



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **179639**

(13) B

(51) Int Cl<sup>6</sup> C 07 D 417/04, 413/04, 417/14

**Styret for det industrielle rettsvern**

|                     |          |                                      |                       |
|---------------------|----------|--------------------------------------|-----------------------|
| (21) Søknadsnr      | 900830   | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer |                       |
| (22) Inng. dag      | 21.02.90 | (85) Videreføringsdag                |                       |
| (24) Løpedag        | 21.02.90 | (30) Prioritet                       | 22.02.89, DK, 825/89  |
| (41) Alm. tilgj.    | 23.08.90 |                                      | 12.05.89, DK, 2315/89 |
| (44) Utlegningsdato | 12.08.96 |                                      |                       |

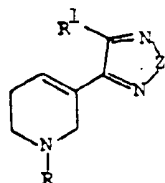
|                 |                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------|
| (71) Søker      | Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, DK |
| (72) Oppfinner  | Per Sauerberg, Valby, DK                          |
|                 | Preben Houlberg Olesen, København, DK             |
| (74) Fullmektig | Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO              |

(54) **Benevnelse**                      **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, substituerte piperidinforbindelser**

(56) **Anførte publikasjoner**    EP A2 259621, EP A2 296721, EP A1 349956

(57) **Sammendrag**

Forbindelse med formel I



(I)

hvor Z er oxygen eller svovel, R er H, C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-4</sub>-cycloalkyl, C<sub>2-4</sub>-alkenyl eller C<sub>2-4</sub>-alkynyl, og R<sup>1</sup> er C<sub>1-15</sub>-alkyl, C<sub>2-15</sub>-alkenyl, C<sub>2-15</sub>-alkynyl, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl, C<sub>4-8</sub>-cykloalkylalkyl, fenoxy, benzyl-oxy, morfolino, C<sub>1-6</sub>-alkyl-substituert piperidino, halogen, amino, C<sub>1-6</sub>-acylamino, C<sub>1-15</sub>-alkylamino, C<sub>1-15</sub>-dialkylamino, C<sub>1-15</sub>-alkoxyamino, S-R<sup>2</sup> eller O-R<sup>2</sup> hvor R<sup>2</sup> er rettkjedet

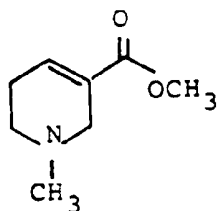
eller forgrenet C<sub>1-15</sub>-alkyl, C<sub>2-15</sub>-alkenyl eller C<sub>2-15</sub>-alkynyl, R<sup>3</sup>-O-R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup>-NH-R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup>-S-R<sup>4</sup>, R<sup>3</sup>-O-R<sup>4</sup>-O-R<sup>5</sup>, hvor R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> uavhengig av hverandre er C<sub>1-15</sub>-alkyl, C<sub>2-15</sub>-alkenyl, C<sub>2-15</sub>-alkynyl, eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre. Forbindelsene kan anvendes som stimuleringsmidler for den kognitive funksjon i forhjernen og hippocampus hos pattedyr, og spesielt ved behandlingen av Alzheimers sykdom, alvorlige smertefulle tilstander og glaukom. Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

På grunn av den generelt forbedrede helsesituasjon i den vestlige verden er aldersrelaterte sykdommer nå mye mer vanlige enn tidligere og vil sannsynligvis bli enda mer vanlige i fremtiden.

Ett av de aldersrelaterte symptomer er en reduksjon i de kognitive funksjoner. Dette symptomet er spesielt uttalt i den patofysiologiske sykdom som er kjent som Alzheimers sykdom. Denne sykdommen er ledsaget av, og også mest sannsynlig forårsaket av, en opptil 90% degenerering av de muskarine, cholinerge neuroner i nucleus basalis som er en del av substantia innominata. Disse neuronene strekker seg frem til prefrontalbarken og hippocampus og har en generelt stimulerende effekt på de kognitive funksjoner i forhjernen samt hippocampus, nemlig læring, assosiasjon, konsolidasjon og gjenkjennelse.

Det er et kjennetegn ved Alzheimers sykdom at selv om de cholinerge neuroner degenererer, eksisterer fortsatt de postsynaptiske, muskarine reseptorer i forhjernen og hippocampus. Muskarine, cholinerge agonister er derfor anvendbare ved behandlingen av Alzheimers sykdom og når det gjelder å forbedre de kognitive funksjoner hos eldre folk.

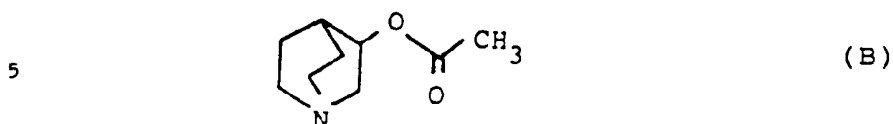
Det er velkjent at arecolin (methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat) er en slik cholinerg agonist (se formel A)



(A)

Arekolin har imidlertid en svært kort biologisk halveringstid og en liten forskjell mellom sentral- og perifer-muskarine effekter. Dessuten er arekolin en ganske toksisk forbindelse. Det er også kjent at 3-acetoxy-kinuklidin er en

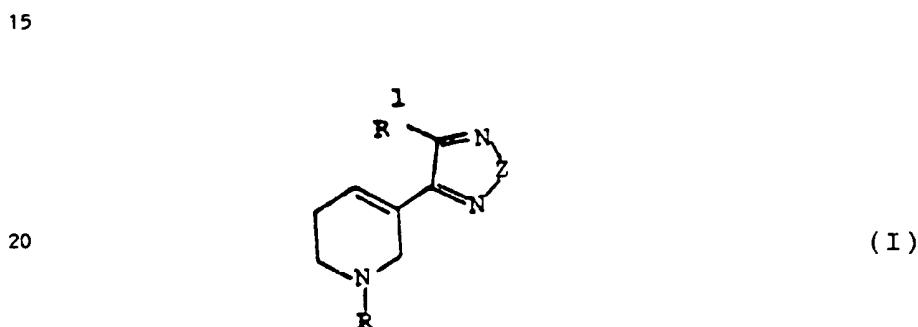
• muskarin agonist (se formel B)



Ulempene ved denne forbindelsen er imidlertid de samme som angitt for arekolin.

10 Det er derfor et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye, muskarine, cholinerge forbindelser med forskjellige strukturer og forskjellige aktivitetsnivåer.

De nye forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, har formel I:



hvor

25 Z er oxygen eller svovel; og  
 R er H eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og  
 R<sup>1</sup> er C<sub>1-15</sub>-alkyl, C<sub>4-8</sub>-cykloalkylalkyl, benzyloxy, halogen, cyklopropylmethoxy, -S-R<sup>2</sup> eller -O-R<sup>2</sup> hvor R<sup>2</sup> er rettkjedet eller forgrenet C<sub>1-9</sub>-alkyl, rettkjedet eller forgrenet C<sub>2-9</sub>-alkenyl, rettkjedet eller forgrenet C<sub>2-9</sub>-alkynyl, eller R<sup>2</sup> kan være -R<sup>3</sup>-O-R<sup>4</sup>, hvor R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> uavhengig av hverandre er C<sub>1-15</sub>-alkyl, eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

35 Eksempler på slike salter omfatter uorganiske og organiske syreaddisjonssalter, slik som hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, acetat, fumarat, maleat, citrat, laktat, tartrat, oxalat eller lignende farmasøytisk akseptable, uorganiske og organiske syreaddisjonssalter.

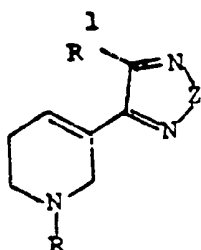
Ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med

formel I ved en analogifremgangsmåte med alkylerings- og reduksjonsomsetninger av de passende pyridinforbindelser. De fremstilte forbindelser kan anvendes i farmasøytiske preparater for anvendelse ved behandling av Alzheimers sykdom.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er også nyttige analgetiske midler og kan derfor anvendes ved behandlingen av alvorlige, smertefulle tilstander.

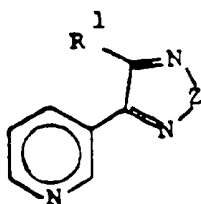
Dessuten er forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, anvendbare ved behandlingen av glaukom.

Ved analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)- eller 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridinforbindelser med den generelle formel I:



(I)

ved at en forbindelse med den generelle formel II



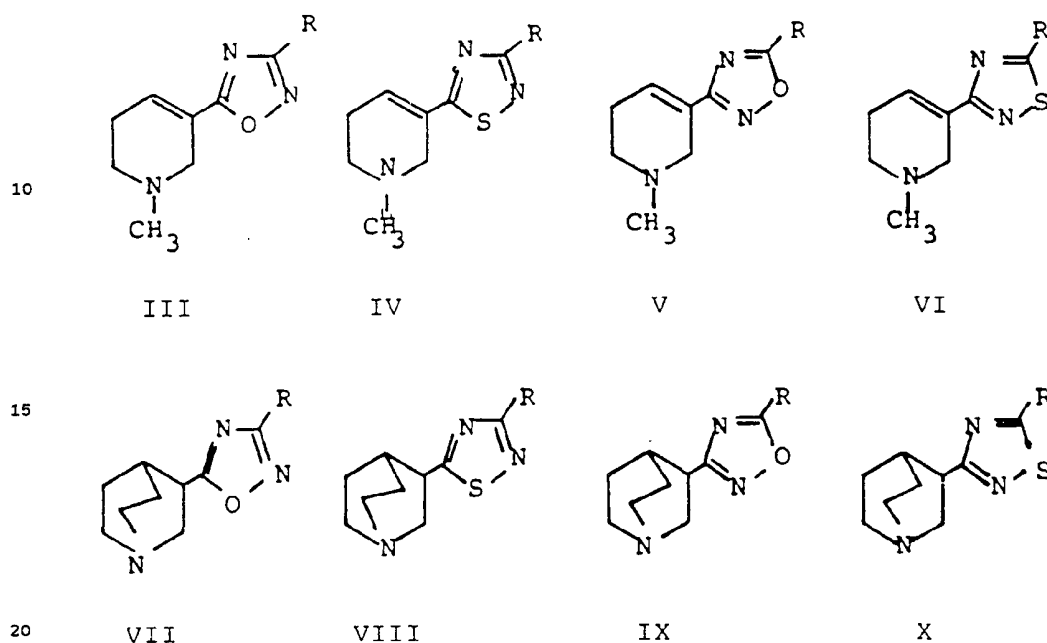
(II)

hvor Z og  $R^1$  har de ovenfor angitte betydninger, alkyleres med et alkylhalogenid, og deretter reduseres den derved dannede forbindelse, hvorefter, om ønsket, den således endelig dannede forbindelse omdannes til et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

Allé de nedenunder viste strukturer er kjent for å ha affinitet for de muskarine reseptorer, men bare 3-alkyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl-forbindelsene (III og VII) og 3-alkyl-

1,2,4-thiadiazol-5-yl-forbindelsene (IV og VIII) er agon-  
 ister. 5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-forbindelsene (V og IX)  
 og 5-alkyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl-forbindelsene (VI og X) er  
 antagonister.

5



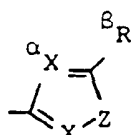
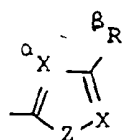
20

(hvor  $R = C_{1-2}$ -alkyl)

25

Et felles trekk for alle de viste heterocykliske for-  
 bindelser med affinitet for muskarine reseptorer er at sub-  
 stituenten (R) alltid er i beta-stillingen i forhold til det  
 cykliske amin:

30



$X = C$  eller  $N$   
 $Z = O$  eller  $S$

35

(XI)

(XII)

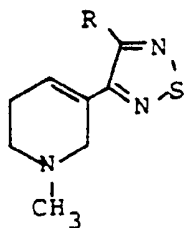
Forskjellen mellom XI og XII er i elektronfordelingen

i den heterocykliske forbindelse. Med andre ord er i XI dobbeltbindingene i en annen stilling i forhold til substituenten enn i XII.

Uten å ønske å være bundet til noen teori eller mekanisme antas det at dette muligens er grunnen til at forbindelsene med den generelle formel XI er muskarine agonister og forbindelsene med den generelle formel XII er muskarine antagonister.

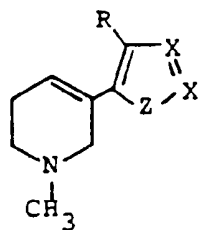
Det er derfor svært overraskende at heterocykliske forbindelser med en substituent i alfa-stillingen til det cykliske amin, slik som med de aktive forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er ekstremt effektive ester-isosteriske forbindelser. Det finnes ingen kjente alfa-substituerte heterocykliske forbindelser som er ester-isosteriske forbindelser.

F.eks. er 3-(3-substituerte-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridiner (XIII) funnet å være svært sterke muskarine agonister med en bedre  $M_1$ -selektivitet enn agonistene med substituenten i beta-stillingen.



(XIII)

Dessuten er ikke alle alfa-substituerte heterocykliske forbindelser ester-isosteriske forbindelser. Det antas at stillingen til dobbeltbindingene i forhold til substituenten (R) er svært viktig. Dersom de elektrostatiske egenskapene er forskjellige fra den som er angitt i den heterocykliske forbindelse med formel XIII, avtar den muskarine agonistaktivitet dramatisk. Forbindelser med den generelle formel XIV er enten antagonister eller inaktive.

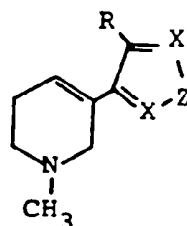


X = C eller N

Z = O eller S

(XIV)

De heterocykliske forbindelsene med den generelle formel XV er derfor både strukturelt og biologisk forskjellige fra de generelle formlene XI, XII og XIV.



X = C eller N

Z = O eller S

(XV)

At forbindelsene XIII passer de muskarine reseptorene bedre enn forbindelsene III - X, gjenspeiles i det faktum at substituenten (R) får være større og mer lipofil uten at det tapes affinitet og agonistaktivitet. Faktisk er det C<sub>4-8</sub>-alkoxy-resten som utviser den beste M<sub>1</sub>-selektivitet.

De farmakologiske egenskapene til forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse (formel I), kan illustreres ved å bestemme deres evne til å hemme den spesifikke binding av <sup>3</sup>H-oxotremorin-M (<sup>3</sup>H-oxo).

<sup>3</sup>H-oxo merker muskarine reseptorer i sentralnervesystemet (med en preferanse for agonistdomener i reseptorene). Tre forskjellige steder merkes med <sup>3</sup>H-oxo. Disse stedene har affinitet på hhv. 1,0, 20 og 3000 nM. Ved å bruke de fore-

liggende forsøksbetingelser bestemmes bare stedene med høy og middels affinitet. Inhibitoreffektene av forbindelser på  $^3\text{H}$ -oxo-binding gjenspeiler affiniteten for muskarine acetylcholinreseptorer.

Alle fremstillinger utføres ved  $0-4^\circ\text{C}$  med mindre annet er angitt. Nyfjernet hjernebark (0,1-1 g) fra Wistar-rotter av hannkjønn (150-250 g) homogeniseres i 5-10 sekunder i 10 ml 20 mM Hepes, pH 7,4, med en "Ultra-Turrax" homogenisator. Homogenisatoren skylles med 10 ml buffer, og den kombinerte suspensjon sentrifugeres i 15 minutter ved  $40.000 \times g$ . Pelleten vaskes tre ganger med buffer. I hvert trinn homogeniseres pelleten som tidligere i  $2 \times 10$  ml buffer og sentrifugeres i 10 minutter ved  $40.000 \times g$ . Slutt-pelleten homogeniseres i 20 mM Hepes, pH 7,4 (100 ml pr. g av opprinnelig vev) og brukes til bindingsanalyse. Aliquoter på 0,5 ml tilsettes 25  $\mu\text{l}$  testopløsning og 25  $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$ -oxotremorin (1,0 nM, sluttkonsentrasjon), blandes og inkuberes i 30 minutter ved  $25^\circ\text{C}$ . Ikke-spesifikk binding bestemmes in triplo ved å bruke arekolin (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , sluttkonsentrasjon) som teststoff. Etter inkubasjon tilsettes prøvene 5 ml iskald buffer og helles direkte over på Whatman GF/C glassfiberfiltere under sug og vaskes øyeblikkelig to ganger med 5 ml iskald buffer. Mengden av radioaktivitet på filterne bestemmes ved hjelp av vanlig væskescintillasjonstelling. Spesifikk binding er total binding minus ikke-spesifikk binding. Teststoffer oppløses i 10 ml vann (om nødvendig oppvarmet på et dampbad i mindre enn 5 minutter) ved en konsentrasjon på 2,2 mg/ml. 25-75% inhibering av spesifikk binding må oppnås før beregning av  $\text{IC}_{50}$ .

Testverdien vil bli angitt som  $\text{IC}_{50}$  (konsentrasjonen (ng/ml) av teststoffet som hemmer den spesifikke binding av  $^3\text{H}$ -oxo med 50%).

$$\text{IC}_{50} = (\text{konsentrasjon av anvendt teststoff}) \times \frac{1}{\left[ \frac{C_0}{C_x} - 1 \right]} \text{ ng/ml}$$

hvor  $C_0$  er spesifikk binding i kontrollanalyser og  $C_x$  er den spesifikke binding i testanalysen. (Beregningene forutsetter normal massevirkningskinetikk).

Testresultatene som ble oppnådd ved å teste noen forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, vil fremgå av den følgende tabell 1.

Tabell 1

10

In vitro hemming  
av oxo-binding  
(ng/ml)

Forbindelse nr.

15

1 1,5  
2 0,4  
3 0,2  
4 0,5  
5 3,5

20

6 1,9  
7 1,7  
8 1,9  
9 3,6  
10 2,3

25

11 0,9  
12 0,3  
13 0,3  
14 0,4  
15 0,6

30

16 3,3  
17 19,0  
18 3,6  
19 92

35

20 5,9  
21 2,4  
22 0,4  
23 0,3  
24 0,4  
25 12

179639

9

Tabell 1 (forts.)

|    |    |     |
|----|----|-----|
|    | 26 | 0,4 |
|    | 27 | 0,8 |
| 5  | 28 | 1,3 |
|    | 29 | 0,6 |
|    | 30 | 0,4 |
|    | 31 | 0,7 |
|    | 32 | 1,4 |
| 10 | 33 | 1,0 |
|    | 34 | 1,0 |
|    | 35 | 0,6 |
|    | 36 | 0,3 |
|    | 37 | 6,3 |
| 15 | 38 | 7,4 |
|    | 39 | 4,1 |
|    | 40 | 3,7 |
|    | 41 | 1,3 |
|    | 42 | 7,0 |
| 20 | 43 | 4,0 |
|    | 44 | 14  |
|    | 45 | 115 |
|    | 46 | 18  |
|    | 47 | 0,3 |
| 25 | 48 | 0,6 |
|    | 49 | 0,7 |
|    | 50 | 300 |
|    | 51 | 300 |
|    | 52 | 65  |
| 30 | 53 | 1,2 |
|    | 54 | 20  |
|    | 55 | 8   |
|    | 56 | 2,1 |
|    | 57 | -   |
| 35 | 58 | 50  |
|    | 59 | -   |
|    | 60 | 164 |
|    | 61 | 50  |
|    | 62 | 32  |

Tabell 1 (forts.)

|   |    |     |
|---|----|-----|
|   | 63 | 25  |
|   | 64 | 58  |
| 5 | 65 | 0,6 |
|   | 66 | 1,8 |
|   | 67 | 1,6 |

10

Ettersom kjernen i foreliggende oppfinnelse ligger i tilveiebringelse av muskarine agonister med sterk affinitet for  $M_1$ -undertype av muskarine reseptorer, viser forsøksdataene i tabell 2 forbindelsenes evne til å fortrenge  $^3H$ -pirenzepin (Pz) fra rotte-hjernehomogenat. Denne testen er innenfor dette felt en godt akseptert modell for å måle kjemiske forbindelsers affinitet til sentrale muskarine  $M_1$ -reseptorer. På grunnlag av tabellen kan det konkluderes med at forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har en signifikant sterkere affinitet til sentrale muskarine  $M_1$ -reseptorer sammenlignet med et representativt utvalg av forbindelsene ifølge EP 259621, EP 296721 og EP 349956.

Når det gjelder EP 296721, har søkeren kun valgt ut de forbindelsene som har tre heteroatomer i den heterosykliske gruppe, ettersom dette også gjelder for forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse. Det ses imidlertid ved sammenligning av de øvrige  $^3H$ -Pz-verdier i EP 296721 med  $^3H$ -Pz-verdiene for forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse at de sistnevnte generelt sett oppviser sterkere affinitet for muskarine  $M_1$ -reseptorer.

30

35

Tabell 2

Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen:

|    | Forbindelse | <sup>3</sup> H-Pz, IC <sub>50</sub> (nM) |
|----|-------------|------------------------------------------|
| 5  | 2           | 68                                       |
|    | 3           | 15                                       |
|    | 4           | 4,9                                      |
|    | 5           | 15                                       |
|    | 7           | 12                                       |
|    | 8           | 3,3                                      |
|    | 9           | 5,0                                      |
|    | 10          | 9,0                                      |
| 10 | 11          | 6,0                                      |
|    | 12          | 14                                       |
|    | 13          | 10                                       |
|    | 14          | 5,0                                      |
|    | 15          | 20                                       |
|    | 18          | 8,0                                      |
|    | 21          | 11                                       |
|    | 22          | 8,3                                      |
| 15 | 23          | 6,7                                      |
|    | 24          | 18                                       |
|    | 25          | 40                                       |
|    | 26          | 5,7                                      |
|    | 27          | 3,7                                      |
|    | 28          | 7,1                                      |
|    | 29          | 8,7                                      |
|    | 31          | 6,6                                      |
| 20 | 32          | 10                                       |
|    | 33          | 15                                       |
|    | 34          | 13                                       |
|    | 35          | 8,9                                      |
|    | 37          | 7,0                                      |
|    | 39          | 61                                       |
|    | 40          | 48                                       |
|    | 41          | 41                                       |
| 25 | 47          | 4,0                                      |
|    | 48          | 1,55                                     |
|    | 49          | 43                                       |
|    | 56          | 44                                       |
|    | 58          | 73                                       |
|    | 60          | 56                                       |
|    | 62          | 63                                       |
|    | 64          | 49                                       |
| 30 | 65          | 18                                       |
|    | 66          | 2,4                                      |
|    | 67          | 7,0                                      |
|    |             |                                          |
| 35 |             |                                          |
|    |             |                                          |
|    |             |                                          |
|    |             |                                          |

Forbindelser ifølge EP 259621:

|    | <u>Eksempel nr.</u> | <u><math>^3\text{H-Pz}</math>, IC<sub>50</sub>(nM)</u> |
|----|---------------------|--------------------------------------------------------|
| 5  | 1                   | 334                                                    |
|    | 2                   | 256                                                    |
|    | 5                   | 599                                                    |
|    | 9                   | 94                                                     |
|    | 10                  | 113                                                    |
|    | 12                  | > 1000                                                 |
| 10 | 14                  | 865                                                    |
|    | 15                  | 505                                                    |
|    | 17                  | 111                                                    |
|    | 19a                 | 342                                                    |
|    | 19b                 | 253                                                    |
|    | 19c                 | 242                                                    |
| 15 | 19e                 | 445                                                    |
|    | 20                  | 336                                                    |
|    | 21                  | 206                                                    |
|    | 24                  | 629                                                    |
|    | 25                  | 449                                                    |
|    | 26a                 | 300                                                    |
|    | 26b                 | 188                                                    |
| 20 | 26c                 | 86                                                     |
|    | 32                  | 425                                                    |
|    | 34                  | 232                                                    |
|    | 35                  | 262                                                    |
|    | 36                  | 279                                                    |
|    | 38                  | 882                                                    |
| 25 |                     |                                                        |

Forbindelser ifølge EP 296721:

|    | <u>Forbindelse</u> | <u><math>^3\text{H-Pz}</math>, IC<sub>50</sub>(nM)</u> |
|----|--------------------|--------------------------------------------------------|
| 30 | 59                 | 610                                                    |
|    | 60                 | 4900                                                   |
|    | 63                 | 160                                                    |
|    | 64                 | 2400                                                   |
| 35 | 67                 | 2000                                                   |
|    | 70                 | 55                                                     |
|    | 72                 | 790                                                    |

Forbindelser ifølge EP 349956:

|   |                     |                                                                           |
|---|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 5 | <u>Eksempel nr.</u> | <u><math>^3\text{H-Pz}</math>, <math>\text{IC}_{50}(\text{nM})</math></u> |
|   | 1                   | 360                                                                       |
|   | 2                   | >1000                                                                     |
|   | 3                   | >1000                                                                     |

10

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinn-  
else kan, sammen med et vanlig adjuvans, bæremiddel eller  
fortynningsmiddel, og om ønsket i form av et farmasøytisk  
akseptabelt syreaddisjonssalt derav, plasseres i form av  
farmasøytiske preparater og enhetsdoser derav, og kan i slik  
form anvendes som faste stoffer, slik som tabletter eller  
fylte kapsler, eller væsker, slik som oppløsninger, suspen-  
sjoner, emulsjoner, eliksirer eller kapsler fylt med slike,  
alle for oral anvendelse, i form av suppositorier for rektal  
administrering, eller i form av sterile, injiserbare oppløs-  
ninger for parenteral (inkludert subkutan) anvendelse. Slike  
farmasøytiske preparater og enhetsdoseformer derav kan om-  
fatte vanlige bestanddeler i vanlige mengder, med eller uten  
ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slike  
enhetsdoseformer kan inneholde hvilken som helst egnet  
effektiv muskarin, cholinerg agonistmengde av den aktive be-  
standdel som står i et rimelig forhold til det påtenkte dag-  
lige doseringsområde som skal anvendes. Tabletter som inne-  
holder 10 mg av den aktive bestanddel eller, mer generelt,  
1-100 mg, pr. tablett, er følgelig egnede representative  
enhetsdoseformer.

35

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, kan så-  
ledes anvendes til fremstillingen av farmasøytiske prepar-

ater, f.eks. for oral og parenteral administrering til pattedyr, inkludert mennesker, i overensstemmelse med vanlige metoder innen galenisk farmasi.

Vanlige eksipienser er slike farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske bærestoffer som er egnet for parenteral eller enteral applikasjon, og som ikke på skadelig måte reagerer med de aktive forbindelser.

Eksempler på slike bærere er vann, saltoppløsninger, alkoholer, polyethylenglycoler, polyhydroxyethoxylert ricinusolje, gelatin, laktose, amylase, magnesiumstearat, talkum, kiselsyre, fettsyremonoglycerider og -diglycerider, pentaerythritol-fettsyreestere, hydroxymethylcellulose og polyvinylpyrrolidon.

De farmasøytiske preparater kan steriliseres og om ønsket blandes med hjelpemidler, emulgeringsmidler, salt for påvirkning av osmotisk trykk, buffere og/eller fargestoffer og lignende, som ikke på skadelig måte reagerer med de aktive forbindelser.

For parenteral applikasjon er injiserbare oppløsninger eller suspensjoner særlig egnet, fortrinnsvis vandige oppløsninger med den aktive forbindelse oppløst i polyhydroxylert ricinusolje.

Ampuller er passende enhetsdoseformer.

Tabletter, dragéer eller kapsler med talkum og/eller en carbohydratbærer eller bindemiddel eller lignende, idet bæreren fortrinnsvis er laktose og/eller maisstivelse og/eller potetstivelse, er særlig egnet for oral applikasjon. En sirup, eliksir eller lignende kan anvendes i tilfeller hvor det kan brukes en søtet bærer.

Generelt dispenseres forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, i enhetsform omfattende 1-100 mg i en farmasøytisk akseptabel bærer pr. enhetsdose.

Doseringen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er 1-100 mg/dag, fortrinnsvis 10-70 mg/dag, når de administreres til pasienter, f.eks. mennesker, som et legemiddel.

En typisk tablett som kan fremstilles ved hjelp av vanlige tableletteringsteknikker, inneholder:

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Aktiv forbindelse | 5,0 mg          |
| Laktosum          | 67,8 mg Ph.Eur. |
| "Avicel"          | 31,5 mg         |
| "Amberlite"       | 1,0 mg          |
| Magnesii stearas  | 0,25 mg Ph.Eur. |

På grunn av den høye muskarine, cholinerge reseptor-agonistaktivitet er forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, svært nyttige ved behandlingen av symptomer som er relatert til en reduksjon i de kognitive funksjoner i hjernen hos pattedyr når de administreres i en mengde som er effektiv for stimulering av de kognitive funksjoner i for-

hjernen og hippocampus. Den viktige stimuleringsaktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, omfatter både virkning mot den patofysiologiske sykdom, Alzheimers sykdom, samt mot normal degenerering av hjernefunksjon.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, kan følgende administreres til et individ, f.eks. en levende dyrekropp, inkludert et menneske, som trenger stimulering av de kognitive funksjoner i forhjernen og hippocampus, og om ønsket i form av et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-salt derav (slik som hydrobromid, hydroklorid eller sulfat, i alle tilfeller fremstilt på den vanlige eller konvensjonelle måte, f.eks. inndamping til tørrhet av den frie base i oppløsning sammen med syren), vanligvis side om side med, samtidig med eller sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner, spesielt og fortrinnsvis i form av et farmasøytisk preparat derav, ad oral, rektal eller parenteral (inkludert subkutan) vei, i en effektiv forhjerne- eller hippocampus-stimulerende mengde, og i alle tilfeller i en mengde som effektivt forbedrer den kognitive funksjon hos pattedyr på grunn av den muskarine, cholinerge reseptor-agonistaktivitet.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er også nyttige analgetiske midler og derfor anvendbare ved behandlingen av alvorlige smertefulle tilstander.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er dessuten anvendbare ved behandlingen av glaukom.

Egnede doseområder er 1-100 mg daglig, 10-100 mg daglig og spesielt 30-70 mg daglig, som vanlig avhengig av den nøyaktige administreringsmåte, formen som de administreres i, indikasjonen som administreringen er rettet mot, det involverte individ og kroppsvekten til det involverte individ, og preferansen og erfaringen til behandlende lege eller veterinær.

Analogifremgangsmåten for fremstilling av de aktive forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen, er illustrert nærmere i de følgende eksempler.

#### Eksempel 1

##### A. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 2,4 ml (30 mmol) svovelmonoklorid i 5 ml N,N-dimethylformamid ble det sakte tilsatt 1,70 g (10 mmol) alfa-amino-alfa(3-pyridyl)acetonitril (Archive der Pharmazie, 289 (4) (1956)). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. 20 ml vann ble tilsatt og vannfasen ekstrahert med ether og etherfasen kastet. En 50% kaliumhydroxydoppløsning ble tilsatt til vannfasen inntil pH > 9. Vannfasen ble ekstrahert flere ganger med ether og etherfasene tørket og inndampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/metylenklorid (1:1)). Tittelforbindelsen ble samlet opp i 45% utbytte (880 mg). M<sup>+</sup>: 197.

##### B. 3-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 460 mg (20 mmol) natrium i 10 ml methanol ble det tilsatt 750 mg (3,8 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert

med metylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen som utkrystalliserte med petrolether i et 630 mg (86%) utbytte.

5 C. 3-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methyl-pyridin-  
ium-jodid

En blanding av 0,37 ml (6 mmol) metyljodid og 500 mg (2,5 mmol) 3-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering. Utbytte: 1,0 g (100%).

D. 1,2,5,6-tetrahydro-3-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-  
yl)-1-methylpyridin-oxalat

15 460 mg (12 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,0 g (3 mmol) 3-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton. Utbytte: 390 mg. (Sm.p. 150°C, M<sup>+</sup>: 211, forbindelse 1).

25 Eksempel 2

A. 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 440 mg (17 mmol) natrium i 10 ml ethanol ble det tilsatt 540 mg (3,3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 40°C i 10 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 520 mg (76%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methyl-pyridinium-jodid

En blanding av 0,3 ml (5 mmol) metyljodid og 520 mg (2,5 mmol) 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,72 g (83%).

C. 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

300 mg (8 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,72 g (2 mmol) 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton og rekrystallisert fra methanol, hvorved man fikk 190 mg (sm.p. 137°C, M<sup>+</sup>: 225, forbindelse 2).

Eksempel 3

A. 3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 440 mg (17 mmol) natrium i 10 ml 1-propanol ble det tilsatt 650 mg (3,3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 700 mg (96%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,37 ml (6 mmol) metyljodid og 700 mg (3,1 mmol) 3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i

10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,98 g (88%).

5 C. 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin-oxalat

380 mg (10 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 980 mg (2,7 mmol) 3-(4-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og  
10 reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble ut-  
15 krystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 440 mg. (Sm.p. 148°C, M<sup>+</sup>: 239, forbindelse 3).

Eksempel 4

20 A. 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 290 mg (12,5 mmol) natrium i 10 ml n-butanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte, organiske  
25 faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 580 mg (100%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

30 En blanding av 0,3 ml (5 mmol) metyljodid og 580 mg (2,5 mmol) 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,60 g (64%).  
35

C. 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

240 mg (6,4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,60 g (1,6 mmol) 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 280 mg. (Sm.p. 158°C, M<sup>+</sup>: 253, forbindelse 4).

Eksempel 5

A. 3-(4-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 290 mg (12,5 mmol) natrium i 10 ml isopropanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 540 mg (98%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,3 ml (5 mmol) metyljodid og 540 mg (2,4 mmol) 3-(4-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,68 g (77%).

C. 1,2,5,6-tetrahydro-3-(4-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridin-oxalat

280 mg (7,2 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 650 mg (1,8 mmol) 3-(4-isopropoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol,

og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, eluerings-  
5 middel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 280 mg. (Sm.p. 164°C, M<sup>+</sup>: 239, forbindelse 5).

#### Eksempel 6

##### A. 3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 230 mg (10 mmol) natrium i 20 ml 1-pentanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-  
1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C  
i 3 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og  
15 ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk den ønskede forbindelse.

##### B. 3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,3 ml (5 mmol) metyljodid og 620 mg (2,5 mmol) 3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i  
5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer.  
Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet  
25 opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,81 g (84%).

##### C. 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin-oxalat

300 mg (8 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
30 oppløsning av 0,81 g (2 mmol) 3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ether. De  
tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved  
35 kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som

oxalatsaltet fra aceton og rekrystallisert fra methanol, hvorved man fikk 220 mg. (Sm.p. 150°C, M<sup>+</sup>: 267, forbindelse 6).

5 Eksempel 7

A. 3-(4-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 230 mg (10 mmol) natrium i 10 ml isobutanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 3 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med methylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk den ønskede forbindelse.

15 B. 3-(4-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,6 ml (10 mmol) metyljodid og 588 mg (2,5 mmol) 3-(4-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,88 g (87%).

C. 1,2,5,6-tetrahydro-3-(4-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridin-oxalat

25 160 mg (4,3 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,82 g (2,2 mmol) 3-(4-isobutoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 400 mg. (Sm.p. 135°C, M<sup>+</sup>: 253, forbindelse 7).

35

Eksempel 8A. 3-(4-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 230 mg (10 mmol) natrium i 20 ml isopentanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk den ønskede forbindelse.

B. 3-(4-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (10 mmol) metyljodid og 622 mg (2,5 mmol) 3-(4-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,78 g (81%).

C. 1,2,5,6-tetrahydro-3-(4-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 780 mg (2 mmol) 3-(4-isopentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble krystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 350 mg. (Sm.p. 152°C, M<sup>+</sup>: 267, forbindelse 8).

Eksempel 9A. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 230 mg (10 mmol) natrium i 15 ml 1-hexanol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 2

timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk den ønskede forbindelse.

5 B. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) methyljodid og 658 mg (2,5 mmol) 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 10 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,81 g (80%).

C. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

15 230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 810 mg (2 mmol) 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble 20 inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble krystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 350 mg. (Sm.p. 148°C, M<sup>+</sup>: 281, forbindelse 9).

25

Eksempel 10

A. 3-(4-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) natrium i 15 ml benzylalkohol ble det tilsatt 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-30 klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk den ønskede forbindelse. 35

B. 3-(4-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 673 mg (2,5 mmol) 3-(4-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,75 g (73%).

C. 3-(4-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 750 mg (1,8 mmol) 3-(4-benzyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 340 mg. (Sm.p. 149°C, M<sup>+</sup>: 287, forbindelse 10).

Eksempel 11

A. 3-(4-(3-butenyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 540 mg (7,5 mmol) 3-buten-1-ol og 180 mg (7,5 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble tilsatt til en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 650 mg av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 583 mg (2,5 mmol) 3-(4-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 890 mg (96%).

C. 3-(4-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

210 mg (5,5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,03 g (2,8 mmol) 3-(4-(3-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 380 mg. (Sm.p. 141°C, M<sup>+</sup>: 251, forbindelse 11).

Eksempel 12

A. 3-(4-(2-butynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 530 mg (7,5 mmol) 2-butyne-1-ol og 180 mg (7,5 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-butynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 578 mg (2,5 mmol) 3-(4-(2-butynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-

yl)-pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,88 g (95%).

5 C. 3-(4-(2-butynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

180 mg (4,7 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,88 g (2,35 mmol) 3-(4-(2-butynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9%  
10 ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrys-  
15 tallisert som oxalatsaltet fra aceton og rekrystallisert i methanol, hvorved man fikk 140 mg. (Sm.p. 158°C, M<sup>+</sup>: 249, forbindelse 12).

Eksempel 13

20 A. 3-(4-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 420 mg (7,5 mmol) propargylalkohol og 180 mg (7,5 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydro-  
25 furan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 530 mg (98%) av tittelforbindelsen.

30 B. 3-(4-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,45 ml (7,2 mmol) methyljodid og 430 mg (2,4 mmol) 3-(4-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i  
35 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,58 g (67%).

C. 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(4-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
5 oppløsning av 0,68 g (1,9 mmol) 3-(4-propargyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og  
10 resten rensert ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 200 mg. (Sm.p. 155°C, M<sup>+</sup>: 235, forbindelse 13).

15 Eksempel 14

A. 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 360 mg (5 mmol) cyclopropylcarbinol og 110 mg (5 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) 3-  
20 (4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 400 mg  
25 (69%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,25 ml (4 mmol) metyljodid og 400 mg (1,7 mmol) 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
30 pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 36 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,41 g (65%).

C. 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

170 mg (4,4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 410 mg (1,1 mmol) 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 130 mg. (Sm.p. 153°C, M<sup>+</sup>: 251, forbindelse 14).

Eksempel 15

A. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En oppløsning av 1,98 g (10 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin og 4,25 g (30 mmol) methyljodid i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 16 timer. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 3,40 g (100%) av tittelforbindelsen.

B. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

Til en suspensjon av 330 mg (8,6 mmol) natriumborhydrid i 20 ml ethanol ble det tilsatt 1,46 g (4,3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ethylacetat. Etter tørking ble ethylacetatfasen inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Utbytte: 880 mg (95%). Utkrystallisering med oxalsyre fra aceton ga tittelforbindelsen. (Sm.p. 124°C, M<sup>+</sup>: 215 og 217, forbindelse 16).

C. 1,2,5,6-tetrahydro-3-(4-methoxyethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridin-oxalat

Til en oppløsning av 120 mg (5 mmol) natrium i 10 ml 2-methoxyethanol ble det tilsatt 310 mg (1 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 18 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet. Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 270 mg. (Sm.p. 152,1°C, M<sup>+</sup>: 253, forbindelse 15).

D. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-hydroklorid

Til en oppløsning av 670 mg (3,1 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml 1,2-diklorethan ble det tilsatt en oppløsning av 440 mg (3,1 mmol) 1-klormethyl-klorformiat i 1,2-diklorethan ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 40°C i 2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i methanol og oppvarmet under koking med tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling til værelsetemperatur ble utfellingen samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 320 mg (41%). (Sm.p. 224°C, M<sup>+</sup>: 201 og 203, forbindelse 17).

E. 3-(4-butoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-oxalat

Til en oppløsning av 150 mg (6,5 mmol) natrium i 15 ml 1-butanol ble det tilsatt 240 mg (1 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-hydroklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. Ethylacetatfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk 200 mg av en olje. Utkrystallisering som oxalatsaltet fra aceton ga tittelforbindelsen. Utbytte: 170 mg (52%). (Sm.p. 173-174°C, M<sup>+</sup>: 239, forbindelse 18).

Eksempel 16A. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethylpyridinium-jodid

En oppløsning av 1,13 g (5,7 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin og 22,65 g (17 mmol) ethyljodid i 15 ml aceton ble omrørt ved 40°C i 16 timer. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk tittelforbindelsen. Utbytte: 510 mg (26%).

B. 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-oxalat

Til en suspensjon av 170 mg (4,5 mmol) natriumborhydrid i 10 ml ethanol ble det tilsatt 510 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethylpyridinium-jodid ved 0°C. Blandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ethylacetat. Etter tørking ble ethylacetatfasen inndampet og resten rensset ved hjelp av kolonnekromatografi (elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Utkrystallisering med oxalsyre fra aceton ga tittelforbindelsen i et utbytte på 70 mg. (Sm.p. 143°C, M<sup>+</sup>: 229 og 231, forbindelse 19).

Eksempel 17A. 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethylpyridinium-jodid

En oppløsning av 0,90 g (4,3 mmol) 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin og 2,03 g (13 mmol) ethyljodid i 4 ml aceton ble omrørt ved 40°C i 16 timer. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk tittelforbindelsen i et utbytte på 1,34 g (86%).

B. 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-oxalat

Til en suspensjon av 410 mg (10,8 mmol) natriumborhydrid i 10 ml ethanol ble det tilsatt 1,32 g (3,6 mmol) 3-(4-ethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-ethylpyridinium-jodid ved 0°C. Blandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C. Vann ble til-

satt og blandingen ekstrahert med ethylacetat. Etter tørking ble ethylacetatfasen inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Utkrystallisering med oxalsyre fra aceton ga et utbytte på 0,49 g av tittelforbindelsen. (Sm.p. 120-122°C, M<sup>+</sup>: 239, forbindelse 20).

#### Eksempel 18

3-(4-heptyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

Til en oppløsning av 120 mg (5 mmol) natrium i 10 ml 1-heptanol ble det tilsatt 310 mg (1 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 18 timer. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. Ethylacetatfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk en olje. Utkrystallisering som oxalatsaltet fra aceton ga tittelforbindelsen. Utbytte: 270 mg (70%). (Sm.p. 152°C, M<sup>+</sup>: 295, forbindelse 21).

#### Eksempel 19

A. 3-(4-(3-pentynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 750 mg (9 mmol) 3-pentyn-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(3-pentynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,6 ml (9 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(3-pentynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittel-

forbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,68 g (59%).

5 C. 3-(4-(3-pentynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,68 g (1,7 mmol) 3-(4-(3-pentynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1  
10 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 240 mg. (Sm.p. 166-167°C, M<sup>+</sup>: 263, forbindelse  
15 22).

Eksempel 20

20 A. 3-(4-(4-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 640 mg (7,5 mmol) 4-penten-1-ol og 260 mg (7,5 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 490 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1  
25 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

30 B. 3-(4-(4-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 2,5 mmol 3-(4-(4-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet  
35 opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,67 g (69%).

C. 3-(4-(4-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,67 g (1,7 mmol) 3-(4-(4-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 150 mg. (Sm.p. 141-142°C, M<sup>+</sup>: 265, forbindelse 23).

Eksempel 21

A. 3-(4-(2-propenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 650 mg (9 mmol) allylalkohol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-propenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,4 ml (6 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(2-propenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,96 g (88%).

C. 3-(4-(2-propenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

210 mg (5,5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,96 g (2,6 mmol) 3-(4-(2-propenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 25 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 270 mg. (Sm.p. 136-137°C, M<sup>+</sup>: 237, forbindelse 24).

Eksempel 22

A. 3-(4-octyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 350 mg (15 mmol) natrium i 10 ml 1-octanol ble det tilsatt 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 50°C i 1 time og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-octyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-octyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,81 g (62%).

C. 3-(4-octyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

210 mg (5,6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,81 g (1,87 mmol) 3-(4-octyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 10 ml 99,9% ethanol,

og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 330 mg. (Sm.p.  $144-145^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 309, forbindelse 25).

#### Eksempel 23

##### A. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 880 mg (9 mmol) 3-hexyn-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

##### B. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,85 g (71%).

##### C. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

190 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,85 g (2,1 mmol) 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 10 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elu-

eringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 350 mg. (Sm.p. 174-175°C, M<sup>+</sup>: 277, forbindelse 26).

#### Eksempel 24

##### A. 3-(4-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-pyridin

Til en oppløsning av 780 mg (9 mmol) 3-methyl-2-buten-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 0,3 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

##### B. 3-(4-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 3 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,92 g (79%).

##### C. 3-(4-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

220 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,92 g (2,3 mmol) 3-(4-(3-methyl-2-butenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvor-

- ved man fikk 380 mg. (Sm.p. 150-151°C, M<sup>+</sup>: 265, forbindelse 27).

Eksempel 25

5 A. 3-(4-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 650 mg (9 mmol) 3-buten-2-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjons-  
10 blandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

15 B. 3-(4-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 3 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittel-  
20 forbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,73 g (65%).

C. 3-(4-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

25 190 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,73 g (1,9 mmol) 3-(4-(3-butenyl-2-oxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingens ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og  
30 ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et  
35 utbytte på 270 mg. (Sm.p. 134-135°C, M<sup>+</sup>: 251, forbindelse 28).

Eksempel 26A. 3-(4-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) 4-hexen-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,54 g (45%).

C. 3-(4-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,54 g (1,3 mmol) 3-(4-(4-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 190 mg. (Sm.p. 151-152°C, M<sup>+</sup>: 279, forbindelse 29).

Eksempel 27A. trans-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) trans-3-hexen-1-

ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. trans-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 3 mmol trans-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,90 g (75%).

C. trans-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

190 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,90 g (2,2 mmol) trans-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 420 mg. (Sm.p.  $163-164^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 279, forbindelse 30).

Eksempel 28

A. cis-3-(4-(2-pentenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 780 mg (9 mmol) cis-2-penten-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reak-

sjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

5  
B. cis-3-(4-(2-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) methyljodid og 3 mmol cis-3-(4-(2-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,53 g (46%).

15 C. cis-3-(4-(2-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,53 g (1,3 mmol) cis-3-(4-(2-pentenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 20 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et 25 utbytte på 210 mg. (Sm.p. 143-144°C, M<sup>+</sup>: 265, forbindelse 31).

Eksempel 29

30 A. cis-3-(4-(2-hexenyl-oxo)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) cis-2-hexen-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. 35 Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelfor-

• bindelsen.

B. cis-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

5 En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 3 mmol cis-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 4 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering.

10

C. cis-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

15 150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,6 g (1 mmol) cis-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>,  
20 elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 150 mg. (Sm.p. 122-123°C, M<sup>+</sup>: 279, forbindelse 32).

25

Eksempel 30

A. 3-(4-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

- Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) 5-hexen-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det  
30 tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.  
35

B. 3-(4-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,75 g (62%).

C. 3-(4-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,75 g (1,8 mmol) 3-(4-(5-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 250 mg. (Sm.p. 137-138°C, M<sup>+</sup>: 279, forbindelse 33).

Eksempel 31

A. cis-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) cis-3-hexen-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. cis-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid og

3 mmol cis-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering i et utbytte på 0,9 g (46%).

C. cis-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,90 g (2,2 mmol) cis-3-(4-(3-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 300 mg. (Sm.p. 149-150°C, M<sup>+</sup>: 279, forbindelse 34).

Eksempel 32

A. trans-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 900 mg (9 mmol) trans-2-hexen-1-ol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. trans-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (7,5 mmol) methyljodid og 3 mmol trans-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble

· samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 1,09 g (90%).

5 C. trans-3-(4-(2-hexenyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

270 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
oppløsning av 1,09 g (2,7 mmol) trans-3-(4-(2-hexenyloxy)-  
1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9%  
10 ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5  
time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstra-  
hert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inn-  
dampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elu-  
eringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbind-  
15 elsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvor-  
ved man fikk 400 mg. (Sm.p. 130-131°C, M<sup>+</sup>: 279, forbindelse  
35).

Eksempel 33

20 A. 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 2,7 g (30 mmol) 1-butanthiol og  
1,2 g (30 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det  
tilsatt en oppløsning av 1,2 g (6 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-  
thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjons-  
25 blandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Vann ble tilsatt  
og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og  
inndampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>,  
elueringsmiddel: ethylacetat/metylenklorid (1:1)), hvorved  
man fikk tittelforbindelsen.

30 B. 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 6 mmol  
3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved  
værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen ut-  
35 feltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering,  
hvorved man fikk 1,2 g (74%).

C. 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

380 mg (10 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
oppløsning av 1,2 g (4,4 mmol) 3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-  
5 methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjons-  
blandingen ble omrørt ved -10°C i 0,5 time. Etter inndamping  
ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De  
tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved  
kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/  
10 methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som  
oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 430 mg. (Sm.p.  
189-190°C, M<sup>+</sup>: 181, forbindelse 36).

Eksempel 34

15 1,2,5,6-tetrahydro-3-(3-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyri-  
din-oxalat

Til en oppløsning 0,70 g (2,4 mmol) 3-(4-hexyloxy-  
1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i  
20 ml 1,2-diklorethan ble det tilsatt en oppløsning av  
0,35 g (2,4 mmol) 1-klormethyl-klorformiat i 1,2-diklorethan  
ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40°C i  
2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i methanol og opp-  
varmet til koking under tilbakeløpskjøling i 1 time og inn-  
dampet. Resten ble oppløst i fortynnet natriumhydroxyd og  
25 ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og  
inndampet. Utkrystallisering som oxalatsaltet fra aceton ga  
tittelforbindelsen i 72% (620 mg) utbytte. (Sm.p. 157-159°C,  
M<sup>+</sup>: 267, forbindelse 37).

30 Eksempel 35

A. 3-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
pyridin

Til en oppløsning av 210 mg (9 mmol) natrium i 10 ml  
35 2-(2-methoxyethoxy)ethanol ble det tilsatt 590 mg (3 mmol)  
3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble om-  
rørt ved 50°C i 4 timer og inndampet. Resten ble oppløst i  
vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser

ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

5 B. 3-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble 10 samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 0,76 g (60%).

C. 3-(4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

15 150 mg (4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 0,76 g (1,8 mmol) 3-(4-(2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble 20 inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 70 mg. (Sm.p. 142-143°C, M<sup>+</sup>: 299, forbindelse 25 else 38).

Eksempel 36

A. 3-(4-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 940 mg (9 mmol) 3-ethoxy-1-propanol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittel- 35 forbindelsen.

B. 3-(4-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-ethoxy-1-propoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering.

C. 3-(4-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

190 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-(3-ethoxy-1-propoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 210 mg. (Sm.p.  $149-150^{\circ}\text{C}$ ,  $M^+$ : 283, forbindelse 39).

Eksempel 37

A. 3-(4-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 1,08 g (12 mmol) 2-ethoxyethanol og 410 mg (12 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 790 mg (4 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) metyljodid og 4 mmol 3-(4-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 3 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved

filtrering, hvorved man fikk 1,45 g (92%).

C. 3-(4-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

350 mg (9 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,45 g (3,7 mmol) 3-(4-(2-ethoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 640 mg. (Sm.p. 153-156°C, M<sup>+</sup>: 269, forbindelse 40).

Eksempel 38

A. 3-(4-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 1,06 g (9 mmol) 2-butoxyethanol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) 3-(4-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 4 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 1,07 g (85%).

C. 3-(4-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,07 g (2,5 mmol) 3-(4-(2-butoxyethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 490 mg. (Sm.p. 152-153°C, M<sup>+</sup>: 297, forbindelse 41).

Eksempel 39

A. 3-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-pyridin

Til en oppløsning av 1,46 g (9 mmol) 2-(2-butoxyethoxy)ethanol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) metyljodid og 3 mmol 3-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering.

C. 3-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
oppløsning av 3 mmol 3-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-  
thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9%  
ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1  
time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstra-  
hert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inn-  
dampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elu-  
eringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbind-  
elsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvor-  
ved man fikk 340 mg. (Sm.p. 90-91°C, M<sup>+</sup>: 341, forbindelse  
42).

Eksempel 40

A. 3-(4-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
pyridin

Til en oppløsning av 1,21 g (9 mmol) 2-(2-ethoxy-  
ethoxy)ethanol og 310 mg (9 mmol) natriumhydrid i tørt  
tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 590 mg (3  
mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetra-  
hydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemp-  
eratur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert  
med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man  
fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (9 mmol) metyljodid og 3 mmol  
3-(4-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin  
i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer.  
Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet  
opp ved filtrering.

C. 3-(4-(2-(2-ethoxyethoxy)-ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 290 mg. (Sm.p. 115-116°C, M<sup>+</sup>: 313, forbindelse 43).

Eksempel 41

A. 3-(4-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

En oppløsning av 10,80 g (4 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin og 1,96 g (20 mmol) 4-methylpiperidin i 10 ml DMF ble varmet opp ved 100°C i 3 timer. Etter inndamping ble vann tilsatt til resten, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte og tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/metylenklorid (1:2)). Utbytte: 0,8 g (77%).

B. 3-(4-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (8 mmol) metyljodid og 0,8 g (3,1 mmol) 3-(4-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet opp ved filtrering, hvorved man fikk 1,14 g (92%).

C. 3-(4-(4-methylpiperidino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

270 mg (7 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
oppløsning av 1,14 g (2,8 mmol) 3-(4-(4-methylpiperidino)-  
1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml  
99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i  
1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og eks-  
trahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble  
inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>,  
elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbind-  
elsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvor-  
ved man fikk 450 mg. (Sm.p. 106-107°C, M<sup>+</sup>: 278, forbindelse  
44).

Eksempel 42

A. 3-(4-morfolino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

En oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thia-  
diazol-3-yl)pyridin og 1,3 g (15 mmol) morfolin i 5 ml DMF  
ble varmet opp ved 100°C i 3 timer. Etter inndamping ble  
vann tilsatt til resten, og det ble ekstrahert med ether. De  
kombinerte og tørkede, organiske faser ble inndampet og  
resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel:  
ethylacetat/metylenklorid (1:1)). Utbytte: 0,68 g (91%).

B. 3-(4-morfolino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridin-  
ium-jodid

En blanding av 0,5 ml (8 mmol) metyljodid og 680 mg  
(2,7 mmol) 3-(4-morfolino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i  
5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer.  
Tittelforbindelsen utfeltes fra oppløsningen og ble samlet  
opp ved filtrering, hvorved man fikk 1,0 g (94%).

C. 3-(4-morfolino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetra-  
hydro-1-methylpyridin-oxalat

380 mg (10 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
oppløsning av 1,53 g (39 mmol) 3-(4-morfolino-1,2,5-thia-

zol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 30 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 470 mg. (Sm.p.  $177-178^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 266, forbindelse 45).

10 Eksempel 43

A. 3-(4-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

En oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin og 1,52 g (15 mmol) hexylamin i 5 ml DMSO ble varmet opp ved  $100^{\circ}\text{C}$  i 48 timer. Etter inndamping ble vann tilsatt til resten, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

20 B. 3-(4-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,6 ml (9,6 mmol) metyljodid og 3,2 mmol 3-(4-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampet.

C. 3-(4-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

380 mg (10 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 4,2 mmol 3-(4-hexylamino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 25 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved  $-10^{\circ}\text{C}$  i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann, og det ble ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi, ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man

fikk 490 mg. (Sm.p. 102-103°C, M<sup>+</sup>: 280, forbindelse 46).

#### Eksempel 44

##### A. 3-(4-propylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

220 mg (3 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt i løpet av 30 minutter til en oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur. 1,24 g (9 mmol) kaliumcarbonat og 0,76 g (4,5 mmol) jodpropan ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 30 minutter. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen i 89% (0,63 g) utbytte.

##### B. 3-(4-propylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 0,5 ml (8 mmol) metyljodid og 0,63 g (2,6 mmol) 3-(4-propylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampet.

##### C. 3-(4-propylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

200 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 2,6 mmol 3-(4-propylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann, og det ble ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 310 mg. (Sm.p. 138-139°C, M<sup>+</sup>: 255, forbindelse 47).

Eksempel 45A. 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

0,5 g (6,8 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,5 g (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 2 g (14,5 mmol) kaliumcarbonat og 1 ml (8,8 mmol) butyljodid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen. Utbytte: 0,6 g.

B. 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 0,6 g (2,3 mmol) 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 48 timer og inndampet.

C. 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

250 mg (6,2 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 2,3 mmol 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamping ble resten oppløst i vann, og det ble ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renses ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrySTALLISERT som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 300 mg. (Sm.p. 148-150°C, M<sup>+</sup>: 269, forbindelse 48).

Eksempel 46A. 3-(4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

0,5 g (6,8 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,5 g (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thia-

• diazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 2 g (14,5 mmol) kaliumcarbonat og 1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen. Utbytte: 0,5 g.

B. 3-(4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 0,5 g (2,3 mmol) 3-(4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 48 timer og inndampet.

C. 3-(4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

250 mg (6,2 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 2,3 mmol 3-(4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndampning ble resten oppløst i vann, og det ble ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensert på kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 300 mg. (Sm.p. 169-170, M<sup>+</sup>: 227, forbindelse 49).

Eksempel 47

A. alfa-oximino-3-pyridylacetonitril

47,2 g (400 mmol) 3-pyridylacetonitril ble oppløst i en oppløsning av 16 g (400 mmol) natriumhydroxyd i 100 ml methanol. Metylnitritt, frembrakt ved å dryppe en oppløsning av 12,8 ml konsentrert svovelsyre og 26 ml vann til en oppløsning av 33,2 g (480 mmol) natriumnitritt i 20 ml vann og 20 ml methanol, ble boblet gjennom 3-pyridylacetonitril-

oppløsningen ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og utfellingen samlet opp ved filtrering. Utfellingen ble vasket med litt methanol, hvorved man fikk det ønskede produkt i 70% (41,1 g) utbytte. M<sup>+</sup>: 147.

B. alfa-oximino-3-pyridylacetamidoxim

En blanding av 41,0 g (279 mmol) alfa-oximino-3-pyridylacetatonitril, 21,5 g (310 mmol) hydroxylamin-hydroklorid og 50,8 g (620 mmol) natriumacetat i 500 ml 99,9% ethanol ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling ble utfellingen samlet opp ved filtrering og tørket. Utfellingen inneholdt det ønskede produkt og natriumacetat (85 g, 168%), M<sup>+</sup>: 180.

C. 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

5 g urent alfa-oximino-3-pyridylacetamidoxim og 5 g fosforpentaklorid ble kokt under tilbakeløpskjøling i 250 ml tørr ether i 6 timer. Vann og kaliumcarbonat ble tilsatt inntil alkalisk pH og fasene separert. Vannfasen ble ekstrahert med ether og de kombinerte etherfaser tørket. Inndampning av etherfasene ga tittelforbindelsen i 850 ml utbytte, M<sup>+</sup>: 162.

D. 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

Til en oppløsning av 870 mg (5,3 mmol) 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml aceton ble det tilsatt 990  $\mu$ l (16 mmol) metyljodid, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved værelsetemperatur. Tittelforbindelsen utfeltes og ble samlet opp ved filtrering (1,1 g, 69%).

E. 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

262 mg (6,9 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,05 g (3,45 mmol) 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 80 ml methanol ved 0°C.

Etter 15 minutter ble 40 ml vann tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket, inndampet og renset ved kolonnekromatografi (elueringsmiddel: ethylacetat:methanol (2:1)). Utkrystallisering fra aceton med oxalsyre ga tittelforbindelsen i 310 mg (50%) utbytte. (Sm.p. 181-183°C, M<sup>+</sup>: 180, forbindelse 50).

#### Eksempel 48

##### A. 3-(4-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

4,5 g urent hydroxyimino-3-pyridylmethyamidoxim og 49 g polyfosforsyre ble omrørt ved 100°C i 18 timer. Etter avkjøling til værelsetemperatur ble 25% vandig ammoniakk sakte tilsatt inntil pH > 9 og utfellingen samlet opp ved filtrering. Utfellingen ble oppløst i vann og ekstrahert med methylenklorid. De organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen i 430 mg utbytte.

##### B. 3-(4-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

450  $\mu$ l (7,2 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 490 mg (2,4 mmol) 3-(4-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i aceton. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og utfellingen samlet opp ved filtrering. Utbytte: 640 mg (77%).

##### C. 3-(4-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

140 mg (3,7 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 640 mg (1,85 mmol) 3-(4-acetylamino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml methanol ved 0°C. Etter 15 minutter ble 10 ml vann tilsatt og reaksjonsblandingen ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet. Utkrystallisering fra aceton med oxalsyre ga tittelforbindelsen i 140 mg utbytte. (Sm.p. 180-184°C, M<sup>+</sup>: 222, forbindelse 51).

• Eksempel 49A. 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin og  
3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

5 Til en oppløsning av 1,0 g (6,2 mmol) 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 16 ml iseddik og 5,2 ml konsentrert saltsyre ble det tilsatt 938 mg (7 mmol)  $\text{CuCl}_2$  og 100 mg kobberringer ved  $0^\circ\text{C}$ . Etter 10 minutter ble en oppløsning av 483 mg (7 mmol) natriumnitritt i 3 ml vann tilsatt dråpevis ved  $5^\circ\text{C}$ . Reaksjonsblandingen ble omrørt i  
10 ytterligere 30 minutter ved  $0^\circ\text{C}$ . Vandig natriumhydroxyd (2 N) ble tilsatt inntil alkalisk pH og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasene ble tørket og inndampet, hvorved man fikk en blanding av tittelforbindelsene. Separasjon ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat) ga klorforbindelsen, øvre flekk, i 230 mg utbytte, og  
15 det usubstituerte produkt, nedre flekk, i 60 mg utbytte.

B. 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

20 1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 230 mg (1,2 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i aceton. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

25 C. 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

119 mg (3,2 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,2 mmol 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 5 ml methanol ved  $0^\circ\text{C}$ . Etter 15  
30 minutter ble vann tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasene ble tørket og inndampet. Utkrystallisering fra aceton med oxalsyre og rekrystallisering fra aceton ga tittelforbindelsen i 60 mg utbytte. (Sm.p.  $126-129^\circ\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 198 og 200, forbindelse 52).  
35

Eksempel 50A. 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 430 mg (2,9 mmol) 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml aceton. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer. Produktet utfeltes fra oppløsningen, og tittelforbindelsen ble samlet opp ved filtrering i 82% (700 mg) utbytte.

B. 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

168 mg (4,4 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 640 mg (2,2 mmol) 3-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 15 ml metanol og 2 ml vann ved 0°C. Etter 15 minutter ble vann tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet. Resten ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk tittelforbindelsen i 100 mg utbytte. (Sm.p. 238-240°C dek., M<sup>+</sup>: 165, forbindelse 53).

Eksempel 51A. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 100 mg (4,3 mmol) natrium i 10 ml 1-hexanol ble det tilsatt 180 mg (1 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 18 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 1 mmol 3-(4-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 5 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

C. 3-(4-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

76 mg (2 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1 mmol 3-(4-hexyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 5 ml metanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ether. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 60 mg. (Sm.p. 143-147°C, M<sup>+</sup>: 265, forbindelse 54).

Eksempel 52

A. 3-(4-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 150 mg (6,5 mmol) natrium i 5 ml 1-butanol ble det tilsatt 350 mg (1,9 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 2 timer og inndampet. Resten ble oppløst i vann og ekstrahert med ether. De kombinerte, organiske faser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1 ml (15 mmol) metyljodid og 1,9 mmol 3-(4-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 10 ml aceton ble omrørt ved værelsetemperatur i 18 timer og inndampet.

C. 3-(4-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

148 mg (3,8 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 1,9 mmol 3-(4-butyloxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml metanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ether. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved

kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 120 mg. (Sm.p.  $132-135^\circ\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 237, forbindelse 55).

#### Eksempel 53

##### A. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin

Til en oppløsning av 980 mg (10 mmol) 3-hexyn-1-ol og 240 mg (10 mmol) natriumhydrid i tørt tetrahydrofuran ble det tilsatt en oppløsning av 450 mg (2,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i tørt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med ether. Etherfasen ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

##### B. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

En blanding av 1,5 ml (22 mmol) metyljodid og 2,5 mmol 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml aceton ble omrørt i 18 timer og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

##### C. 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

190 mg (5 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 2,5 mmol 3-(4-(3-hexynyloxy)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml methanol og reaksjonsblandingen omrørt ved  $0^\circ\text{C}$  i 15 minutter. Etter inndamping ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ether. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten rensset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 50 mg. (Sm.p.  $159-161^\circ\text{C}$ ,  $\text{M}^+$ : 261, forbindelse 56).

• Eksempel 54

3-(4-pentyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

5 Til en oppløsning av 450 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol pentylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de  
10 tørkede etherfaser inndampet. Resten ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 300 mg (58%) utbytte. Rekrystallisering fra ethanol ga tittelforbindelsen i 125 mg (24%) utbytte. (Sm.p. 156-157°C, M<sup>+</sup>: 251, forbindelse 57).

15 Eksempel 55

3-(4-heptyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

20 Til en løsning av 450 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol heptylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de  
25 tørkede etherfaser inndampet. Resten ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 400 mg (73%) utbytte. (Sm.p. 151-152°C, M<sup>+</sup>: 274, forbindelse 58).

Eksempel 56

30 3-(4-(5-hexenyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

35 Til en oppløsning av 450 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol 5-hexenylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de tørkede etherfaser inndampet. Resten ble renset ved kolonne-

kromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 340 mg (64%) utbytte. (Sm.p. 113-115°C,  $M^+$ : 263, forbindelse 59).

#### Eksempel 57

3-(4-octyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

Til en oppløsning av 450 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol octylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de tørkede etherfaser inndampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 430 mg (75%) utbytte. (Sm.p. 157-158°C,  $M^+$ : 293, forbindelse 60).

#### Eksempel 58

3-(4-isobutyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

Til en oppløsning av 300 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol isobutylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de tørkede etherfaser inndampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi ( $\text{SiO}_2$ , elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 350 mg (76%) utbytte. (Sm.p. 148-149°C,  $M^+$ : 237, forbindelse 61).

Eksempel 59

3-(4-cyklopropylmethyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

Til en oppløsning av 300 mg (1,4 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol cyklopropylmethylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de tørkede etherfaser inndampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 380 mg (83%) utbytte. (Sm.p. 147-148°C, M<sup>+</sup>: 235, forbindelse 62).

Eksempel 60

3-(4-propyl-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinium-oxalat

Til en oppløsning av 450 mg (1,5 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin i 20 ml tetrahydrofuran ble det sakte tilsatt en oppløsning av 1,5 mmol propylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og 20 ml vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 3 x 100 ml ether og de tørkede etherfaser inndampet. Resten ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton i 350 mg (75%) utbytte. (Sm.p. 141-142°C, M<sup>+</sup>: 223, forbindelse 63).

Eksempel 61

A. 3-(4-octylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

0,25 g (3,3 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 1,24 g (9 mmol) kaliumcarbonat og 0,80 ml (4,5 mmol) 1-bromoctan ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt og ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man

fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-octylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

5 O,5 ml (7,5 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-octylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 48 timer og inndampet.

10 C. 3-(4-octylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

270 mg (7 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-octylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamp-  
15 ing ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethyl-  
acetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystall-  
20 isert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 400 mg. (Sm.p. 121-122°C, M<sup>+</sup>: 325, forbindelse 64).

Eksempel 62

A. 3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

25 0,25 g (3,3 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 1,24 g  
(9 mmol) kaliumcarbonat og 0,36 ml (4,5 mmol) etyljodid ble  
30 tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelse-temperatur i 48 timer og inndampet.

C. 3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

270 mg (7 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-ethylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndampning ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 490 mg. (Sm.p. 145-146°C, M<sup>+</sup>: 241, forbindelse 65).

Eksempel 63

A. 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

0,25 g (3,3 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 1,24 g (9 mmol) kaliumcarbonat og 700 mg (4,5 mmol) pentylbromid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

0,5 ml (7,5 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelse-temperatur i 48 timer og inndampet.

C. 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin-oxalat

300 mg (8 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndampning ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat. De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethylacetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystallisert som oxalatsaltet fra aceton, hvorved man fikk 430 mg. (Sm.p. 136-138°C, M<sup>+</sup>: 283, forbindelse 66).

Eksempel 64

A. 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin

0,25 g (3,3 mmol) natriumhydrogensulfid ble tilsatt til en oppløsning av 0,59 g (3 mmol) 3-(4-klor-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin i 20 ml DMF ved værelsetemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. 1,24 g (9 mmol) kaliumcarbonat og 0,63 ml (4,5 mmol) hexylbromid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. 50 ml vann ble tilsatt, og det ble ekstrahert med ether. De kombinerte etherfaser ble tørket og inndampet, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

B. 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1-methylpyridinium-jodid

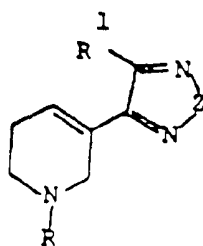
1 ml (15 mmol) metyljodid ble tilsatt til en oppløsning av 3 mmol 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)pyridin, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 48 timer og inndampet.

C. 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetra-  
hydro-1-methylpyridin-oxalat

230 mg (6 mmol) natriumborhydrid ble tilsatt til en  
 oppløsning av 3 mmol 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-  
 1-methylpyridinium-jodid i 20 ml 99,9% ethanol, og reak-  
 sjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Etter inndamp-  
 ing ble resten oppløst i vann og ekstrahert med ethylacetat.  
 De tørkede, organiske faser ble inndampet og resten renset  
 ved kolonnekromatografi (SiO<sub>2</sub>, elueringsmiddel: ethyl-  
 10 acetat/methanol (4:1)). Tittelforbindelsen ble utkrystall-  
 isert som oxalatsaltet fra aceton i et utbytte på 350 mg.  
 (Sm.p. 126-126°C, M<sup>+</sup>: 297, forbindelse 67).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk  
 aktive, substituerte piperidinforbindelser med den generelle  
 formel I



(I)

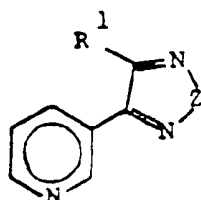
hvor

Z er oxygen eller svovel; og

30 R er H eller C<sub>1-3</sub>-alkyl; og

R<sup>1</sup> er C<sub>1-15</sub>-alkyl, C<sub>4-8</sub>-cykloalkylalkyl, benzyloxy,  
 halogen, cyklopropylmethoxy, -S-R<sup>2</sup> eller -O-R<sup>2</sup> hvor R<sup>2</sup>  
 er rettkjedet eller forgrenet C<sub>1-9</sub>-alkyl, rettkjedet  
 eller forgrenet C<sub>2-9</sub>-alkenyl, rettkjedet eller for-  
 35 grenet C<sub>2-9</sub>-alkynyl, eller R<sup>2</sup> kan være -R<sup>3</sup>-O-R<sup>4</sup>, hvor  
 R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> uavhengig av hverandre er C<sub>1-15</sub>-alkyl,

eller et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med den  
 generelle formel II



(II)

5

hvor Z og R<sup>1</sup> har de ovenfor angitte betydninger, alkyleres med et alkylhalogenid, og deretter reduseres den derved dannede  
 10 forbindelse, hvorefter, om ønsket, den således endelig dannede forbindelse omdannes til et salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
 15 av 1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-3-(4-pentyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)piperidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

20

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
 av 3-(4-hexyloxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
 25 svarende utgangsforbindelser.

4. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
 av 3-(4-butylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpiperidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
 30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

5. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
 av 3-(4-pentylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-  
 35 1-methylpyridin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsforbindelser.

6. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
av 3-(4-hexylthio-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-  
methylpyridin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
5 svarende utgangsforbindelser.

7. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling  
av 3-(4-cyklopropylmethoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-1,2,5,6-  
tetrahydro-1-methylpyridin eller et farmasøytisk akseptabelt  
10 salt derav,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes til-  
svarende utgangsforbindelser.

15

20

25

30

35