



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTELEGNINGSKRIFT (11) Nr. 164287

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 D 401/12, 405/14

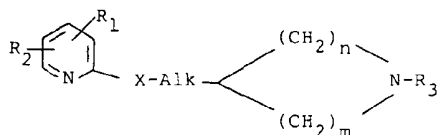
(21) Patentsøknad nr.	845250	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(22) Inngivelsesdag	27.12.84	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	27.12.84	(85) Videreføringsdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	01.07.85
		(44) Utlegningsdag	05.06.90
(71)(73) Søker/Patenthaver	DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, Weissfrauenstrasse 9, D-6000 Frankfurt/Main, DE.	(72) Oppfinner	GERHARD SCHEFFLER, Hanau, JÜRGEN ENGEL, Alzenau, VLADIMIR JAKOVLEV, Maintal, BERND NICKEL, Mühlthal, KLAUS THIEMER, Hanau, DE.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 28.12.83, DE, nr. 3347276.

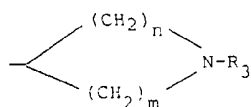
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE PYRIDIN-2-ETERE HENHOLDSVIS PYRIDIN-2-TIOETERE MED EN NITROGENHOLDIG, CYKLOALIFATISK RING.

(57) Sammendrag Forbindelser med formelen



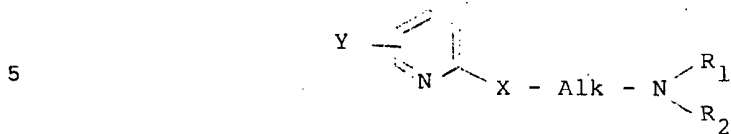
deres pyridin-N-oksyder og/eller aminoksyder og deres farmasøytiske anvendbare salter, hvor restene  $R_1$  og  $R_2$  eksempelvis er hydrogen, halogenatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe eller organiske rester, resten  $R_3$  eksempelvis er hydrogen, en eventuelt substituert  $C_1$ - $C_6$ -alkylgruppe, en  $C_3$ - $C_6$ -alkenylgruppe, en  $C_3$ - $C_6$ -alkinylgruppe, en  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkylgruppe, en  $C_5$ - $C_7$ -cykloalkenylgruppe, en karb- $C_1$ - $C_6$ -alkoksygruppe, eller en  $C_2$ - $C_6$ -alkanoylgruppe som eventuelt er substituert med en  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkylrest, X betyr oksygen, svovel, SO eller  $SO_2$ , Alk er alkylen med 0-4 C-atomer og n og m er like eller forskjellige og kan anta tallene i 1-3, hvorved n også kan være 0, når Alk er alkylen med minst 1 karbonatom, og hvorved grupperingen

(56) Antorte publikasjoner  
Belgisk (BE) patent  
nr. 630125, 650361.



også kan utgjøre kinuklidylresten eller tropanylresten og fremgangsmåte for deres fremstilling. Forbindelsene er særlig analgetisk virksomme.

Fra belgisk patent nr. 630 125 er pyridinderivatet med den følgende generelle formel



og deres salter kjent. I denne formelen betyr  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  alkylrester, fortrinnsvis slike, som er sammensluttet til en ring, som ytterligere kan inneholde et heteroatom, spesielt 10 oksygen. Alk betyr en lineær eller forgrenet, lavere alkylkjede med høyst 4 karbonatomer, X betyr svovel, oksygen eller NH-gruppen. Y kan bety et halogenatom, fortrinnsvis i 3-stilling, en alkyl-, trihalogenmetyl- eller 15 alkoksygruppe, eller også resten  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}$  eller  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$  hvorved R,  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4$  er like eller forskjellige, og betyr hydrogen eller lavere alkylgrupper.

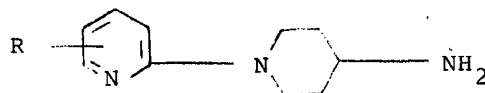
Fra det belgiske patent 650 361 er også de tilsvarende sulfoner og sulfoksyder av de foran nevnte forbindelsene kjent 20 (X i den foran angitte formel = SO eller  $\text{SO}_2$ ).

Disse forbindelser angis å ha en analgetisk, hhv. anti-flogistisk virkning.

25

Videre er det fra den europeiske patentpublikasjon 21 973 kjent 4-amino-1-(2-pyridyl)-piperidiner med følgende formel og deres farmasøytisk godtagbare salter:

30



hvor R står for hydrogen, halogen, metyl, trifluormetyl, 35 lavere alkoksy, trifluormetoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, laverealkyltio, trifluormetyltio, fenoksy, en fenoksygruppe som er substituert i fenykjernen med halogen, trifluormetyl,

164237

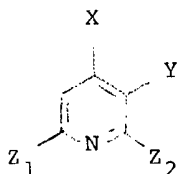
2

lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio eller cyano, fenyltio eller en fenyltio-gruppe som er substituert i fenylkjernen med halogen, trifluormetyl, lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio eller cyano.

5

For disse forbindelser angis det en appetittnedsettende virkning.

Endelig beskrives det i det tyske Off. skrift. 22 30 392 10 pyridinforbindelser med følgende generelle formel:



15

hvori

X betyr en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkyl-, eventuelt forgrenet og/eller substituert alkenyl-, eventuelt substituert cykloalkyl-, aralkyl-, aryl-gruppe eller 20 en heterocyklisk rest, eller dersom Y er forskjellig fra hydrogen, også hydrogen.

Y betyr en cyan-, amino-, nitroso-, nitro-, en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkyl-, eventuelt forgrenet og/eller substituert alkenyl-, eventuelt substituert cykloalkyl-, aralkyl-gruppe eller rester

$-\text{COOR}_1$ ,  $-\text{COR}_2$ ,  $-\text{CO-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_2$  eller  $-\text{SO}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ ,

30 eller der som X er forskjellig fra hydrogen, også hydrogen,

$Z_1$  bl.a. betyr restene  $-\text{OR}_{12}$ ,  $\text{SR}_{12}$  eller  $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ ,

35  $Z_2$  bl.a. betyr et klor- eller brom-atom, en cyan-, hydroksey- eller merkaptogruppe, og

$R_1$  og  $R_2$  eventuelt kan være en forgrenet og/eller substituert alkyl-, en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkenylgruppe,  $R_2$  dessuten også en eventuelt substituert cykloalkyl-, aralkyl-, aryl- eller heterocyklisk gruppe,

5

$R_3$  og  $R_4$  står for hydrogen, en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkyl-, eventuelt substituert cykloalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, hvorved alkylrestene  $R_3$  og  $R_4$  også kan være sammenbundet direkte eller over et heteroatom, og

10

$R_{12}$  står for en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkyl-, en eventuelt forgrenet og/eller substituert alkenyl-, en eventuelt substituert cykloalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe.

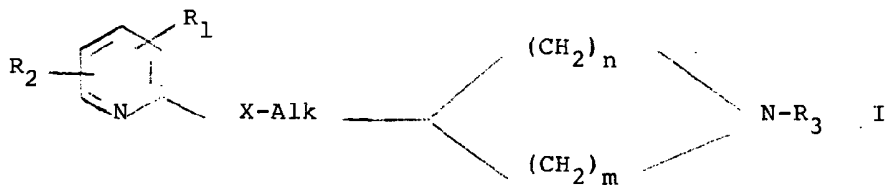
15

Disse forbindelsene er mellomprodukter, spesielt for fremstilling av fargestoffer. Det angis også at disse forbindelsene er av interesse som skadedyrbekjempelsesmidler og for farmasøytiske formål.

20

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel

25



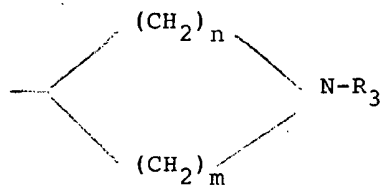
30

hvor restene  $R_1$  og  $R_2$  er like eller forskjellige, og betyr hydrogen, halogenatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en aminogruppe som er substituert med en fenylrest, en mono- eller dihalogenfenylrest med en fenylrest, en mono- eller dihalogenfenylrest eller en fenyl- $C_1-C_4$ -

35

alkylrest, en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoylaminogruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksykarbonylaminogruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe, en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksygruppe, resten R<sub>3</sub> er hydrogen, en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe, en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkenylgruppe, en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkylgruppe, en fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppe, eller en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppe, som på samme C-atom inneholder en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkylendioksygruppe, eller R<sub>3</sub> betyr en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe, som er substituert en eller to ganger med hydroksygrupper, halogenatomer, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaminogru-  
 5 pper, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkylkarbonylgrupper, X betyr oksygen, svovel,  
 10 SO eller SO<sub>2</sub>; Alk er alkylen med 0-4 C-atomer og n og m er like eller forskjellige, og kan anta tallene 1-3, hvorved n også kan være 0, når Alk er alkylen med minst et karbonatom, og m i dette tilfellet antar tallene 2-4, og hvorved grupperingen

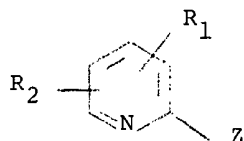
15



20

også kan utgjøre kinuklidylresten eller tropanylresten, så vel som deres pyridin-N-oksyder, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel

25

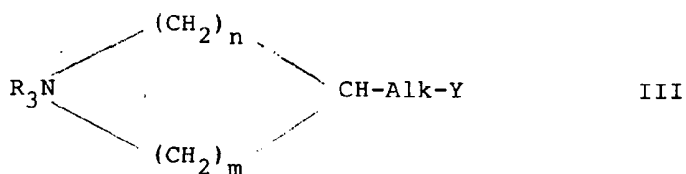


II

30

eller dens pyridin-N-oksyd, hvor R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> har de angitte betydninger, og Z har den nedenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

35



5 hvorved i formel III  $\text{R}_3$ ,  $n$  og  $m$  og Alk har de angitte betydninger,  $\text{R}_3$  dessuten også kan være gruppen T, og T er en vanlig aminobeskyttelsesgruppe, og Y er et halogenatom, en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl-sulfonyloksygruppe eller en aryl-sulfonyloksygruppe, dersom Z i formel II er en hydroksygruppe eller en merkaptogruppe; eller Y betyr en hydroksygruppe eller en merkaptogruppe, dersom Z i formel II er et halogenatom; og en tilstedeværende gruppe T avspaltes, og/eller i forbindelser med

15 formel I, overføres restene  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  til andre herfor mulige betydninger, og/eller forbindelser med formel I, hvor restene  $\text{R}_1$ - $\text{R}_3$  så vel som Alk, X,  $n$  og  $m$  har de angitte betydninger, overføres til de tilsvarende sulfoner, sulfoksyder,

20 eller pyridin-N-oksyder, og de oppnådde forbindelser overføres til deres salter.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er farmakologisk virksomme. Spesielt har forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen en

25 utpreget og sterk analgetisk virkning. De har dessuten også en blodtrykksenkende virkning.

Det er også en oppgave for oppfinnelsen å stille til forføyelse forbindelser ved gunstige farmakologiske egenskaper, som eksempelvis kan anvendes som analgetisk virkende legemidler.

30

Følgende forklaringer angir de vesentlige angivelsene ifølge oppfinnelsen:

Særlig viktig er slike forbindelser med formel I hvor X er svovel, en av restene  $R_1$  hhv.  $R_2$  hydrogen, den mettede, 5 nitrogenholdige ringen er en piperidylrest, som er direkte forbundet med svovelatomet (Alk = C-atomer, dvs. Alk bortfaller), og  $R_3$  hydrogen, en  $C_3$ - $C_6$ -alkenylgruppe (lineær eller forgrenet) eller en lineær eller forgrenet  $C_1$ - $C_6$ -alkylgruppe, som ved det endestående C-atomet også kan inne- 10 holde 2  $C_1$ - $C_4$ -alkoksygrupper eller en  $C_2$ - $C_4$ -alkylendioksygruppe. Herved inneholder pyridinringen fortrinnsvis en substituent som tilsvarende de angitte betydninger for  $R_1/R_2$ , fortrinnsvis er denne substituent et halogenatom (eksempelvis klor), som særlig befinner seg i 6-stilling i pyridin- 15 ringen.

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser med formel I fra forbindelser med formlene II og III, gjennomføres i et løsnings- eller dispergeringsmiddel ved temperaturer 20 mellom 20 og 200°C, fortrinnsvis 40 og 150°C, særlig 50 og 120°C. Som løsnings- hhv. dispergeringsmidler kommer eksemplvis på tale: lavere alifatiske alkoholer (1-6 C-atomer), propanol, isopropanol, butanol, lavere alifatiske 25 etere (dietyleter, diisopropyleter), aromatiske hydrokarboner (benzen, toluen, xylen), cykliske etere (dioksan, tetrahydrofuran), estere av lavere alifatiske karboksylsyrer med lavere alifatiske alkoholer, amider og N-alkyl-substituerte amider av alifatiske  $C_1$ - $C_4$ -karboksylsyrer (dimetylformamid, dimetylacetamid),  $C_1$ - $C_6$ -dialkylsulfoner (dimetylsulfon, 30 tetrametylsulfon),  $C_1$ - $C_6$ -dialkylsulfoksyder (dimetylsulfoksyd) såvel som ytterligere aprotiske midler som N-metylpyrrolidon, tetrametylurea, heksametylfosforsyretriamid, acetonitril. De enkelte alkylrestene i de ovenfor angitte løsningsmidlene, inneholder eksemplvis 1-6, særlig 1-4 35 karbonatomer.

Fremgangsmåten gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av kon-

densasjonsmidler. Som slike kondensasjonsmidler kommer eksempelvis på tale: uorganiske kondensasjonsmidler som alkali- eller jordalkalihydroksyder, alkalihydrider, alkaliamider, alkali- eller jordalkali-karbonater eller organiske baser som pyridin, tertiære aminer, piperidin, alkalialkoholater, alkaliacetater eller også trietylfosfat. Når det gjelder alkalimetallene, handler det spesielt om natrium eller kalium. Det kan også arbeides under faseoverføringsbetingelser (dvs. under tilsetning av et eller flere langkjedede aminer som er benzyltributyl-ammoniumhalogenid, et tetrabutyl-ammonium-halogenid eller benzyl-trifenylfosfoniumklorid).

I almenhet fremstilles det tilsvarende salt fra utgangsbestanddelene, som inneholder hydroksy- hhv. merkapto-gruppene, først under anvendelse av en som ovenfor angitt alkaliforbindelse, hvilket salt så deretter omsettes med den andre reaksjonsdeltageren. Det kan også anvendes en utgangsbestanddel med formel III, som inneholder en vanlig aminobeskyttelsesgruppe istedet for resten  $R_3$ , som etter avslutning av reaksjonen lett kan avspaltes solvolyttisk eller hydrerende. Noen betydninger av  $R_3$  utgjør allerede slike beskyttelsesgrupper (f.eks. benzyl, alkoksykarbonyl). Ved slike grupper er en etterfølgende avspaltning naturligvis ikke tvingende nødvendig.

Der Y i formel III er en  $C_1-C_6$ -alkyl-sulfonyloksygruppe, handler det fortrinnsvis om en slik med 1-4 C-atomer i alkyl delen (eksempelvis metylsulfonyloksygruppen). Dersom Y i formel III er en arylsulfonyloksygruppe, handler det ved arylresten fortrinnsvis om en fenyl- eller naftyl-rest, hvorved denne eventuelt kan være substituert med  $C_1-C_4$ -alkylrester (spesielt metylrester) (f.eks. p-toluensulfonyloksygrupper).

Fremstilling av utgangsstoffer med formel II, hvori  $Z=SH$ : slike forbindelser kan eksempelvis oppnås fra forbindelser

164237

8

med formel II, hvor Z er et halogenatom (fluor, klor, brom, jod), ved omsetning med natrium- eller kaliummerkaptid i alkoholer (metanol, etanol, propylenglykol) ved temperaturer mellom 20 og 150°C eller også i vandig medium ved 100-150°C  
5 eller ved omsetning med tiourea i lavere alkoholer (etanol, isopropanol), ved temperaturer mellom 20 og 100°C, og etterfølgende alkalisk spalting (eksempelvis med vandig natriumkarbonat på dampbad). En annen mulighet er oppvarming av forbindelser med formel II, hvor Z er en hydroksygruppe  
10 med fosforpentasulfid til temperaturer mellom 50 og 200°C, f.eks. 60-160°C. Disse omsetningene kan foregå analogt med de fremgangsmåter som eksempelvis er angitt i Erwin Klingenberg, "Pyridine and Its Derivatives", del IV (1964), sider 348-351 eller DE-OS 2 230 392, side 9.

15

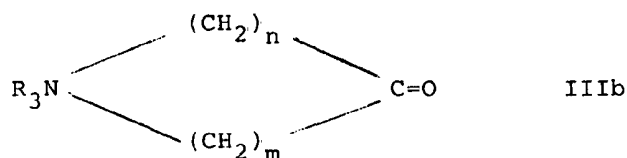
Utgangsstoffer med formel III hvor Y betyr hydroksygruppen og  $R_3$  har en annen betydning enn hydrogen, kan oppnås fra slike forbindelser med formel III, hvor  $R_3$  er hydrogen, ved innføring av resten  $R_3$  ved N-alkylering, N-acylering, såvel  
20 som avleiring av tilsvarende alfa-beta-umettede forbindelser på i og for seg kjent måte, eller ifølge de betingelser som er angitt i denne søknad for innføring av resten  $R_3$  i forbindelse med formel I, med  $R_3=H$ . Slike forbindelser med formel III hvor  $R_3$  er hydrogen, kan eksempelvis oppnås  
25 fra forbindelser med formel III, hvor  $R_3$  er en metylgruppe (de øvrige restene henholdsvis symbolene kan ha de angitte betydninger), ved omsetning med etterfølgende avspaltning av karbetoksygruppen (reaksjonsbetingelsene er de samme som er beskrevet i denne søknad  
30 for de analoge omsetninger av forbindelsene med formel I).

Fra forbindelser med formel III hvor Y er hydroksygruppen, kan det oppnås slike utgangsstoffer med formel III, hvor Y er et halogenatom, og dette eksempelvis ved omsetning  
35 med tionylhalogenider (klorider, bromider, jodider), eller sulfonsyreklorider i halogenhydrokarboner (kloroform) eller aromatiske hydrokarboner (benzen), eller i pyridin ved



164237

10



5

kan derpå analogt H. Barrera og R.E. Lyle, J. Org. Chem. 27 (1962) sider 641-643 omsettes med svovelhydrogen og deretter reduseres med natriumborhydrid til forbindelse IIIa, hvor Y = CH.

I en forbindelse IIIb kan imidlertid ketogruppen på kjent måte reduseres til hydroksygruppen med alkaliboranater (Na, K, Li) eller andre komplekse metallhydrider (f.eks. litium-  
 15 aluminiumhydrid) (se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind 4/1d, 1981, side 271 ff.) utbytte hydroksygruppe ved hjelp av vanlige kloreringsmidler (f.eks. tionylklorid, sulfurylklorid), mot et kloratom (se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind 5/3, 1962, sider 862-912),  
 20 fremstille den tilsvarende Grignard-forbindelse (formel IIIa Y = McGl) fra det således oppnådde klorid med magnesium (se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind 13/2a, 1973, sider 53-58) og fra en slik Grignard-forbindelse fremstille merkaptoforbindelsen IIIa, hvor Y = SH ved hjelp  
 25 av svovel eller tionylklorid (se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind 9, 1955, side 19; E.E. Reid, "Organic Chemistry og Bivalent Sulfur", bd. I, Chem. Publ. Corp., New York, 1958, side 37).

30 Om ønsket, kan resten R<sub>3</sub> (metylrest eller acylrest) igjen avspaltes på vanlig måte.

Utgangsstoffer med formel IIIa, hvor Y er en hydroksygruppe og R<sub>3</sub> er hydrogen, kan også eksempelvis oppnås fra de til-  
 35 svarende pyridinoler ved reduksjon med natrium eller katalytisk aktivert hydrogen (eventuelt under trykk), f.eks. til 100 bar), ved temperaturer mellom 20 og 150°C (løsningsmiddel: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkohol). I disse forbindelsene kan deretter

som beskrevet i det etterfølgende resten  $R_3$  innføres.

Overføringen av restene  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  av forbindelser med formel I til andre betydninger, kan eksempelvis foregå ved  
5 hjelp av følgende reaksjoner:

1. Ved alkylering hhv. acylering:

Spesielt handler det her om innføringen av resten  $R_3$  i forbindelser med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen,  
10 men også om acyleringen eller alkyleringen av aminogrupper (f.eks. når  $R_1$  og/eller  $R_2$  er aminogrupper). Alkyleringen foregår eksempelvis ved omsetning med forbindelser med formelen  $R'Hal$ ,  $ArSO_2OR'$  og  $SO_2(OR'_3)_2$ , hvorved  $Hal$  er et halogenatom (spesielt klor, brom eller  
15 jod), og  $Ar$  en aromatisk rest (f.eks. en fenyl- eller naftylrest som eventuelt er substituert med en eller flere lavere alkylrester, og  $R'$  kan ha de for  $R_3$  nevnte betydninger (unntatt hydrogen). Eksempler er p-toluen-  
sulfonsyre- $C_1$ - $C_6$ -alkylester,  $C_1$ - $C_6$ -dialkylsulfater,  
20  $C_1$ - $C_6$ -alkylhalogenider,  $C_3$ - $C_6$ -alkenylhalogenider,  $C_3$ - $C_6$ -alkinylhalogenider,  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkylhalogenider,  $C_6$ - $C_7$ -cykloalkenylhalogenider og lignende. Hos de foran nevnte forbindelsene, kan alkylgruppen være substituert tilsvarende betydningen av  $R_3$ . Dersom  $R_3$  er en  
25  $C_1$ - $C_6$ -alkylgruppe, som minst inneholder en hydroksygruppe (i 2-stilling), kan alkyleringen også foregå ved hjelp av en tilsvarende  $C_1$ - $C_6$ -alkylenoksyd-forbindelse, som naturligvis kan inneholde enda flere substituerter tilsvarende betydningen av  $R_3$ . Alkylerings- og  
30 acyleringsreaksjonen gjennomføres eventuelt under tilsetning av vanlige syrebindende midler, som alkali-  
hydroksyder, alkalikarbonater, alkalihydrogenkarbonater, jordalkalikarbonater, alkaliacetater, tertiære aminer, (f.eks. trialkylamin som trietylamin), pyridin, eller  
35 også alkalihydrider, ved temperaturer mellom 0 og 200°C, fortrinnsvis 40 og 140°C, i inerte løsningsmidler eller suspensjonsmidler. Som løsnings- eller dispergerings-

164237

12

midler, kommer eksempelvis i betraktning: aromatiske hydrokarboner som f.eks. benzen, toluen, xylen, alifatiske ketoner, som f.eks. aceton, metyletylketon, halogenerte hydrokarboner som f.eks. kloroform, tetraklorkarbon, klorbenzen, 5 metylenklorid, alifatiske etere, som f.eks. butyleter, cycliske etere, som f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, sulfoksyder, som f.eks. dimetylsulfoksyd, tertiære syreamider, som f.eks. dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, heksametylfosforsyre triamid, alifatiske alkoholer, som metanol, etanol, 10 isopropanol, amylalkohol, tertiær butanol, cykloalifatiske hydrokarboner, som cykloheksan o.l. Også vandige blandinger av de nevnte løsningsmidlene kan anvendes. Hyppig arbeides ved tilbakeløpstemperaturen for det anvendte løsnings- hhv. dispergeringsmiddel. Hyppig anvendes alkylerings-reaksjons- 15 deltagerne i overskudd. Alkyleringen kan også foregå i nærvær av tetraalkylammoniumsalter (spesielt halogenidene) i kombinasjon med alkalihydroksyder ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis 20-80°C i et aprotisk løsningsmiddel eller også i kloroform eller metylenklorid. Som aprotiske 20 løsningsmidler, kommer spesielt i betraktning: tertiære amider (dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, heksametylfosforsyre triamid), dimetylsulfoksyd, acetonitril, dimetoksyetan, aceton, tetrahydrofuran.

25 Ved acyleringen innføres eksempelvis i forbindelser med formel I hvor  $R_3$  er hydrogen, en  $C_2-C_6$ -alkanoylgruppe som eventuelt er substituert med en  $C_3-C_6$ -cykloalkylrest eller en karb- $C_1-C_6$ -alkoksygruppe. Det arbeides herved på i og for seg kjent måte, fortrinnsvis under anvendelse av 30 karb- $C_1-C_6$ -alkoksyhalogenider (eller de tilsvarende anhydri- der), eller under anvendelse av  $C_2-C_6$ -alkanoylhalogenider (hhv. tilsvarende anhydri- der), hvorved alkanoylgruppen også kan være substituert med en  $C_3-C_6$ -cykloalkylrest. Reaksjonstemperaturene ligger fortrinnsvis mellom 30 og 35 120°C.

Eventuelt kan det ved alkyleringen og acyleringen også arbeides slik, at det først fremstilles en alkaliforbindelse

(natrium-, kalium- eller også litium-salt f.eks.), av de forbindelser som skal alkyleres hhv. acyleres, idet de omsettes i et inert løsningsmiddel som f.eks. dioksan, dimetylformamid, benzen eller toluen, med et alkalimetall, 5 alkalihydrid eller alkaliamider (spesielt natrium eller natriumforbindelser) eller butyllitium ved temperaturer mellom 0 og 150°C og deretter tilføyes det alkylende middel.

Istedet for de anførte alkylerings- og acyleringsmidler, 10 kan det også anvendes andre kjemisk ekvivalente midler som er vanlige i kjemien (se f.eks. også L.F. og Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. 1, sider 1303-4 og vol. 2, side 471).

15 2. Til forbindelser med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen, kan det eksempelvis anleires  $C_3$ - $C_6$ -alkenyler, som i nabostilling til dobbeltbindingen inneholder en  $C_1$ - $C_6$ -alkylkarbonylgruppe, en karb- $C_1$ - $C_6$ -alkoksygruppe eller en benzoylgruppe. Denne reaksjonen kan gjennomføres i løsningsmidler ved temperaturer 20 mellom 120 og 150°C. Som løsningsmidler egner seg for dette eksempelvis:  $C_1$ - $C_6$ -alkanoler, alifatiske, mettede eterer, aromatiske hydrokarboner (benzen, toluen, xylener), klorerte alifatiske hydrokarboner (metylenklorid, kloroform, diklorethan).

25 3. I slike forbindelser med formel I, hvor  $R_3$  er én metylgruppe, kan karb- $C_1$ - $C_6$ -alkoksygruppen innføres ved reaksjon med halogenmaursyre- $C_1$ - $C_6$ -alkylestere eller med fosgen, fulgt av en etterfølgende omsetning med en  $C_1$ - $C_6$ -alkanol. 30 Fortrinnsvis anvendes klormaursyre- $C_1$ - $C_6$ -alkylestere, (f.eks. klormaursyre etylester).

Disse reaksjoner gjennomføres med eller uten løsnings- hhv. suspensjonsmidler ved temperaturer mellom 20 og 180°C, for- 35 trinnvis 40 - 120°C. Som løsningsmidler for disse reaksjonene, kommer eksempelvis på tale: aromatiske hydrokarboner (toluen, xylen), klorerte hydrokarboner, som metylenklorid

164237

14

eller kloroform.

4. Dersom resten  $R_3$  i forbindelser med formel I er en karb-  
 $C_1-C_6$ -alkoksygruppe, en  $C_2-C_6$ -alkanoylgruppe (eventuelt  
5 substituert med en cykloalkylrest), kan disse grupper avspal-  
tes solvolyttisk under dannelse av forbindelser med formel  
I, hvor  $R_3$  er hydrogen. Denne avspaltning foregår på kjent  
måte, eksempelvis ved forsåpning med syrer (mineralsyrer,  
som saltsyre, svovelsyre, spesielt konsentrerte halogenhydro-  
10 gensyrer, som HBr/iseddik), eller ved hjelp av basiske sub-  
stanser (pottaske, soda, vandige alkaliløsninger, alkoholiske  
alkaliløsninger, vandig  $NH_3$ ) ved temperaturer mellom 10  
og  $150^\circ C$ , spesielt  $20-100^\circ C$ . Dersom  $R_3$  er gruppen T og  
denne gruppe T er en solvolyttisk avspaltbar beskyttelses-  
15 gruppe (f.eks.: triflouracetylrest, tritylrest, p-toluen-  
sulfonylrest, formylrest, tert.-butyloksykarbonylrest o.l.),  
foregår avspaltningen av denne gruppe T på samme måte.

Dersom  $R_3$  er en benzylgruppe, en alfa-fenyletylgruppe eller  
20 som gruppe T, er en annen vanlig hydrerende avspaltbar  
beskyttelsesgruppe, foregår avspaltningen hensiktsmessig  
ved katalyttisk hydrering i nærvær av vanlige hydrerings-  
katalysatorer, spesielt palladium-katalysatorer, platina-  
oksyd eller også Raney-nikkel, i et løsnings- eller suspen-  
25 sjonsmiddel, eventuelt under forhøyet trykk ved temperaturer  
mellom 20 og  $100^\circ C$ , spesielt  $40-80^\circ C$ . Som løsnings- hhv.  
suspensjonsmiddel, kommer eksempelvis i betraktning: vann,  
lavere alifatiske alkoholer, cykliske etere som dioksan  
eller tetrahydrofuran, alifatiske etere, dimetylformamid  
30 osv., såvel som blandinger av disse midler. Som beskyttelses-  
grupper, som er avspaltbare ved hydrogenolyse, kommer eksem-  
pelvis på tale: alfa-arylalkylrester, benzylrester som er  
substituert i benzenkjernen (p-brom- eller p-nitrobenzyl-  
rest), aralkoksykarbonylrester som karbobenzoksyrest, karbo-  
35 benztiorest.

Som beskyttelsesgrupper T kommer spesielt på tale de be-

skyttelsesgrupper som er vanlige ved peptid-syntesen. Bl.a. henvises det når det gjelder dette også til boken til Jesse P. Greenstein og Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", N.Y. 1961, John Wiley and Sons, Inc., vol. 2, eksempelvis side 883 ff.

5. Dersom en av eller også begge restene  $R_1$ ,  $R_2$  betyr en nitrogruppe, kan denne reduseres til den tilsvarende amino-  
gruppe. For denne reduksjonen kommer spesielt den kataly-  
tiske hydreringen i betraktning. Som katalysatorer kommer  
f.eks. på tale: Raney-nikkel, edelmetaller, som palladium  
og platina, såvel som forbindelser derav, med og uten bærere  
som eksempelvis bariumsulfat, kalsiumsulfat osv. Det anbefales å foreta hydreringen av nitrogruppen ved temperaturer  
mellom 20 og 80°C, og et trykk på omtrent 5-50 at i et  
løsningsmiddel, eksempelvis alkoholer, dioksan, tetrahydro-  
furan osv. For den etterfølgende isolering av de reduserte  
forbindelsene, kan det i mange tilfeller fordelaktig når  
det til å begynne med tilsettes et tørkemiddel, som f.eks.  
vannfritt natrium- eller magnesiumsulfat til den blanding  
som skal hydreres. Reduksjonen kan imidlertid også gjennom-  
føres med nascerende hydrogen, eksempelvis sink/saltsyre,  
tinn/saltsyre, jern/saltsyre eller med salter av svovelhydro-  
gen i alkohol/vann ved 70 til 120°C, eller med akti-  
vert aluminium i vannholdig eter ved 20-40°C, eller med  
tinn(II)-klorid/saltsyre.

6. Aktiverte halogenatomer i pyridinringen kan eksempelvis utbyttes mot andre rester, eksempelvis en mono- eller di-  
 $C_1-C_6$ -alkylaminogruppe, eller en aminogruppe, som eventuelt  
er substituert med fenyl eller halogenfenyl, eller fenyl-  
 $C_1-C_4$ -alkyl. Denne omsetning kan eksempelvis gjennomføres  
i et inert løsnings- eller suspensjonsmiddel som tetrahydro-  
furan, dioksan, lavere alkanoler (etanol, n-propanol), di-  
metylsulfoksyd eller dimetylformamid, eller også i nærvær  
av et overskudd av den basiske reaksjonspartneren ved temp-  
eraturer mellom 50 og 200°C, fortrinnsvis 80 til 130°C.

Derved kan det tilsettes syreakseptorer som pottaske, natriumkarbonat, kalsiumkarbonat eller ikke-kvaterniserende, tertiære aminer, som diisopropylmetylamin. Halogenatomer i 3-, 4- eller 5-stilling i pyridinringen egner seg herfor, når de f.eks. er aktivert med en nitrogruppe.

Overføringen av forbindelser med formel I til de tilsvarende amin-oksyder (f.eks. oksydasjon av N-atomer som resten  $R_3$  resten sitter på), og/eller pyridin-N-oksydene kan eksempelvis gjennomføres i inerte løsningsmidler, som kloroform eller andre klorhydrokarboner, benzen, toluen, aceton, for-  
tynnet eddiksyre eller eddiksyreetyler med hydrogenperoksyd, en vanlig alifatisk eller aromatisk persyre (pereddiksyre, benzopersyre, m-klorbenzopersyre) eller andre monosubstitusjonsprodukter av hydrogenperoksyd som alkaliperoksyder eller alkylperoksyder (f.eks. tert.-butyl peroksyd), ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis 0 til 100°C. Dersom X = S oppstår herved først de tilsvarende sulfoksyder, hvv. sulfoner. Disse lar seg så videre-oksydere til aminoksydene.

Overføringen av forbindelser med formel I hvor X betyr et svovelatom til slike forbindelser hvor X er gruppen SO eller  $SO_2$ , foregår likeledes ved oksydasjon på i og for seg kjent måte. Som oksydasjonsmiddel kan det med godt resultat eksempelvis anvendes hydrogenperoksyd, dinitrogenetroksyd, kaliumpermanganat, persyre (f.eks. benzopersyre, ftalmonopersyre, pereddiksyre), salpetersyre, kromsyre eller andre kjent oksydasjonsmidler. Herved arbeides hensiktsmessig i nærvær av vann eller av løsningsmidler, f.eks. av alkoholer, eddiksyre (iseddik), eddiksyreetyler, benzen, aceton eller kloroform. Særlig de lavere alkoholene, f.eks. metanol eller også eddiksyre er godt egnet. Ved oksydasjonen med 30%-ig hydrogenperoksyd, persyrer, salpetersyre, nitrose gasser (nitrogendioksyd) under avkjøling, eksempelvis ved temperaturer mellom -20 og +20°C, oppnås vanligvis som hovedprodukt det tilsvarende sulfoksyd ved siden av mindre mengder

- av sulfonet. Videre kan tilsvarende sulfoksyder fremstilles fra forbindelser med formel I, hvor  $X = S$ , ved oksydasjon med kromsyre (f.eks. i eddiksur løsning ved temperaturer mellom 50 og 100°C), ved oksydasjon eksempelvis med jodoso-  
5 benzen eller ved behandling med brom (f.eks. i et halogenhydrogen som kloroform eller tetraklorkarbon under avkjøling) og etterfølgende hydrolyse av dibromderivatet, ved hjelp av vann eller fortynnet alkalilut. Når det gjelder reaksjonsbetingelser, såvel som andre oksydasjonsmidler, henvises  
10 det eksempelvis til Houben Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind IX (1955), sider 211-218. Også en oksydasjon av sulfider med formel I ( $X=S$ ) med dimetylsulfoksyd ved høyere temperatur (150-180°C) ifølge J.Org.Chem. 23 (1958), sider 2028-2029 er mulig.
- 15 De oppnådde sulfoner og sulfoksyder kan skilles ved hjelp av vanlige skillefremgangsmåter, eksempelvis ved søylekromatografi på silikagel.
- 20 Med sterkere oksydasjonsmidler, som f.eks. kaliumpermanganat i eddik- eller vandig-svovelsur løsning ved temperaturer mellom 50 og 100°C, oppnås det tilsvarende sulfon i større utbytte hhv. som hovedprodukt. Oksydasjonen av forbindelser med formel I hvor  $X = S$  eller  $SO$ , kan eksempelvis også foregå  
25 ved hjelp av hydrogenperoksyd eller persyrer ved høyere temperatur, som f.eks. 80-120°C (i eddiksur løsning eller i iseddik og eddiksyreanhydrid, i nærvær av fosforsyre eller et annet binært middel som er vanlig for dette), ved hjelp av kromsyre, ved hjelp av anodisk oksydasjon eller eventuelt  
30 også ved hjelp av natriumhypokloridløsninger (se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", bind IX (1955), sider 227-231). En annen mulighet er oksydasjon med organiske hydroperoksyder (f.eks. alkylhydroperoksyder som tert.-butylhydroperoksyd) i nærvær av vanadium-, molybden- eller titan-  
35 forbindelser (f.eks. oksyder av de nevnte metaller som molybden-dioksyd, vanadium pentoksyd), i organiske løsningsmidler som aromatiske hydrokarboner (benzen), alkanoler (etanol)

eller estere av alifatiske karboksylsyrer med alkanoler (etylacetat) ved temperaturer mellom 40 og 120°C, fortrinnsvis 50 til 80°C ifølge Angewandte Chemie 78 (1966), side 937.

5

De forbindelser med formel I som inneholder asymmetriske karbonatomer og som, som regel, forekommer som racemater, kan spaltes i de optiske aktive isomerene på i og for seg kjent måte, eksempelvis ved hjelp av en optisk aktiv syre.

10 Det er imidlertid også mulig på forhånd å anvende en optisk aktiv utgangssubstans, hvorved det da som sluttprodukt oppnås en tilsvarende optisk aktiv, hhv. diastereomer form.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også D- og L-former som  
15 også DL-blandingen i det tilfelle at det forekommer et asymmetrisk C-atom i forbindelsen med formel I, og dersom det er to eller flere asymmetriske C-atomer likeledes de tilsvarende diastereomere former.

20 Avhengig av fremgangsmåtebetingelsene og utgangsstoffene, oppnås sluttstoffene med formel I i fri form, eller i form av deres salter. Saltene av sluttstoffene kan på i og for seg kjent måte, eksempelvis med alkali- eller ionevekslere  
25 igjen overføres til basene. Av de sistnevnte kan det utvinnes salter ved omsetning med organiske eller uorganiske syrer, spesielt slike, som er egnet til dannelsen av terapeutisk anvendbare salter. Som slike syrer, skal eksempelvis nevnes: halogenhydrogensyrer, svovelsyre, fosforsyrer, salpetersyre, perklorsyre, organiske mono-, di- eller tri-karbok-  
30 sylsyrer i den alifatiske, alicykliske, aromatiske eller heterocykliske rekken, såvel som sulfonsyrer. Eksempler på dette er: maur-, eddik-, propion-, rav-, glykol-, melke-, eple-, vin-, sitron-, askorbin-, malein-, fumar-, hydroksymalein- eller pyrodruesyre, fenyleddik-, benzo-, p-amino-  
35 salicylsyre, embonsyre, metansulfon-, etansulfon-, hydroksyetansulfon-, etylensulfonsyre, halogenbensensulfon-, toluensulfon-, naftalinsulfonsyre eller sulfanylsyre eller også

## 8-klor-teofyllin.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er egnet for fremstilling av farmasøytiske preparater. De farmasøytiske preparatene  
5 hhv. medikamentene kan inneholde en eller flere av forbindelsene med formel I, eventuelt i blanding med andre farmakologisk, hhv. farmasøytisk virksomme stoffer. Fremstillingen av legemidlene foregår på kjent måte, hvorved de kjente og vanlige farmasøytiske hjelpestoffene, såvel som  
10 andre vanlige bære- og fortynningsmidler kan anvendes.

Forbindelsene ifølge fremgangsmåten oppviser eksempelvis en god analgetisk virkning i elektrosmerte-testen\*, Hot-Plate-testen\*\*, Tail-Flick\*\*\*, og Haffner-testen\*\*\*\*.

15 Ved de ovennevnte forsøksmetodene, ligger eksempelvis ED<sub>50</sub> ved en dose på 2,8 mg/kroppsvikt mus pr. os.

Denne analgetiske virkningen er sammenlignbar med virkningen av det kjente legemidlet Buprenorfin.

20

Den laveste, allerede analgetisk virksomme dose i det ovenfor nevnte dyreforsøket, er eksempelvis

1 - 1,5 mg/kg oralt

0,1 - 0,15 mg/kg intravenøst.

25

Som vanlig dosisområde for virkningen (dyreforsøk som ovenfor) kommer eksempelvis på tale:

1 - 8 mg/kg oralt

0,1 - 0,8 mg/intravenøst

30

\* I tilslutning til B. Blake et al., Med. Exp. 9, sider 146-150 (1963).

\*\* I tilslutning til Janssen og Jageneau, J. Pharmacol. 9, side 381 (1957).

35

\*\*\* I tilslutning til D'Amour og Smith, J. of Pharmacol. and exp. Therap., 72, side 74 (1941).

164237

20

\*\*\*\* I tilslutning til Haffner, Deutsche Medizinische  
Wochenschrift 55, side 731 (1929) og Bianchi og  
Franceschini, Brit. J. Pharmacol. 9, side 280  
(1954).

5

#### Eksempler

Generell fremgangsmåteforskrift for eksemplene 1-21 i tabell I  
under anvendelse av en utgangsforbindelse II, hvor Z er et  
10 halogenatom (klor):

-----  
0,05 mol 80%-ig natriumhydrid suspenderes i ca. 30 ml av det  
angitte vannfrie løsningsmiddel (se tabell I). Under omrøring  
15 tildryppes ved romtemperatur 0,04 mol av den tilsvarende alko-  
hol med formel III (Y=OH) eller 0,05 mol av det tilsvarende  
merkaptan med formel III, hvorved Y nå er SH (eventuelt løst  
i det samme løsningsmiddel). Reaksjonen starter under  
hydrogenutvikling. Blandingen oppvarmes til 50°C. Dersom  
20 det anvendes et merkaptan, oppvarmes til 60°C og 0,05 mol  
NaH oppløses i 50 ml av det aktuelle løsningsmidlet.  
Etter avslutning av reaksjonen tildryppes 0,05 mol av det  
tilsvarende klorpyridin (evt. i det samme absolute løs-  
ningsmiddel), fortrinnsvis ved romtemperatur, og reaksjons-  
25 blandingen oppvarmes i noen timer (3-6 timer) under til-  
bakeløp (dersom det anvendes et merkaptan til 80-100°C).  
Etter avkjøling hydrolyseres så med vann, og den oppnådde  
vandige løsningen ekstraheres flere ganger med dietyleter  
eller metylenklorid. Etter tørking over magnesiumsulfat  
og filtrering, avdestilleres løsningsmidlet i vakuum.  
30 Opparbeidelsen kan foregå på tre forskjellige måter:

- A) Rensing av resten ved preparativ søylekromatografi på  
silikagel og eventuelt etterfølgende saltdannelse,  
eksempelvis med isopropanolisk HCl,  
35
- B) Rensing ved destillasjon i vakuum og eventuelt etter-  
følgende saltdannelse som under A), eller

C) Dersom den oppnådde rest ikke er sterkt forurenset, kan saltdannelsen foretas uten forangående rensing. Som regel løses resten i isopropanol og tilsettes isopropanolisk saltsyre.

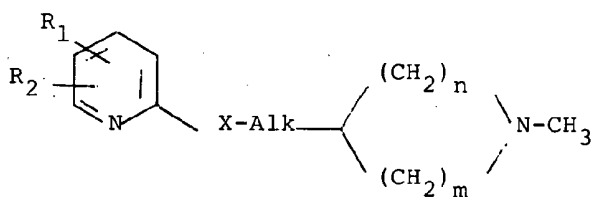
5

Det utkrystalliserte saltet avfiltreres og omkrystalliseres i et løsningsmiddel.

De således fremstilte forbindelser med nedenstående formel er oppført i tabell I.

10

15



20

25

30

35

164237

22

5

10

15

20

25

30

35

Tabell 1

Eks. nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Alk	n	m	Løsnings- middel	Rensnings- metode	Smp. som hydro- klorid
1	6-Cl	H	0	-	2	2	DMSO	C	186-187°C
2	6-Cl	H	0	-	3	1	DMSO	C	180-183°C
3	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	3	DMSO	C	134-136°C
4	6-Cl	H	0	-	2	3	DMSO	C	110-113°C
5	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub>	0	4	DMAC	C	147-148°C
6	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub>	1	3	DMAC	C	168-169°C
7	6-Cl	3-NO <sub>2</sub>	0	-	2	2	DMF	X	214-216°C
8	6-Cl	3-NH <sub>2</sub>	0	-	-	2	Dioksan	C	245-250°C
9	3-NO <sub>2</sub>	H	0	-	2	2	Dioksan	C	240-241°C
10	6-Cl	2-NHCOCH <sub>3</sub>	0	-	2	2	Dioksan	C	226-230°C
11	6-Cl	H	0	-	Tropanyl-(3)-rest		DMSO	C	250-251°C
12	6-Cl	H	0	-	Chinuklidy1-(3)-rest		DMSO	A	155-157°C
13	6-Cl	H	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	3	DMSO	A	155-157°C
14	H	H	S	-	2	2	DMSO	C	132-134°C

maleat

Tabell 1 forts.

Eks. nr	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Alk	n	m	Løsnings- middel	Rensnings- metode	Smp. F. som hydroklorid
15	6-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	110-112°C maleat
16	6-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	184-187°C
17	6-CH <sub>3</sub>	H	S	-	2	2	DMSO	B	216-218°C dihydroklorid
18	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	-	2	2	DMSO	B	165-167°C
19	6-Br	H	S	-	2	2	DMSO	C	198-199°C
20	5-Cl	H	S	-	2	2	Toluen	C	134-136°C maleat*
21	3-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	125-126°C maleat*

DMSO = dimetylsulfoksyd; DMF = dimetylformamid; DMAC = dimetylacetamid.

En strek (-) i spalte Alk betyr et her bortfaller gruppen Alk.

Maleatene i eksemplene 14 og 15 ble fremstilt ved hjelp av isopropanolisk maleinsyreløsn.

\* Disse maleater ble fremstilt med maleinsyre i aceton og ømkrySTALLISERT fra etanol.

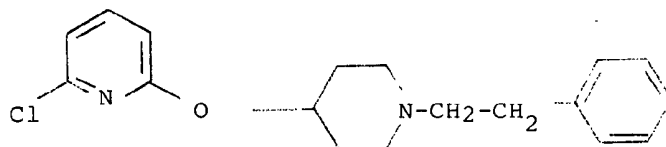
164237

24

Eksempel 22.

6-klor-2-[(N-2-fenyletyl)-piperidyl-(4)-oksy]-pyridin.

5



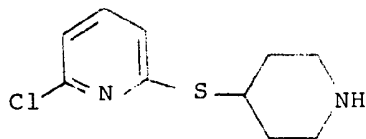
Til løsningen av 8,2 g (0,04 mol) N-(2-fenyletyl)-4-  
 10 hydroksypiperidin i 60 ml absolutt dimetylacetamid tilset-  
 tes under røring ved romtemperatur porsjonsvis 1,3 g 75%-  
 ig natriumhydrid. Etter avsluttet tilsetning, tilføyes  
 5,9 g (0,04 mol) 2,6-diklorpyridin. Reaksjonsblandingen  
 oppvarmes i 8 timer til 120-130°C. Deretter avkjøles til  
 15 romtemperatur og helles i ca. 300 ml vann. Det utfelte  
 krystallinske produktet fraskilles. Etter ca. 1 times  
 omrøring i 2 n vandig saltsyre, avsuges, vaskes med vann,  
 tørkes og omkrystalliseres fra etanol.

20 Hydrokloridets smp: 253-254°C.

Eksempel 23.

6-klor-2-[(piperidyl-(4)-tio)-pyridin.

25



Reaksjonen gjennomføres i argon-atmosfære. 0,27 g 80%-  
 30 ig natriumhydrid (0,009 mol) suspenderes i 10 ml dimetyl-  
 acetamid. Det avkjøles med is og så tilsettes 0,615 g  
 (0,004 mol) fast 4-merkpto-piperidin-hydroklorid og omrøres  
 i 10 minutter. Til denne blanding tildryppes så en løsning  
 av 0,588 g (0,004 mol) 2,6-diklor-pyridin i 5 ml dimetyl-  
 35 tamid og reaksjonsblandingen omrøres i 2,5 timer ved rom-  
 temperatur.

Opparbeidelse av reaksjonsblandingen: under avkjøling

tildryppes 25 ml vann, det tilsettes deretter 20 ml metylenklorid, den organiske fasen fraskilles, den vandige fasen ristes to ganger med hver gang 15 ml metylenklorid, de forenede organiske fasene vaskes to ganger med hver gang 10 ml vann, tørkes med natriumsulfat, løsningen inndampes på en rotasjonsfordamper, resten tilsettes 10 ml absolutt etanol, og inndampes videre. Det oppnås ca. 1,5 ml av en gul væske, som renses ved hjelp av søylekromatografi på 60 g silikagel ("Geduran Si" 60, firma Merck, Darmstadt) (fyllehøyde for søylen 400 mm, diameter 22 mm). Det elueres med en blanding av 850 ml kloroform, 150 ml etanol og 10 ml konsentrert, vandig ammoniakk.

Det produkt som oppnås etter fjerning av elueringsmidlet fortynnes med 10 ml eter, tildryppes en ekvivalent mengde HCl i isopropanol og blandingen stilles i kjøleskapet i flere timer etter tilsetning av pødekrystaller. Det utkrystalliserte hydrokloridet av 6-klor-2-(piperidyl-(4)-tio<sup>7</sup>-pyridin) avsuges, vaskes med eter og tørkes under oljepumpevakuum ved 50°C. Smp. for hydrokloridet 132-133°C.

4-merkaptopiperidin(hydrokloridet) kan eksempelvis oppnås på følgende måte utgående fra 1-metyl-piperidinon-(4):

Inn i løsningen av 1026 g (0,066 mol) nydestillert 1-metyl-piperidinon-(4) i 1,5 liter isopropanol innledes under omrøring en livlig strøm av hydrogensvovel. Temperaturen i reaksjonsblandingen holdes mellom 10 og 15°C. Overskudd svovelhydrogen absorberes i handelsvanlig natriumhypoklorid-løsning. Etter ca. 2 timers innledning, begynner reaksjonsproduktet å krystallisere fra løsningen. Gasstilførselen fortsettes i ytterligere 2 timer. Det således oppnådde 1-metyl-piperidin-4-bis(hydrosulfid)-hydratet avsuges, ettervaskes to ganger med hver gang 300 ml kald isopropanol og to ganger med hver gang 500 ml dietyleter. Substansen oppbevares mørkt over fosforpentoksyd og skal viderearbeides raskt.

350 g (0,23 mol) pulverisert natriumborhydrid suspenderes i 2,5 liter isopropanol. Under omrøring tilsettes porsjonsvis 1396 g (7,7 mol) 1-metyl-piperidin-4-bis-(hydrosulfid)-hydrat. Reaksjonen forløper eksotermt. Det avkjøles med  
5 et isbad, temperaturen skal ikke overstige 25°C. Det svovelhydrogen som blir fritt, absorberes i handelsvanlig natriumhypokloritløsning. Etter avsluttet tilsetning fjernes kjølebadet, og reaksjonsblandingen får stå over natten ved romtemperatur. Deretter oppvarmes reaksjons-  
10 blandingen i ca. 60 minutter under kontinuerlig stigning av temperaturen til 80°C, og får stå der i 2 timer. Isopropanolen avdestilleres i stor grad med en nedstigende kjøler og under svakt vakuum (100 Torr).

15 Den pastaformige resten avkjøles til romtemperatur og tilsettes så 1,5 liter dietyleter. Det oppstår en godt rørbar suspensjon. Under ytterligere avkjøling, tildryppes langsomt 740 ml isvann. Etter at ca. halvparten av vannmengden er tildryppet, har kolbeinnholdet igjen antatt en tungt  
20 rørbar pastaformig konsistens. Ytterligere vanntilsetning fører igjen til bedre røring, og tydelig skille mellom organisk fase og uorganisk boranatrest. Røringen innstilles, eterfasen avsuges med hevert. Resten utrøres 3 ganger med hver gang 500 ml ny eter. De forgrenede, organiske  
25 fasene tørkes over magnesiumsulfat. Etter filtrering indampes løsningen under forminsket trykk på en rotasjonsfordamper. Resten underkastes en vakuumrestrasjon. På grunn av det lave kokepunktet ( $k_p$  35-40°C) oppfanges det således oppnådde 1-metyl-4-merkaptopiperidin i et forlag som er  
30 avkjølt med metanol/tørris.

Til løsningen av 65,5 g (0,5 mol) 1-metyl-4-merkaptopiperidin i 300 ml aceton tildryppes under omrøring ved 15-20°C 59,6 g (0,56 mol) kloretylformiat. Hydrokloridet  
35 av 1-metyl-4-etoksykarbonyl-merkaptopiperidinet faller herved ut som et krystallinsk produkt, og avsuges etter avsluttet reaksjon, vaskes med aceton og tørkes. Fra saltet

i vandig løsning, settes basen i frihet ved hjelp av konsentrert, vandig ammoniakkløsning. Eterløsningen av basen tørkes med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtreres og inndampes. Substansen renses ved destillasjon. Kp.<sub>12</sub> 128-130°C.

5

Til løsningen av 100 g (0,48 mol) 1-metyl-4-etoksykarbonylmerkapto-piperidin i 80 ml toluen som var oppvarmet til 90°C, tildryppes under omrøring 106,3 g (0,88 mol) kloretylformiat i løpet av 30 minutter. Deretter oppvarmes i 2 timer til 100-110°C. Etter tilsetning av ytterligere 40 g kloretylformiat oppvarmes ytterligere i 3 timer.

10

Etter henstand over natten ved romtemperatur, avsuges over et glassfiberfilter. Løsningen inndampes på en rotasjonsfordamper, resten destilleres. Det oppnås 120 g (= 94% av teorien) 1-etoksykarbonyl-4-etoksykarbonylmerkapto-piperidin.

15

Kp. 0,2 138-140°C.

269,7 g (1,032 mol) 1-etoksykarbonyl-4-etoksykarbonylmerkapto-piperidin oppløses i en blanding av 886 ml (10,3 mol) konsentrert vandig saltsyre og 443 ml iseddik. Under omrøring oppvarmes det i løpet av 1 time til tilbakeløps-temperatur. Etter 60 timers reaksjonstid inndampes løsningen på en rotasjonsfordamper.

25

For i stor grad å fjerne restløsningsmiddelblandingen tilsettes den krystallinske resten to ganger 200 ml isopropanol. Deretter avdestilleres igjen. Det således oppnådde 4-merkapto-piperidin-hydroklorid omkrystalliseres fra etanol.

30

Smp. 183-184°C (spaltning).

Utbyttet oppgår til 117,6 g og øker etter opparbeiding av moderluten med ytterligere 27,5 g, dette er ~96% av teorien.

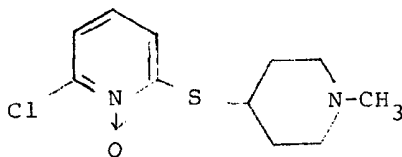
35

164237

28

Eksempel 24.6-klor-2- $\left[ \overline{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-tio $\overline{7}$ -pyridin-N-oksyd.

5



4,9 g (0,03 mol) 2,6-diklor-pyridin-N-oksyd tildryppes  
 10 til en løsning av 4,5 g (0,035 mol) N-metyl-4-merkaptopyperidin i 20 ml etanol. Piperidinforbindelsen foreligger som natriumsalt og ble på forhånd fremstilt ved hjelp av 11,9 g (0,035 mol) 20%-ig natriumetylaløsning. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 50°C og holdes ved denne temperatur  
 15 i 3 timer. Deretter felles reaksjonsblandingen i ca. 200 ml isvann, hvorved det faller ut en krystallinsk substans. Den avsuges, etter vaskes flere ganger med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol. Smp. 129-130°C.

20 Utgangssubstansen 2,6-diklor-pyridin-N-oksyd oppnås eksempelvis som følger: En løsning av 16 g (0,108 mol) 2,6-diklorpyridin og 17 g 35%-ig perhydrol (tilsvarende 5,9 g aktivt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, omtrent 0,17 mol) og 250 g trifluoreddiksyre oppvarmes i 8 timer på vannbad. Indre temperatur ca. 75°C. Deretter  
 25 helles løsningen i 1,5 liter vann. Herved utskilles en liten mengde av et krystallinsk produkt, som er uforandret 2,6-diklorpyridin. Etter avsugning av dette, inndampes løsningen vidtgående i vannstrålevakuum ved en badtemperatur på 30-35°C. Den flytende resten oppløses i 500 ml kloroform  
 30 og under omrøring tilsettes så mye vannfri pottaske at det ikke lenger finner sted noen gassutvikling, og dessuten at vannet bindes. Det avfiltreres ved en badtemperatur på 30-35°C, og inndampes i svakt vakuum til tørrhet. 2,6-diklor-pyridin-N-oksyd oppnås som krystallinsk rest.  
 35 Smp. 137-138°C.

Eksempel 25.

Fremstilling av en forbindelse II, hvor Z er SH eller OH og en forbindelse III, hvor Y er halogen:

5

En blanding av 0,06 mol av en forbindelse med formel III, hvor Y er halogen og 0,06 mol 6-klor-2-merkaptopyridin-natriumsalt i eksempelvis 60 ml n-propanol oppvarmes i flere timer (f.eks. 6 timer) under omrøring og tilbakesløp.

10

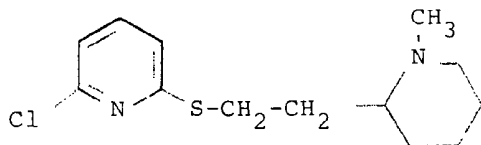
Etter avkjøling avsuges løsningen fra uløselige rester.

Løsningen inndampes og den sirupaktige resten ansyres med isopropanolisk saltsyre. Etter fortykning med aceton, utkrystalliseres hydrokloridet. Krystallene isoleres, vaskes med aceton og deretter med vann. Den videre rensing foregår ved omkrystallisering.

15

Av 9,3 g N-metyl-2-(2-klor-etyl)-piperidin og 9,6 g 2-natriummerkapto-6-klor-pyridin oppnås på den angitte måte 2- $\sqrt{2}$ -(N-metyl-piperidyl-(2)-etyl-merkaptol)-6-klor-pyridin med følgende formel:

20



25

Smp. for hydrokloridet: 165-167°C; omkrystalliseringen ble foretatt fra etanol/eter.

30

Forbindelsene ifølge eksemplene 13-16 i tabell 1 ble i tillegg fremstilt på denne måten.

6-klor-2-merkaptopyridinet kan eksempelvis fremstilles som følger:

35

Til 700 ml n-butanol tilsettes 103,1 g (0,70 mol) 2,6-diklorpyridin og 110,0 g (2 x 0,70 mol) natriumhydrogensulfid x H<sub>2</sub>O (71%-ig) og oppvarmes i alt 10 timer under tilbakestrømning.

Ved 35°C avsuges det og filtratet inndampes i vakuum ved 60°C (170 g rest). Resten utrøres med 1 liter eter og for stå over natten. Det dannede faste produktet (natrium-saltet) avsuges, vaskes godt med eter og tørkes i 24 timer i vakuum ved 35°C.

Eksempelene 24-46 (tabell 2) gjelder innføringen av resten  $R_3$  i forbindelsene med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen ved alkylering eller acylering.

10

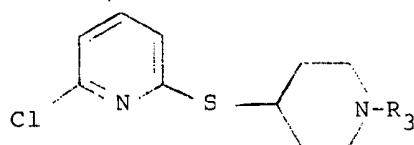
Generell forskrift for eksemplene 24-43:

Aminet med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen, oppvarmes under tilbakeløp med halogenidet med formel  $HalR_3$  (overskudd av halogenidet på 10-300 mol%) og basen (2-6 gangers overskudd) i løsningsmidler i flere timer (til ingen ytterligere reaksjon kan påvises etter tynnsjikt-kromatografisk kontroll). Etter avkjøling, avfiltrering av bunnfallet og inndamping av løsningsmidlet, foregår den videre opparbeidelse på vanlig måte ved saltdannelse, i noen tilfeller er en kromatografisk rensing på silikagel nødvendig.

20

De således fremstilte forbindelser med formelen

25



er oppført i tabell 2.

30

35

5

10

15




20

25

30



35

Tabell 2

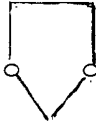


Eks. nr.	R <sub>3</sub>	Løsnings- middel	Basisk forbindelse	Salt	Smp.
26	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	dioksan	TEA	Maleat	126-127°C
27	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	dioksan	TEA	oksalat	134-136°C
28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	xylene	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	base	67-70°C
29	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO- 	dioksan	TEA	HCl	169-173°C
30	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	dioksan	TEA	HCl	172-175°C
31	CH <sub>2</sub> - 	dioksan	TEA	oksalat	175-178°C
32	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	DMAC/toluen	NaHCO <sub>3</sub>	oksalat	155-156°C
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	dioksan	TEA	HCl	203-205°C

35 20 15 10 5

Tabell 2 forts.

Eks. nr.	R <sub>3</sub>	Løsnings- middel	Basisk forbindelse	Salt	Smp.
34	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	dioksan	TEA	oksalat	160°C
35	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>	DMAC/toluen	NaHCO <sub>3</sub>	maleat	135-136°C
36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	DMAC/toluen	NaHCO <sub>3</sub>	HCl	167-169°C
37	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMAC/toluen	NaHCO <sub>3</sub>	HCl	273-277°C
38		DMAC/toluen	NaHCO <sub>3</sub> / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCl	205-260°C
39	COCH <sub>3</sub>	dioksan	TEA	base	210-215°C
40	CH <sub>2</sub> 	DMAC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCl	173-175°C

Tabell 2 forts.

Eks. nr	R <sub>3</sub>	Løsnings- middel	Basisk forbindelse	Salt	Smp.
41	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH	Toluen	NaHCO <sub>3</sub> / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Oksalat	176-178°C
42	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	dioksan	TEA	HCl	198-201°C
43		toluen	NaHCO <sub>3</sub>	HCl	208-210°C

TEA = trietylamin

DMAC = dimetylacetamid.

164237

34

Eksempel 44

2- $\overline{N}$ -(2,3-dihydroksy-propyl)-piperidyl-(4)-tio-6-klor-pyridin.

5



10

4,85 g (0,012 mol) 2-(piperidyl-(4)-tio-6-klor-pyridin (fri base) oppvarmes sammen med 1,4 ml glycid og 40 ml isopropanol i 5 timer til kokning. Den isopropanoliske løsningen inndampes og tilsettes 6 ml isopropanolisk HCl. Hydroklo-

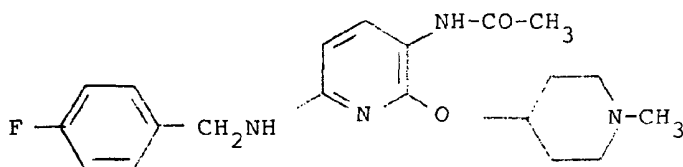
15 ridet utkrystalliseres langsomt.

Smp. for hydrokloridet: 115-121°C.

Eksempel 45

20 2- $\overline{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy-3-acetylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin.

25



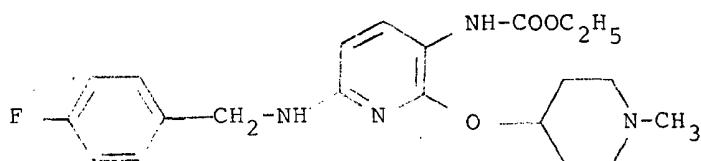
Til hydreringsløsningen av 0,025 mol 2- $\overline{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy-3-amino-6-(4-flour-benzylamino)-pyridin, som ble oppnådd ved hydrering av 4,5 g (0,025 mol) av den tilsvarende 3-nitro-forbindelsen i 150 ml dioksan i nærvær av en palladium-kull-katalysator ved 60°C og 5 bar, tilføyes under nitrogen 1,8 ml acetylchlorid. Det hydroklorid som faller ut, avsuges og basen frigjøres på vanlig måte med natronlut.

35 Smp. for hydrokloridet: 188-190°C.

Eksempel 46

2- $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy $\bar{7}$ -3-etoksykarbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin.

5



10

Til hydreringsløsningen av 0,02 mol 2- $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy $\bar{7}$ -3-amino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin, som ble oppnådd ved hydrering av 7,2 g (0,02 mol) av den tilsvarende 3-nitro-forbindelsen i 125 ml dioksan i nærvær av en palladium-kull-katalysator ved 60°C og 5 bar, tildryppes under røring og nitrogenatomsfære 4 ml klormaursyreetyler. Det omrøres i  $\frac{1}{2}$  time ved romtemperatur, løsningen inndampes og resten utrøres med en bensin-eter-blanding 1:1. Den utkrystalliserte substansen avsuges og omkrystalliseres fra metanol.

20 Smp. for dihydroklorider: 202-207°C.

Den frie basen oppnås fra dihydrokloridet eksempelvis ved behandling med natronlut.

25 Smp. for basen: 168-169°C (uten omkrystallisasjon).

Eksempelene 47-53 (tabell 3).

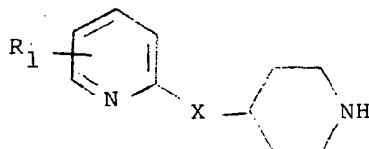
Disse eksempler gjelder utbytting av en metylgruppe i piperidinringen i forbindelser med formel I ( $R_3 = CH_3$ ) mot etoksykarbonylgruppen og den etterfølgende avspaltning av den sistnevnte.

Generell forskrift:

35 0,09 mol av en forbindelse med formel I, hvor  $R_3 = CH_3$ , oppløses i 30 ml toluen og tildryppes under omrøring til en løsning av 0,18 mol klormaursyreetyler i 30 ml toluen

som er oppvarmet til 85°C i løpet av ca. 30 minutter. Etter avsluttet tildrypping, oppvarmes enda i 6 timer under omrøring og tilbakeløp, etter avkjøling frafiltreres faste bestanddeler og løsningen inndampes til tørrhet. Det resulterende N-karbetoksy-produkt renses som regel ikke videre, og anvendes som råprodukt. Råproduktet (forbindelser med formel I, hvor  $R_3 = \text{CO-OC}_2\text{H}_5$ ), oppløses i en blanding av 80 g konsentrert, vandig saltsyre og 40 ml iseddik. Den oppvarmes i 15 timer under tilbakeløp. Deretter inndampes til tørrhet, resten tilsettes isopropanol og inndampes på nytt. Den faste resten renses ved omkrystallisasjon. De fremstilte forbindelsene med følgende formel

15



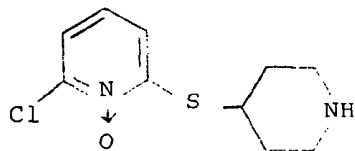
er oppført i tabell 3.

#### 20 Eksempel 54

(Utbyttning av en metylgruppe i piperidinringen mot etoksykarbonyl og avspaltning av den sistnevnte).

25 6-klor-2-(piperidyl-(4)-tio)-pyridin-N-oksyd.

30



Løsningen av 3,5 g 2-(1-metylpiperidin-4-merkaptio)-6-klorpyridin-N-oksyd i 20 ml klormaurisyreetyl ester oppvarmes under omrøring og tilbakeløp. Etter hver 3. time tilsettes ytterligere 20 ml klormaurisyreetyl ester (i alt 3 ganger). I alt oppvarmes altså 9 timer. Deretter inndampes til tørrhet. Den faste resten omkrystalliseres fra etanol.

35  
30  
25  
20  
15  
10  
5

Tabell 3.

Eks. nr.	R <sub>1</sub>	X	Salt	Smp.
47	6-Cl	0	HCl	219-220°C
48	6-Cl	S	maleat	144-145°C
49	6-Cl	S	HCl	126-127°C
50	H	S	2HCl	256-257°C
51	5-CH <sub>3</sub>	S	2HCl	132-133°C
52	5-Cl	S	HCl	211-212°C
53	3-Cl	S	HCl	201-202°C

164237

38

Det således oppnådde 6-klor-2-( $\bar{N}$ -karboksy-piperidyl-(4)-tio $\bar{7}$ -pyridin smelter ved 151-152°C.

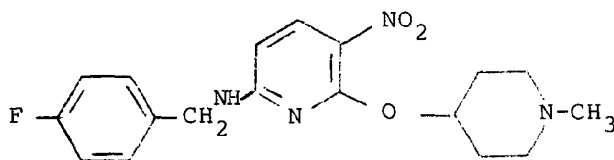
2,4 g (0,0075 mol) av denne karbetoksy-forbindelsen oppvar-  
 5 mes med 7,6 g konsentrert vandig HCl (0,075 mol) og 5 ml  
 iseddik i 16 timer under omrøring og tilbakeløp. Deretter  
 inndampes løsningen og den krystallinske resten tilsettes  
 25 ml metanol. Den inndampes på nytt til tørrhet. Deretter  
 oppløses resten i den nødvendige mengde metanol i kokevarme.  
 10 Etter tilsetning av kieselgur filtreres det og eter tilset-  
 tes til begynnende uklarhet. 6-klor-2-( $\bar{p}$ -piperidyl-(4)-tio $\bar{7}$ -  
 pyridin-N-oksyd-hydroklorid utkrystalliserer. Etter 1 times  
 henstand i et isbad avsuges det, vaskes med aceton og tørkes.  
 Smp. for hydrokloridet 232-233°C (spaltning).

15

#### Eksempel 55

2-( $\bar{n}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy $\bar{7}$ -3-nitro-6-(4-fluorbenzyl-  
 amino)-pyridin.

20



25

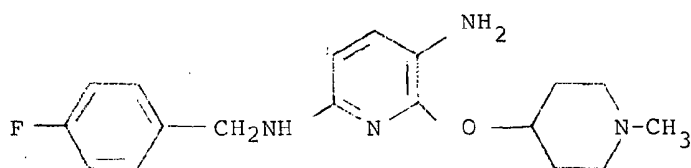
31 g (0,114 mol) 2-( $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy $\bar{7}$ -3-nitro-  
 6-klor-pyridin- 15,6 g (0,125 mol) 4-fluorbenzylamin, 34,5  
 ml (0,125 mol) trietylamin og 70 ml isopropanol oppvarmes  
 i 7 timer under tilbakeløp. Det trietylammmoniumklorid som  
 30 faller ut etter avkjøling, avsuges og moderluten inndampes  
 i vakuum. Derved utkrystalliserer tittelforbindelsen i  
 form av den frie basen, og avsuges og tørkes.  
 Smp.: 90-94°C.

35

Eksempel 56

2-( $\bar{n}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy)-3-amino-6-(4-fluorbenzyl-  
amino)-pyridin

5



10

4,5 g (0,0125 mol) 2-( $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-oksy)-3-nitro-  
6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin og 0,6 g palladium på  
aktivkull (5%) suspenderes i 125 ml dioksan og hydreres  
i 5 timer ved 60°C, og 5 bar i et hydreringsapparat.

15 Etter fjerning av katalysatoren tilsettes overskudd isopro-  
panolisk HCl. Det dihydroklorid som faller ut, avsuges  
og omkrystalliseres fra etanol under tilsetning av litt  
eter.

Smp. for dihydrokloridet: 245-248°C.

20

Eksempel 57

2-( $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-tio)-6-klor-pyridin-sulfoksyd og  
-sulfon.

25

5 g (0,018 mol) 2-( $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-tio)-6-klorpyridin-  
hydroklorid oppløses i 50 ml metanol. Det innstilles på  
pH 4 med 1 n vandig saltsyre og løsningen oppvarmes til  
50°C. Under omrøring tildryppes 2,4 g (ca. 0,021 mol) 30%-  
30 ig H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Reaksjonsblandingen oppvarmes til koking. Etter  
ca. 2 timer tilføres på nytt 2,5 g 30%-ig H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Etter i  
alt 16 timers reaksjonstid, ødelegges overskudd H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ved  
tilsetning av konsentrert maursyre. Løsningen inndampes  
ved romtemperatur og den sirupaktige resten oppløses i litt  
35 vann. Det gjøres alkalisk med konsentrert natronlut og  
den frie basen isoleres ved flere gangers ekstraksjon med  
eter. Etter tørking av den organiske fasen, avdestilleres

164237

40

løsningsmidlet i vakuum, den krystallinske resten renses ved søylekromatografi på silikagel (elueringsmiddel  $\text{CHCl}_3$ /metanol/ammoniakk 90:9:1). Det isoleres to substanser:

- 5 1. 400 mg sulfon smp. 123-124°C  
2. 2,3 g sulfoksyd smp. 136-137°C.

Sulfonet kan eksempelvis oppnås i større utbytte på følgende måte:

10

3 g (0,012 mol) 2- $\bar{N}$ -metyl-piperidyl-(4)-tio $\bar{7}$ -6-klor-pyridin oppløses i 30 ml iseddik. Under omrøring tildryppes ved 40°C en løsning av 3,5 g (0,022 mol) kaliumpermanganat i 50 ml vann (i løpet av 60 minutter). Etter avsluttet  
15 tildrypping, oppvarmes i 2 timer til 60°C. Det dannede bunnfallet avfiltreres og løsningen inndampes til tørrhet. Den resulterende krystallinske resten utrøres med eter og avsuges.  
Smp. 124-125°C.

20

25

30

35

Farmakologiske forsøk  
-----Fremgangsmåtebeskrivelse:

5

## 1. Haffner-test:

Forsøkene ble gjennomført ifølge Haffner (1) ved fremgangsmåten angitt av Bianchi og Franceschini (2). Som smertestimulans tjente påsetting av en arterieklemme på haleroten hos musene. Stoffene som skulle undersøkes ble adminstrert peroralt sammen med bærerstoffet "Methocel" (handelsvanlig bærerstoff på metylcellulosebasis) i form av en vandig suspensjon. Antallet dyr som i løpet av 30 sekunder ikke viste smertereaksjon (biting i klemmen), uttrykt som prosent av det samlede antallet dyr i gruppen, ga den analgetiske virkningen ved den angitte dosen.

15

## 2. Elektrosmerter-forsøk

Ifølge Blake (3) ble enkelte mus ført inni en arena hvor de ble stimulert med en firkantstrøm via gulvgitteret. Strømstyrken ble forhøyet inntil dyrene reagerte (smerteterskel) med lydytringer (vokalisasjon). Stoffene som skulle undersøkes ble tilført peroralt sammen med bærerstoffet "Methocel" (handelsvanlig bærerstoff på metylcellulosebasis) i form av en vandig suspensjon. En kontrollgruppe fikk den samme mengden suspensjon, som nå bare inneholdt "Methocel". Den analgetiske virkningen for stoffene ved den angitte dosen ble uttrykt som forhøyelse av smerteterskelen (i mA) sammenlignet med kontrollgruppen i prosent.

25  
30

- 
- (1) F. Haffner, Dtsch. Med. Wschr. 55, 731, 1929  
(2) C. Bianchi og J. Franceschini. Brit. J. Pharmacol. 9, 280, 1954  
(3) B. Blake et al., Med. exp. 9, 146 - 150, 1963

35

164237

42

Sammenligning av den analgetiske virkningen for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, ved elektrosmerte- og Haffner-test, med forbindelsen 2-(morfolino-etylmerkapt)-6-klorpyridin fra belgisk patentskrift nr. 630125. I dette patentskriftet angis forbindelsen i eksempel 5, forbindelsen er i det følgende gitt betegnelsen D 1126:

10	Forbindelse iflg. eksempel nr.	Siffer	Elektrosmertetest		Haffner-test	
			Dose mg/kg pr.os	% virkning	Dose mg/kg pr.os	% virkning
	D 1126		50	0	50	0
15			125	15	100	33
			238*	50	173	50*
	1	D 16 218	50	31	8	50
	4	D 16 277	50	16	--	--
	5	D 16 903	--	--	71	50
20	6	D 16 904	--	--	71	50
	8	D 16 938	50	31	--	--
	9	D 17 002	--	--	50	20
	10	D 17 092	--	--	50	--
	12	D 16 222	50	50	--	--
25	13	D 16 294	87	50	29	50
	14	D 16 300	50	14	100	50
	15	D 16 481	14	50	--	--
	16	D 16 586	10	50	14	50
	17	D 17 244	50	23	50	80
30	18	D 17 256	50	16	50	100
	19	D 17 298	18	50	10	50
	20	D 17 299	50	14	50	30
	21	D 17 379	50	20	50	30
	23	D 16 949	3	50	4	50
35	24	D 18 050	50	18	50	20
	25	D 17 003	50	19	20	50
	26	D 16 819	20	43	20	20

164237

43

27	D 17 104	9	50	12	50
28	D 17 114	13	50	11	50
29	D 17 166	50	10	50	50

5 \*) Denne dosen er ED<sub>50</sub> for D 1126.

10	Forbind- else iflg. eksempel nr.	Siffer	Elektrosmertetest		Haffner-test	
			Dose mg/kg pr.os	% virkning	Dose mg/kg pr.os	% virkning
15	30	D 17 180	5	50	7	50
	31	D 17 183	50	54	50	40
20	32	D 17 240	50	25	50	30
	33	D 17 242	7	50	11	50
25	34	D 17 243	6	50	8	50
	35	D 17 251	10	50	10	50
30	36	D 17 254	8	50	6	50
	37	D 17 255	50	30	--	--
35	38	D 17 259	8	50	50	70
	39	D 17 260	50	44	50	10
40	40	D 17 261	50	21	50	10
	41	D 17 295	32	50	9	50
45	42	D 17 348	11	50	17	50
	44	D 17 356	9	50	12	50
50	45	D 17 384	20	50	22	50
	46	D 17 168	25	50	33	50
55	47	D 17 030	50	22	--	--
	48	D 17 031	50	18	50	30
60	49	D 17 007	11	50	7	50
	50	D 16 818	7	50	7	50
65	51	D 16 949	3	50	4	50
	52	D 17 097	20	30	20	67
	53	D 17 258	10	50	50	90

164237

44

	54	D 17 355	49	50	39	50
	56	D 18 086	50	12	--	--
	57	D 16 948	50	28	--	--
	58	D 17 002	--	--	50	20
5	59	D 16 924	20	10	20	20
						(sulfoksyd)
		D 16 928	20	37	20	20
						(sulfon)

10

15

20

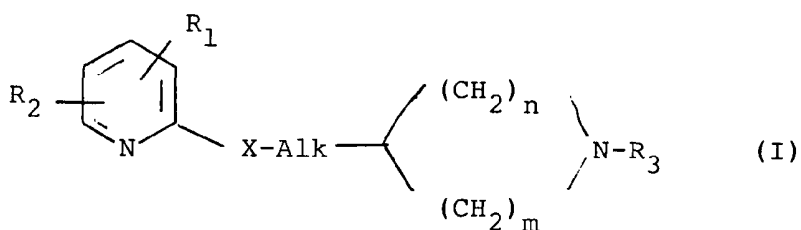
25

30

35

P a t e n t k r a v

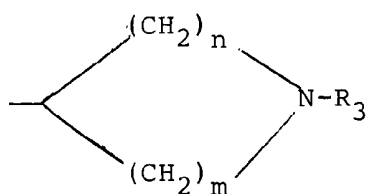
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen



15 hvor restene  $R_1$  og  $R_2$  er like eller forskjellige, og betyr hydrogen, halogenatomer, en cyanogruppe, en nitrogruppe, en aminogruppe, en aminogruppe som er substituert med en fenylrest, en mono- eller dihalogenfenylrest eller en fenyl- $C_1-C_4$ -alkylrest, en  $C_1-C_6$ -alkanoylaminogruppe, en  $C_1-C_6$ -alkoksykarbonylaminogruppe, en  $C_1-C_6$ -alkylgruppe, en  $C_1-C_6$ -alkoksygruppe, resten  $R_3$  er hydrogen, en  $C_1-C_6$ -alkylgruppe, en  $C_3-C_6$ -alkenylgruppe, en  $C_3-C_7$ -cykloalkylgruppe, en fenyl- $C_1-C_4$ -alkylgruppe, eller en  $C_1-C_4$ -alkylgruppe som på

20 samme C-atom inneholder en  $C_2-C_4$ -alkylendioksygruppe, eller  $R_3$  betyr en  $C_1-C_6$ -alkylgruppe som er substituert en eller to ganger med hydroksygrupper, halogenatomer, di- $C_1-C_6$ -alkylaminogrupeer,  $C_3-C_7$ -cykloalkylkarbonylgrupper, X betyr oksygen, svovel, SO eller  $SO_2$ , Alk er alkylen med

25 0-4 C-atomer og n og m er like eller forskjellige, og kan anta tallene 1-3, hvormed n også kan være 0, når Alk er alkylen med minst et karbonatom, og m i dette tilfellet antar tallene 2-4, og hvorved grupperingen



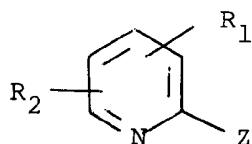
også kan utgjøre kinuklidylresten eller tropanylresten, så vel som deres pyridin-N-oksyder,

164237

46

karakteriseret ved at en forbindelse med den generelle formel

5

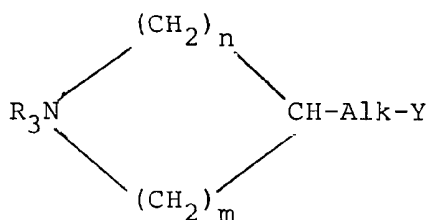


(II)

10

eller dens pyridin-N-oksyd, hvor  $R_1$  og  $R_2$  har de angitte betydninger, og  $Z$  har den nedenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

15



(III)

20

25

30

hvorved i formel III  $R_3$ ,  $n$  og  $m$  og Alk har de angitte betydninger,  $R_3$  dessuten også kan være gruppen T og T er en vanlig aminobeskyttelsesgruppe, og Y er et halogenatom, en  $C_1-C_6$ -alkyl-sulfonyloksygruppe eller en aryl-sulfonyloksygruppe, dersom  $Z$  i formel II er en hydroksygruppe eller en merkaptogruppe, eller Y betyr en hydroksygruppe eller en merkaptogruppe, dersom  $Z$  i formel II er et halogenatom, og en tilsvarende gruppe T avspaltes, og/eller i forbindelser med formel I, overføres restene  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  til andre herfor mulige betydninger, og/eller forbindelser med formel I, hvor restene  $R_1-R_3$  så vel som Alk, X,  $n$  og  $m$  har de angitte betydninger, overføres til de tilsvarende sulfoner, sulfoksyder eller pyridin-N-oksyder, og de oppnådde forbindelser overføres til deres salter.

35