses i 20 ml etanol og tilsettes et lett  verskudd (2,2 mol) 7-n etanolisk saltsyre, fulgt av 3 volum eter. Det erholdte bunnfall filtreres og tørkes; man oppnår 4,3 g 1,3,4,5-tetrahydro-8-metoksy-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol dihydroklorid, som smelter ved 179 - 183 . Efter omkrystallisasjonen fra en blanding av etylacetat og metanol oppnår man 3,4 g av et ved 183 - 184  smeltende produkt.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ (molekylvekt 394,33):

C, 60,91; H, 6,39; N, 10,66;

funnet: C, 60,71; H, 6,57; N, 10,51.

Det som utgangsmaterial anv ndte 4-[2-(N-amino-4-metoksyfenyl-amino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En oppløsning av 50 g p-anisidin, 42 g 4-vinylpyridin, 200 ml metanol og 23 g iseddik oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Efter 11 timers kokning ved tilbakeløpstemperatur konsentreres reaksjonsblandingens under forminsket trykk og ved en temperatur under 60 . Resten fordeles mellom 500 ml eter og 200 ml vann. Den vandige fase underkastes og eterfasen uttrekkes med 500 ml 1-n natriumhydroksyd, vaskes fire ganger med 200 ml vann og tørkes  ver vannfritt natrium-

sulfat. Efter filtreringen og inndampningen av eteropløsningen destilleres resten under sterkt forminsket trykk. Man oppnår 65,0 g 4-[2-(4-metoksyfenylamino)etyl]pyridin, som koker ved 172 - 176°/0,45 mm.

En oppløsning av 73,6 g 4-[2-(4-metoksyfenylamino)etyl]-pyridin i 330 ml 1-n saltsyre og 300 ml etanol tilsettes under røring med en oppløsning av 25 g natriumnitrit i 100 ml vann dråpevis. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved hjelp av et isvannbad ved 5 - 10°. Efter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 90 minutter ved en temperatur på ca. 10° og bringes så langsomt under røring på værelsetemperatur. Det dannede tunge bunnfall filtreres fra og tørkes i luft. Man oppnår 69,7 g 4-[2-(N-nitroso-4-metoksyfenylamino)etyl]pyridin, som smelter ved 72 - 73°.

En kraftig rørt blanding av 69 g 4-[2-(N-nitroso-4-metoksyfenylamino)etyl]pyridin i 280 ml iseddik og 80 ml vann tilsettes i løpet av 90 minutter med 130 g sinkstøv i små porsjoner. I løpet av tilsetningen holdes reaksjonstemperaturen ved 0 - 5° ved hjelp av et is-salt-bad. Efter avsluttet tilsetning røres blandingen 2 timer ved 0 - 5° og derefter 1 time ved 40°. Efter tilsetning av 500 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes fire ganger med 100 ml vann. De kombinerte filtrater og vaskevasker innstilles sterkt alkalisk efter tilsetning av 500 g is med hjelp av 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blandingen uttrekkes tre ganger med 300 ml eter og eteropløsningen vaskes fem ganger med 200 ml vann. Eteropløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og eteren fordampes. Man oppnår 32,1 g 4-[2-(N-amino-4-metoksyfenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P E L 5

En blanding av 10 g 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)-etyl]-pyridin, 6 g 1-metyl-piperidon-4 og 75 ml benzen oppvarmes under røring ved tilbakeløpstemperatur. Ved 18 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,5 ml vann fra reaksjonsblandingen.

Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes under røring 50 ml 5,5-n etanolisk saltsyre i 5-ml porsjoner. Etter avsluttet tilsetning kokes og røres reaksjonsblandingen ytterligere en halv time under tilbake-l psbetingelser, og avkjøles derefter og helles på 200 g is. Blandingen innstilles ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på mere enn 10 og den alkaliske blanding uttrekkes tre ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes tre ganger med 200 ml vann, idet det vanligvis dannes et bunnfall. Man lar blandingen stå 4 timer i et isbad og de uoppløste deler filtreres. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann og tørkes. Man oppnår 4,5 g 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]-indol, som smelter ved 163 - 164 . En liten del herav omkrystalliseres fra en blanding av metylenklorid og eter. Smeltepunktet blir ved 163 - 164 . U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{isopropanol}}$ 234 må.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ (molekylvekt 325,5):

C, 70,03; H, 6,19; N, 12,90;

funnet: C, 70,20; H, 6,14; N, 12,61.

4,2 g av denne forbindelse oppløses og tilsettes med et lett  verskudd (2,2 mol) 5,5-n etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Etter filtrering og tørkning oppnår man 4,7 g av hydrokloridet, som etter omkrystallisasjon fra en blanding av etylacetat og metanol gir 3,4 g av et rent produkt med smeltepunkt 187 - 189 . En prøve av dette saltet fuktes i en med vanddamp mett t beholder og tørkes igjen. Man oppnår 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-dihydrat, som smelter ved 202 - 204  (spaltning).

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (molekylvekt 434,79):

C, 52,48; H, 6,03; N, 9,66;
funnet: C, 52,55; H, 6,13; N, 9,53.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En blanding av 30 g p-kloranilin, 25 g 4-vinylpyridin, 14 g iseddik og 100 ml metanol røres under tilbakeløpsbetingelser. Etter 8 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser destillerer metanolen under forminsket trykk fra reaksjonsblanding, og resten suspenderes i en blanding av 300 ml vann og 100 ml is. Den således erholdte blanding innstilles ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på ca. 11, og den alkaliske blanding trekkes ut tre ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes fem ganger med 100 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordampning av eteren under forminsket trykk, destillerer resten under sterkt forminsket trykk. Man oppnår 39,9 g 4-[2-(4-klorfenylamino)-etyl]pyridin, som koker ved 174 - 185°/0,03 mm; smeltepunkt 76 - 77°.

Analyse:

beregnet for $C_{13}H_{13}ClN_2$ (molekylvekt 232,71):

C, 67,09; H, 5,63; N, 12,04;

funnet C, 66,83; H, 5,79; N, 11,98.

36,25 g av denne forbindelse oppløses i metanol og tilsettes med et lett overskudd (2,2 mol) etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum etylacetat. Det erholdte bunnfall filtreres fra og tørkes. Man oppnår 34,1 g 4-[2-(4-klorfenylamino)etyl]pyridin-dihydroklorid med smeltepunkt 155 - 157°.

Analyse:

beregnet for $C_{13}H_{13}ClN_2 \cdot 2HCl$ (molekylvekt 305,64):

C, 51,08; H, 4,95; N, 9,17;

funnet C, 50,80; H, 4,72; N, 9,05.

En oppløsning av 26,6 g 4-[2-(4-klorfenylamino)etyl]pyridin-

125489

dihydroklorid, 100 ml vann og 100 ml etanol tilsettes under røring en oppløsning av 12,0 g natriumhydrid i 60 ml vann i løpet av en time dråpevis. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen med et isbad ved ca. 10 . Efter avsluttet tilsetning lar man under ytterligere røring temperaturen til reaksjonsblandingen langsomt (3 timer) stige til værelsetemperatur. Efter filtrering og tørkning oppnår man 21,2 g 4-[2-(4-klor-N-nitrosofenylamino)-etyl]pyridin, som smelter ved 118 - 120 .

En oppløsning av 21 g 4-[2-(4-klor-N-nitrosofenylamino)-etyl]-pyridin i 80 ml iseddik og 20 ml vann tilsettes porsjonsvis under røring i løpet av 90 minutter med 25 g sinkstøv. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved hjelp av et is-salt-bad mellom 0 og +5 . Efter avsluttet tilsetning røres blandingen 1 time ved 10  og derefter 1 time ved 40 . Efter tilsetning av 200 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes flere ganger med vann. Filtratene og vaskev skene forenes. Blandingens innstilles alkalisk efter tilsetning av 400 ml is ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blanding uttrekkes tre ganger med 300 ml eter og eteruttrekket vaskes fire ganger med 200 ml vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat og filtreres. Efter fordampning av eteren oppnår man 16,4 g 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P E L 6

En oppløsning av 20 g 4-[2-(N-amino-fenylamino)-etyl]pyridin, 100 ml benzen og 20 g 1-metyl-piperidon-4 oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Ved 16 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 1,5 ml vann fra reaksjonsblandingen. Oppløsningen konsentreres under forminsket trykk på et vannbad til en sirup. Resten tilsettes under røring med 70 ml 6,1-n etanolisk saltsyre i 10-ml porsjoner. Reaksjonsblandingen oppvarmes derefter under tilbakeløpsbetingelser og under røring 30 minutter. Efter avkjølingen helles blandingen på 300 g is og pH-verdien innstilles med 6-n natriumhydroksyd på mere enn 10. Den alkaliske blandingen uttrekkes tre

ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes fire ganger med 100 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og fordampning av eteren destilleres resten under forminsket trykk. Man oppnår 10,1 g 1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3b]indol, som koker ved 199 - 212°/0,25 mm. Destillatet oppløses i metanol og tilsettes med et lett overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum etylacetat. Det dannede bunnfall filtreres og tørkes. Man oppnår 5,8 g 1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid som smelter ved 243 - 244°. Etter omkrystallisasjon av dette saltet fra en blanding av etylacetat og metanol oppnår man et produkt med smeltepunktet 247 - 248°; λ_{max} isopropanol 220 mμ, ϵ 35,400.

Analyse:

beregnet for $C_{19}H_{21}N_3 \cdot 2HCl$ (molekylvekt 364,31):

C, 62,64; H, 6,36; N, 11,54;

funnet: C, 62,67; H, 6,57; N, 11,52.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-fenylamino)-etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En oppløsning av 46,5 g anilin, 60 g 4-vinylpyridin, 250 ml metanol og 30 ml is i oppvarmes 8 timer under tilbakeløpsbetingelser. Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk i et vannbad og resten fordeles mellom 600 ml eter og 200 ml 2%ig natriumkarbonatoppløsning. Den organiske fase skilles, vaskes med 100 ml 2%ig natriumkarbonatoppløsning og derefter tre ganger med 200 ml vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes. Resten destilleres. Man oppnår 62,1 g 4-[2-(fenylamino)etyl]-pyridin, som koker ved 155 - 162°/0,03 mm. En liten del herav krystalliserer fra heksan; smeltepunkt 62 - 64°.

En på 10° (isbad) avkjølt oppløsning av 61 g 4-[2-(fenylamino)-etyl]pyridin, 300 ml 1-n saltsyre og 275 ml etanol tilsettes under røring med en vandig, 22 g natriumnitrit erholdt

oppløsning dråpevis. Efter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 5 timer ved $5 - 10^{\circ}$. Den andre fase krystalliserer ikke efter 12 timers henstand; den vinnes ved tre gangers ekstraksjon med 200 ml eter fra reaksjonsblandingen. Eteruttrekket vaskes fire ganger med 700 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Efter filtrering og inndampning oppnår man 68,1 g 4-[2-(N-nitrosofenylamino)etyl]pyridin som en lysegul olje.

En oppløsning av 68,1 g 4-[2-(N-nitrosofenylamino)etyl]-pyridin, 270 ml eddiksyre og 68 ml vann tilsettes under røring med 75 g sinkstøv i små porsjoner. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved $5 - 10^{\circ}$ ved hjelp av et is-salt-bad. Efter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 1 time ved ca. 0° og derefter 90 minutter ved $35 - 50^{\circ}$. Efter tilsetning av 300 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes tre ganger med 50 ml vann. De forente filtrater og vaskevæsker tilsettes 200 g is og innstilles med hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på 11. Den alkaliske blanding trekkes ut tre ganger med 200 ml eter. Eteroppløsningen vaskes fire ganger med 100 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Efter filtrering og inndampning oppnår man 53,2 g 4-[2-(N-aminofenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P E L 7

En oppløsning av 7,8 g 4-[2-(N-amino-4-metylfenylamino)etyl]-pyridin, 10 g 1-metylpiperidon-4 og 50 ml benzen oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Ved 6 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man med hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,4 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen inndampes under forminsket trykk i et vannbad til tørrhet. Resten tilsettes under røring 50 ml 6,1-n etanolisk saltsyre i små porsjoner. Efter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen ytterligere en halv time under tilbakeløpsbetingelser, derefter avkjøles den og helles på 200 g is. Efter innstilling av pH-verdien på mere enn 10 med hjelp av natriumhydroksyd trekkes den alkaliske blandingen ut tre ganger med 100 ml eter. Eteroppløsningen

vaskes tre ganger med 100 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og inndampning til tørrhet under forminsket trykk oppnår man en rest, som etter krystallisasjon fra heksan gir 4,8 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol med smeltepunktet 111,5 - 113,0°.

Analyse:

beregnet for $C_{20}H_{23}N_3$ (molekylvekt 305,40):

C, 78,65; H, 7,59; N, 13,76;

funnet: C, 78,98; H, 7,25; N, 13,97.

4,4 g av denne forbindelse oppløses i etanol og tilsettes med et lett overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Bunnfallet filtreres og tørkes. Man oppnår 4,7 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid. Etter fuktning av dette saltet i en med vanddamp mettet beholder og efterfølgende tørkning oppnår man 4,6 g av det samme produkt med smeltepunkt 231 - 232°; $\times_{\text{max}}$ isopropanol 223-4 mp, ϵ 30,700.

Analyse:

beregnet for $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl$ (molekylvekt 378,33):

C, 63,49; H, 6,66; N, 11,11;

funnet: C, 63,47; H, 6,80; N, 11,00.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-4-metylfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En blanding av 22 g p-toluidin, 200 ml metanol, 21 g 4-vinylpyridin og 28 g iseddik oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Etter 7 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser innstilles reaksjonsblandingen alkalisk med 6-n natriumhydroksyd og underkastes 7 timer dampdestillasjonen. Resten tilsettes is og uttrekkes tre ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes tre ganger med 200 ml vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og inndampning destilleres resten under forminsket trykk. Man

125489

oppnår 8,0 g 4-[2-(4-metylfenylamino)etyl]pyridin, som koker ved $159 - 161^{\circ}/0,65$ mm.

En på 10° avkjølt blanding av 8 g 4-[2-(4-metyl-fenylamino)-etyl]pyridin, 45 ml 1-n saltsyre og 30 ml etanol tilsettes under røring en vandig, 3,4 g natriumnitrit innholdende oppløsning dråpevis. Derefter røres reaksjonsblandingen 90 minutter ved $5 - 10^{\circ}$ (isbad). Det røres således videre 3 timer ved værelsetemperatur og filtreres derefter. Efter tørkning oppnår man 8,2 g 4-[2-(4-metyl-N-nitrosofenylamino)etyl]-pyridin, som smelter ved $65 - 67^{\circ}$.

En blanding av 8,2 g 4-[2-(4-metyl-N-nitrosofenylamino)-etyl]pyridin, 32 ml iseddik og 8 ml vann tilsettes i løpet av 90 minutter med 14 g sinkstøv i små porsjoner. Temperaturen av reaksjonsblandingen holdes derved ved $5 - 10^{\circ}$. Efter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 2 timer ved $5 - 10^{\circ}$ og derefter 1 time ved $40 - 45^{\circ}$. Reaksjonsblandingen filtreres efter tilsetning av 300 ml vann. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann. De forente filtrater og vaskefæsker innstilles efter tilsetning av 200 g is ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på 10. Den alkaliske blanding ekstraheres tre ganger med 100 ml eter, og eteroppløsningen vaskes tre ganger med 100 ml vann. Efter tørkningen over vannfritt natriumsulfat og efterfølgende filtrering og inndampning til tørrhet under forminsket trykk oppnår man 7,8 g 4-[2-(N-amino-4-metylfenylamino)etyl]pyridin.

E K S E M P E L 8

En oppløsning av 10,2 g 4-[2-(N-amino-4-trifluormetyl-fenylamino)etyl]pyridin, 70 ml benzen og 10 g 1-metyl-piperidon-4 oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Ved 5 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,6 ml vann. Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes 60 ml 7,6-n etanolisk saltsyre. Efter avsluttet tilsetning oppvarmes blandingen 1 time under tilbakeløpsbetingelser og røres, helles på is og innstilles

125489

alkalisk med 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blandingen ekstraheres med eter, og eterekstraktet vaskes med vann.

Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår 3,9 g 8-trifluormetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3b]indol, som smelter ved 166 - 168°. Etter omkrystallisasjon fra etylacetat oppnår man et produkt, som smelter ved 168,5 - 169,5°; λ_{max} isopropanol 232 m μ , ϵ 42,600.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3$ (molekylvekt 359,38):

C, 66,84; H, 5,61; N, 11,69;

funnet: C, 66,56; H, 5,55; N, 11,60.

3,4 g av denne forbindelse oppløses i etanol og tilsettes et overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter; man oppnår 3,7 g 8-trifluormetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-hydroklorid-hemihydrat, som smelter ved 206 - 207°.

Analyse:

beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (molekylvekt 441,32):

C, 54,43; H, 5,25; N, 9,52;

funnet: C, 54,12; H, 4,92; N, 9,28.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-4-trifluormetylfenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

En oppløsning av 16,1 g p-aminobenzotrifluorid, 50 ml metanol, 6 g iseddik og 11 g 4-vinylpyridin oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Etter 18-timers kokning under tilbakeløpsbetingelser konsentreres reaksjonsblandingen under forminsket trykk, og resten fordeles mellom eter og fortynnet natriumbikarbonatoppløsning. Eteroppløsningen skilles og vaskes med vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår 17,5 g 4-[2-(4-trifluormetylfenylamino)etyl]pyridin som smelter ved 62 - 68°. Etter omkrystallisasjonen fra heksan

oppnår man et ved $70 - 71,5^{\circ}$ smeltende produkt.

Analyse:

beregnet for $C_{14}H_{13}F_3N_3$ (molekylvekt 266,26):

C, 63,15; H, 4,92; N, 10,52;

funnet: C, 63,22; H, 4,88; N, 10,56.

En blanding av 12,5 g 4-[2-(4-trifluormetylfenylamino)etyl]pyridin, 50 ml 1-n saltsyre og 50 ml etanol røres ved værelsetemperatur, inntil de faste bestanddeler er fullstendig oppløst. Opp-løsningen avkjøles i et isbad på 5° og tilsettes dråpevis under røring med en oppløsning av 3,5 g natriumnitrit i 40 ml vann i løpet av 90 minutter. Temperaturen holdes derved ved ca. 5° . Etter avsluttet tilsetning røres blandingen 4 timer ved 0° og filtreres derefter og tørkes i luften. Man oppnår 12,4 g 4-[2-(N-nitroso-4-trifluormetylfenylamino)etyl]pyridin som et lysegult fast stoff.

En blanding av 12,4 g 4-[2-(N-nitroso-4-trifluormetylfenyl-amino)etyl]pyridin, 50 ml iseddik og 10 ml vann tilsettes under røring i løpet av 90 minutter med 20 g sinkstøv i små porsjoner. Temperaturen holdes derved mellom 0° og 10° ved hjelp av et isbad. Etter avsluttet tilsetning bringes blandingen i løpet av 4 timer på værelsetemperatur. Etter tilsetning av 100 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes tre ganger med 50 ml 50%ig eddiksyre. De forente filtrater og vaskevæsker tilsettes efter tilsetning av 300 g is med et overskudd av 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blandingen ekstraheres med eter, og eterekstraktet vaskes med vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår 10,2 g 4-[2-(N-amino-4-trifluormetylfenylamino)etyl]pyridin, som smelter ved $86 - 88^{\circ}$.

E K S E M P E L 9

En oppløsning av 20 g 4-[2-(N-amino-2-metylfenylamino)-etyl]pyridin, 100 ml benzen og 13 g 1-metylpiperidon-4 oppvarmes under røring på tilbaketilbakepumpetemperatur. Ved 5 timers

kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 1,7 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes under røring med 80 ml 7,8-n etanolisk saltsyre i små porsjoner. Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 1 time under tilbakeløpsbetingelser, avkjøles på værelsetemperatur og helles på 200 g is. Etter tilsetning av et overskudd av 6-n natriumhydroksyd ekstraheres reaksjonsblandingen med eter. Eterekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Etter rivning av resten med etylacetat oppnår man 5,6 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,6-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido-[4,3-b]indol, som smelter ved 142,5 - 144°. Etter omkrystallisasjonen fra etylacetat oppnår man 4,1 g produkt med smeltepunkt 144 - 145°.

isopropanol 288 mμ, ε 40,800.
max

Analyse:

beregnet for $C_{20}H_{23}N_3$ (molekylvekt 305,40):

C, 78,65; H, 7,59; N, 13,76;

funnet C, 78,40; H, 7,74; N, 13,46.

4,0 g av denne forbindelse oppløses i etanol og tilsettes et overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Det dannede bunnfall filtreres og tørkes. Man oppnår 4,3 g 1,3,4,5-tetrahydro-2,6-dimetyl-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-dihydroklorid-hemihydrat, som smelter ved 183 - 185°.

Analyse:

beregnet for $C_{20}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ (molekylvekt 387,35):

C, 62,01; H, 6,77; N, 10,84;

funnet C, 61,83; H, 7,06; N, 10,60.

Det som utgangsforbindelse anvendte 4-[2-(N-amino-2-metyl-fenylamino)etyl]pyridin kan fremstilles som følger:

125489

En oppløsning av 22 g o-toluidin, 200 ml metanol, 21 g 4-vinylpyridin og 28 g iseddik oppvarmes under røring på tilbaketilbakepistemperatur. Etter 7 timers kokning under tilbaketilbakepistemperatur innstilles reaksjonsblandingen alkalisk med 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blandingen underkastes dampdestillasjonen 7 timer. Resten uttrekkes etter avkjølingen med eter. Eteruttrekket vaskes med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og inndampning oppnår man 28,7 g 4-[2-(2-metylfenylamino)etyl]pyridin.

En oppløsning av 27 g 4-[2-(2-metylfenylamino)etyl]pyridin, 140 ml 1-n saltsyre og 100 ml etanol tilsettes under røring i løpet av 90 minutter en oppløsning av 10 g natriumnitrit i 50 ml vann dråpevis. Temperaturen i løpet av tilsetningen holdes ved ca. 5° ved hjelp av et isbad. Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 2 timer ved 5 - 10°. Etter 12 timers henstand ved værelsetemperatur danner det seg en andre fase, hvilken man ekstraherer med eter. Eterekstraktet vaskes med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtreringen og inndampningen oppnår man 23 g 4-[2-(N-nitroso-2-metylfenylamino)etyl]pyridin som en gul væske.

En kald blanding av 24 g 4-[2-(N-nitroso-2-metylfenylamino)etyl]pyridin, 80 ml iseddik og 24 ml vann tilsettes under røring i løpet av 90 minutter med 30 g sinkstøv i små porsjoner. I løpet av tilsetningen holdes temperaturen ved ca. 5° ved hjelp av et is-salt-bad. Etter avsluttet tilsetning røres blandingen 1 time ved 3 - 10° og derefter 90 minutter ved 35 - 40°. Blandingen filtreres etter tilsetning av 200 ml vann. Filterkaken vaskes fire ganger med 50 ml vann. De forente filtrater og vaskevæsker innstilles etter tilsetning av 300 g is, ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på en pH-verdi på 11. Den alkaliske blanding uttrekkes tre ganger med 200 ml eter, og eteruttrekket vaskes med vann. Eteroppløsningen tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår

20,7 g 4-[2-(N-amino-2-metylfenylamino)etyl]pyridin som en viskøs væske.

E K S E M P E L 10

En blanding av 7,0 g etyl-4-[2-[N-amino(4-pyridyl)-etyl]-amino]benzoat, 50 ml benzen og 4 g 1-metylpiperidon-4 oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Ved 20-timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man ved hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,3 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen konsentreres under forminsket trykk. Resten tilsettes under røring med 30 ml 7,5-n etanolisk saltsyre i 5-ml porsjoner. Etter avsluttet tilsetning røres reaksjonsblandingen 2 timer under tilbakeløpsbetingelser, avkjøles på værelsetemperatur og helles på 300 g is. Blandingen innstilles ved hjelp av fast natriumkarbonat på en pH-verdi på 9 og derefter trekkes den ut tre ganger med 200 ml eter. Eteruttrekket vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Etter krystallisasjon fra etylacetat oppnår man 3,2 g 1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-8-karboksylsyreetylester, som smelter ved 120 - 121,5°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{isopropanol}}$ 249 mμ, ϵ 56,000.

Analyse:

beregnet for $C_{22}H_{25}N_3O_2$ (molekylvekt 363,44):

C, 72,70; H, 6,93; N, 11,56;

funnet: C, 72,42; H, 7,00; N, 11,45.

3,1 g av denne base oppløses i etanol og tilsettes med et overskudd av etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Man oppnår 3,2 g 1,3,4,5-tetrahydro-2-metyl-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-8-karboksylsyre-etylester-dihydroklorid-hemihydrat, som smelter ved 170 - 172°. Etter omkrystallisasjon fra en blanding av etanol og etylacetat blir smeltepunktet ved 170 - 172°.

125489

Analyse:

beregnet for $C_{22}H_{25}N_3 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ (molekylvekt 445,40):

C, 59,33; H, 6,34; N, 9,43;

funnet: C, 59,71; H, 6,48; N, 9,82.

Det som utgangsforbindelse anvendte etyl-4-[2-[N-amino(4-pyridyl)etyl]-amino]benzoat kan fremstilles som følger:

En oppløsning av 21 g 4-vinylpyridin, 200 ml metanol, 33 g etyl-p-aminobenzoat og 28 g iseddik oppvarmes på tilbake-løpstemperatur. Etter 8 timers kokning under tilbakeløps-betingelser avkjøles reaksjonsblandingen og innstilles derefter med vandig natriumbikarbonatoppløsning på en pH-verdi på 8. Blandingen underkastes 5 timer dampdestillasjonen. Den avkjølte rest uttrekkes med eter. Eteruttrekket vaskes med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter filtrering og inndampning destilleres resten under forminsket trykk. Man oppnår 27,2 g etyl-4-[2-(4-pyridyl)etyl-amino]-benzoat, som koker ved $189 - 220^{\circ}/0,03$ mm. Destillatet oppløses i etanol og tilsettes etanolisk saltsyre, fulgt av flere volum eter. Det dannede bunnfall filtreres og tørkes. Man oppnår 27,6 g etyl-4-[2-(4-pyridyl)etyl-amino]-benzoat-hydroklorid, som smelter ved $148 - 150^{\circ}$. Etter omkrystallisasjon fra en blanding av etylacetat og metanol oppnår man 21,2 g av et ved $150 - 151^{\circ}$ smeltende produkt.

Analyse:

beregnet for $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (molekylvekt 343,25):

C, 55,98; H, 5,87; N, 8,16;

funnet: C, 56,18; H, 6,06; N, 8,12.

En, ved hjelp av et isbad, på 5° avkjølt blanding av 10 g etyl-4-[2-(4-pyridyl)etyl-amino]benzoat, 35 ml 1-n saltsyre og 35 ml etanol tilsettes under røring med en oppløsning av 5,5 g natriumnitrit i 50 ml vann dråpevis. Etter avsluttet tilsetning bringes blandingen under røring i løpet av 3

timer fra 6° til 25°. Etter filtrering og lufttørkning av det erholdte bunnfall oppnår man 9,9 g etyl-4-[2-[N-nitroso(4-pyridyl)etyl]amino]benzoat som smelter ved 120 - 122°.

En blanding av 9,9 g etyl-4-[N-nitroso(4-pyridyl)etyl]amino]-benzoat, 40 ml iseddik og 10 ml vann tilsettes under røring i løpet av 90 minutter 15 g sinkstøv. Temperaturen holdes derved ved hjelp av en is-salt-bad ved -2 til +5°. Etter avsluttet tilsetning bringes blandingen under røring i løpet av 3 timer fra 5° til 20° og røres videre deretter 1 time ved 45°. Etter tilsetning av 200 ml vann filtreres blandingen. Filterkaken vaskes flere ganger med vann. De forente filtrater og vaskevæsker tilsettes med is og deretter med et overskudd av 6-n natriumhydroksyd. Den alkaliske blandingen uttrekkes med eter og eteruttrekket vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Man oppnår 7,0 g etyl-4-[2-[-amino(4-pyridyl)etyl]-amino]benzoat som en viskøs olje.

E K S E M P E L 11

En blanding av 4,6 g 2-benzoyl-8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol, 50 ml etanol og 50 ml 6-n natriumhydroksyd oppvarmes under røring på tilbake-løpstemperatur. Etter 6 timers kokning under tilbakeløps-betingelser konsentreres reaksjonsblanding under forminsket trykk på 1/3 av volumet, og resten fordeles mellom vann og eter. Eteropløsningen skilles fra og vaskes med vann.

125489

Efter tørkningen over vannfritt natriumsulfat, filtrering og inndampning oppnår man en rest, som efter rivning med etylacetat, gir 1,8 g 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol. Efter omkrystallisasjon fra etylacetat oppnår man 1,4 g av et ved 152,5 - 153,5° smeltende produkt. $\nearrow_{\text{max}}$ isopropanol 234 - 235 mp, ϵ 36,500.

Analyse:

beregnet for $C_{18}H_{18}ClN_3$ (molekylvekt 311,80):

C, 69,33; H, 5,82; N, 13,48;

funnet: C, 69,39; H, 5,75; N, 13,68.

Denne forbindelse oppløses i etanol og tilsettes med et overskudd av etanolisk saltsyre. Det dannede bunnfall filtreres og omkrystalliseres fra etanol. Man oppnår 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]-indol-dihydroklorid-hemihydrat, som smelter ved 258 - 260°.

Analyse:

beregnet for $C_{18}H_{18}ClN_3 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$ (molekylvekt 393,74):

C, 54,91; H, 5,38; N, 10,67;

funnet: C, 55,04; H, 5,40; N, 10,33.

E K S E M P E L ¹²/₁₄

En blanding av 9,1 g 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)etyl]-pyridin, 150 ml 0,25-n etanolisk saltsyre og 7 g 1-benzoyl-piperidon-4 oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Efter 8 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser avkjøles reaksjonsblandingen og helles på 200 g is. PH-verdien innstilles ved hjelp av 6-n natriumhydroksyd på 11, hvorefter blandingen uttrekkes med eter. Eteruttrekket vaskes med vann og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Efter filtrering og inndampning oppnår man 9,7 g 2-benzoyl-8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol. Efter krystallisasjon fra en blanding av etylacetat og heksan oppnår man 5,6 g av et ved 129 - 131° smeltende produkt.

Analyse:

beregnet for $C_{25}H_{22}ClN_3O$ (molekylvekt 415,90):

C, 72,19; H, 5,33; N, 10,10;

funnet: C, 72,45; H, 5,40; N, 10,13.

Denne forbindelse oppløses i etanol og tilsettes med et overskudd av etanolisk saltsyre. Oppløsningen inndampes under forminsket trykk. Resten krystalliseres fra en blanding av etylacetat og etanol. Man oppnår 2-benzoyl-8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indol-hydroklorid, som smelter ved $237 - 238^{\circ}$. $\lambda_{\text{max}}^{\text{isopropanol}}$ 233 m μ , ϵ 42,000.

Analyse:

beregnet for $C_{25}H_{22}ClN_3O \cdot HCl$ (molekylvekt 452,38:

C, 66,37; H, 5,12; N, 9,29;

funnet: C, 66,02; H, 5,04; N, 9,03.

E K S E M P E L 15

En oppløsning av 12,5 g 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)-etyl]pyridin, 70 ml benzen og 10 g 1-(2-fenetyl)piperidon-4 oppvarmes under røring på tilbakeløpstemperatur. Ved 7 timers kokning under tilbakeløpsbetingelser fjerner man med hjelp av en Dean-Stark-vannutskiller 0,7 ml vann fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen inndampes under forminsket trykk. Resten tilsettes porsjonsvis under røring med 50 ml 7,5-n etanolisk saltsyre. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen under røring ytterligere en halv time under tilbakeløpsbetingelser og helles derefter på is. Etter innstilling av pH-verdien på 11 ved hjelp av 6-n natriumhydroksydoppløsning uttrekkes den alkaliske blanding med eter. Eteruttrekket vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes. Resten oppløses i etanol og tilsettes med et overskudd av etanolisk saltsyre. Etter 24 timers oppbevaring i kulden filtreres det dannede bunnfall og tørkes. Man oppnår 17,5 g 8-klor-1,3,4,5-tetrahydro-2-(2-fenetyl)-5-[2-(4-pyridyl)-etyl]-2H-pyrido[4,3-b]indoldihydroklorid-monohydrat, som

125489

38

smelter ved 185-187°. Etter omkrystalliseringen av saltet fra etanol oppnår man 11,4 g av et ved 187-188° smeltende produkt, $\times$ isopropanol max 228 mμ, ε 41,100.

Analyse:

beregnet for $C_{26}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (molekylvekt 506,9):

C, 61,60; H, 5,97; N, 8,30;

funnet: C, 61,75; H, 6,08; N, 8,44

En liten del av saltet overføres til den frie base og krystalliseres fra heksan, smeltepunkt 97 - 98°.

Analyse:

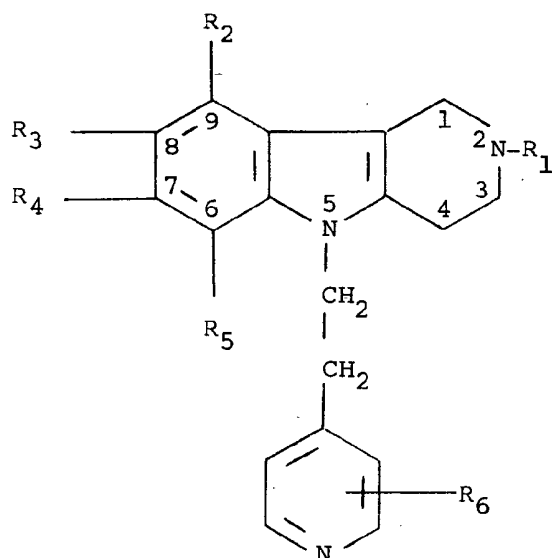
beregnet for $C_{26}H_{26}ClN_3$ (molekylvekt 415,95):

C, 75,07; H, 6,30; N, 10,10;

C, 75,13; H, 6,60; N, 10,37.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av pyridoindol-derivater med analgetisk virkning og med den generelle formel



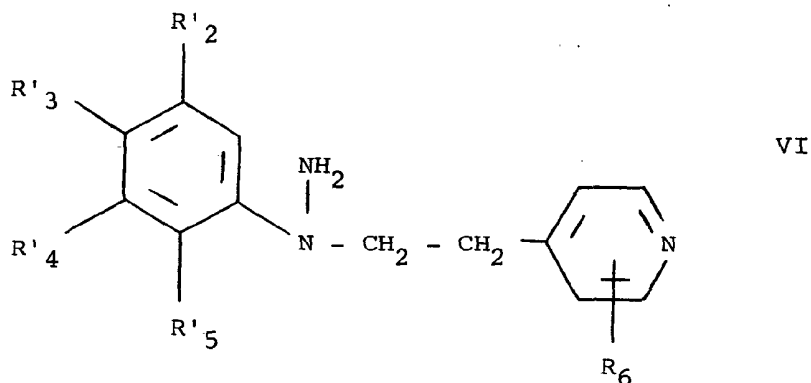
I

hvor R_1 betyr hydrogen, metyl, etyl, benzoyl eller fenyl-lavere alkyl;

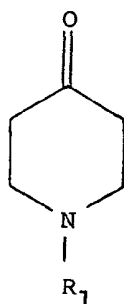
R_2 , R_3 , R_4 og R_5 hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksy, eller trifluormetyl;

R_6 hydrogen eller lavere alkyl,

av farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av disse forbindelser og av hydrater av disse syreaddisjonssalter, karakterisert ved at man kondenserer en forbindelse med den generelle formel



hvor R'_2 , R'_3 , R'_4 og R'_5 betyr hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksy eller trifluormetyl og R_6 har foran angitte betydning, med et piperidon med den generelle formel



hvor R_1 har foran angitte betydning, hvis ønsket omdanner en oppnådd base til et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt og, hvis ønsket, overfører et oppnådd syreaddisjonssalt til det tilsvarende hydrat.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man anvender 4-[2-(N-amino-4-klorfenylamino)etyl]pyridin og 1-metyl-piperidon-4 som utgangsmaterialer.

Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 168.102

Knud O. Møller: "Farmakologi" 6 utg. København 1965, p. 462