

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegnings-skraft nr. 126691

Int. Cl. C 07 d 31/42 kl. 12p-1/01
C 07 d 31/44 12p-5

Patentsøknad nr. 3771/68 Inngitt 24.9.1968
Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 26.3.1969

Søknaden utlagt og utlegnings-skraft utgitt 12.3.1973

Prioritet begjært fra: 25.9.1967 Tyskland,
nr. F 53581

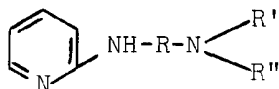
Bayer Aktiengesellschaft,
509 Leverkusen-Bayerwerk, Tyskland.

Oppfinnere: Rudolf Hiltmann, Katernberger Schulweg 101,
Wuppertal-Elberfeld, Hartmund Wollweber, Prinzenstr. 10,
Wuppertal-Elberfeld, Friedrich Hoffmeister,
Katernberger Str. 262, Wuppertal-Elberfeld og
Hans-Günther Kroneberg, Gustav-Freytag-Str. 8,
Wuppertal-Vohwinkel, Tyskland.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk
virksomme, acylerte N-(alkylaminoalkyl)-2-aminopyridiner.

Gjenstand for tysk patent nr. 1.232.147 er en fremgangs-
måte til fremstilling av analgetisk virksomme pyridinderivater hvor
fremgangsmåten er karakterisert ved at man omsetter N-(alkylamino-
alkyl)-aminopyridiner med formel

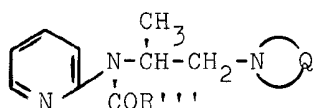


hvor R betyr en rettlinjet eller forgrenet alkylenrest med 2-5 C-
atomer, R' betyr en mettet eller umettet alkylrest med 1-4 C-atomer
eller en lavere aralkylrest og R'' betyr hydrogen eller en mettet
eller umettet alkylrest med 1-4 C-atomer og R' også sammen med R''.

126691

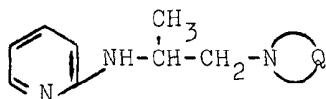
eller R og nitrogenatomet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, med acyleringsmidler.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme acylerte N-(alkylaminoalkyl)-2-aminopyridiner med formel



hvor

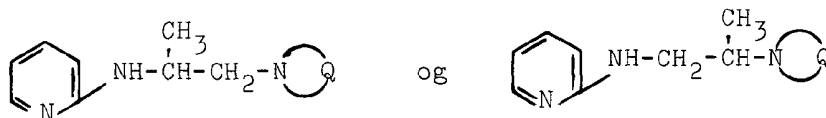
R''' betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer og -N-Q betyr en azabicykloalkylrest med 5 til 8 karbonatomer som ringledd, som eventuelt inneholder en dobbeltbinding, samt deres salter, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at man acylerer forbindelser med formel



hvor -N-Q har den angitte betydning, med alifatiske, acylerende midler som inneholder 1-5 karbonatomer, idet forbindelsene hvis ønsket på kjent måte spaltes i deres optisk aktive antipoder.

Såvidt de som utgangsstoffer anvendte N-(1-alkylaminoisopropyl)-aminopyridiner ennå ikke er omtalt, kan de fremstilles etter i og for seg kjente metoder.

Således kan man f.eks. alkylere aminopyridiner med tilsvarende 1-alkylaminoisopropylhalogenider i nærvær av natriumamid. Fra den derved dannede blanding av de to isomere



I

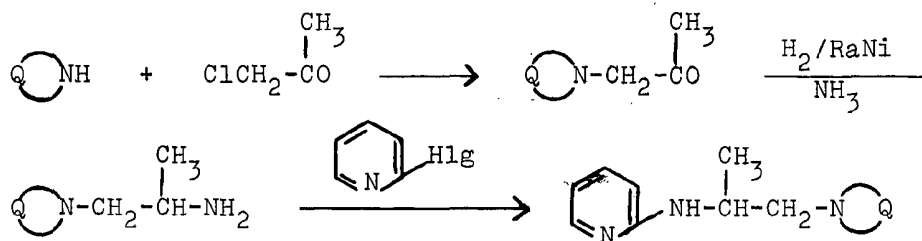
II

kan den ønskede isomer I adskilles etter kjente metoder som f.eks. ved krystallisasjon av egnede salter idet renheten kan kontrolleres

126691

ved hjelp av NMR-spekteret. De ovennevnte 1-alkylaminoisopropyl-halogenider fremstilles f.eks. på i og for seg kjent måte ved reaksjon av propylenoksyd med tilsvarende heterocykliske aminer og etterfølgende halogenering av de dannede alkylaminoisopropanoler, f.eks. med tionylklorid.

Syntesen av de nevnte N-(1-alkylaminoisopropyl)-aminopyridiner kan imidlertid også foregå således at man omsetter tilsvarende azabicykloalkaner med kloracetone, katalytisk reduserer de dannede aminoketoner i nærvær av ammoniakk og oppvarmer de dannede tertiær-primære 1,2--diaminopropaner med halogenpyridiner i nærvær av kobberbronse og kaliumkarbonat.



De dannede acylforbindelser er i vakuum destillerbare oljer som danner vannoppløselige salter med farmakologisk tålbare uorganiske eller organiske syrer. Som syrer egner seg f.eks. saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, metansulfosyre, eddiksyre, ravsyre, glutarsyre, maleinsyre, fumar-syre, vinsyre, sitronsyre, mandelsyre og andre.

De nye forbindelser er racemater og kan derfor på kjent måte spaltes i deres optisk aktive antipoder.

Egnede farmasøytiske anvendelsesformer er f.eks. tabletter, dragéer, kapsler, suppositorier, injeksjonsoppløsninger osv. som kan anvendes oralt, subkutant, intravenøst, rektalt osv.
Eksempel 1.

Til 19,7 g propionylklorid i 30 ml metylenklorid drypper man en oppløsning av 21 g N--/1-(3-azabicyklo-/3,2,07-hept-3-yl)-isopropyl/2-aminopyridin (kokepunkt_{0,2} 134-136°C), etteromrører en halv time og fjerner oppløsningsmidlet i vakuum under 40°C. Residuet oppløser man i vann, utetrer flere ganger og utfeller fra den vandige oppløsning basen med natronlut. Man opptar i eter og tørker den eteriske løsning med kaliumkarbonat. Etter å ha fjernet oppløsningsmidlet renser man residuet ved destillering i vakuum, idet man får 14,1 g N-propionyl-N-/1-(3-azabicyklo-/3,2,07-hept-

126691

3-yl)-isopropyl-7--2-aminopyridin med kokepunkt_{0,1} 160-161°C som gulaktig olje.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter 3-azabicyklo- $\overline{13,2,07}$ -heptan med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₁ 88-90°C), reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₁ 80°C) med 2-brompyridin.

Eksempel 2.

21 g N- $\overline{1}$ -(azabicyklo- $\overline{13,2,07}$ -hept-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin og 50 ml propionsyreanhydrid oppvarmer man i 8 timer ved 120°C, inndamper deretter i vakuum og opptar residuet i vann. Fra oppløsningen utfeller man basen med natronlut og opptar i eter og tørker den eteriske oppløsning med kaliumkarbonat. Etter oppløsningsmidlets fordampning, destillerer man i vakuum og får 10,4 g av det i eksempel 1 omtalte N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,2,07}$ -hept-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin med kokepunkt_{0,1} 160-161°C.

Eksempel 3.

Etter den i eksempel 2 omtalte metode vil man av 21 g N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,2,07}$ -hept-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin og 50 ml eddiksyreanhydrid få 9,1 g N-acetyl-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,2,07}$ -hept-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin med kokepunkt_{0,2} 156-157°C.

Eksempel 4.

Etter den i eksempel 2 omtalte metode vil man av 20 g N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,3,17}$ -non-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin (kokepunkt_{0,4} 152-155°C) og 50 ml propionsyreanhydrid få 7,5 g N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,3,17}$ -non-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin med kokepunkt_{0,2} 168-170°C.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter 3-azabicyklo- $\overline{13,3,17}$ -nonan med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₂ 116°C), reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₃ 120-122°C) med 2-brompyridin.

Eksempel 5.

Etter den i eksempel 2 omtalte metode vil man av 24 g N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,2,27}$ -non-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin (kokepunkt_{0,5} 148-150°C) og 50 ml propionsyreanhydrid få 12,1 g N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{13,2,27}$ -non-3-yl)-isopropyl-7-2-aminopyridin med kokepunkt_{0,3} 175-177°C.

126691

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter 3-azabicyklo-- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,27-nonan med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₂ 124°C) reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₂ 118--120°C) med 2-brompyridin.

Eksempel 6.-

Etter den i eksempel 2 omtalte metode vil man av 27 g N- $\overline{1}$ -(2-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{2}$,2,27-okto-2-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin (kokepunkt_{0,2} 142-144°C) og 50 ml propionsyreanhydrid få 16,4 g N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(2-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{2}$,2,27-okt--2-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin med kokepunkt_{0,1} 171-173°C.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter isochinuclidin med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₂ 108-110°C), reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₂ 118-120°C) med 2-brompyridin.

Eksempel 7.

- Etter den i eksempel 1 omtalte metode vil man av 32,9- g N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17-okt-3-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin (kokepunkt_{0,7} 156-163°C) og 14,4 g propionylklorid få 24,9 g N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(3-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17--okt-3-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin med smp. 56--57°C.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter 3--azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17-oktan med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₁ 99-103°C), reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₀ 94--97°C) med 2-brompyridin.

Eksempel 8.

Etter den i eksempel 1 omtalte metode vil man av 9,7 g N- $\overline{1}$ --(1,8,8--trimetyl-3-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17-okt-3-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin (kokepunkt_{0,5} 161-163°C) og 3,6 g propionylklorid få 6,7 g N-propionyl-N- $\overline{1}$ -(1,8,8-trimetyl-3-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17-okt-3-yl)-isopropyl $\overline{1}$ $\overline{7}$ -2-aminopyridin med kokepunkt_{0,9} 184-185°C.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man omsetter 1,8,8-trimetyl-3-azabicyklo- $\overline{1}$ $\overline{3}$,2,17--oktan med kloraceton til aminoketon (kokepunkt₁₀ 120--124°C), reduserer dette katalytisk i nærvær av ammoniakk og oppvarmer det dannede diamin (kokepunkt₁₀ 114-119°C) med 2--brompyridin.

Eksempel 9.

Etter den i eksempel 1 omtalte arbeidsmåte får man av 21,7 g N--1-(3-azabicyklo-1,3,1,07-heks-3-yl)-isopropyl17-2-aminopyridin ($kp_{0,4}$ 130-137°C) og 10,6 g propionylklorid, 18,1 g N-propionyl-N-1-(3-azabicyklo-1,3,1,07-heks-3-yl)-isopropyl17-2-aminopyridin av $kp_{0,8}$ 169-172°C.

Utgangsmaterialet fremstiller man idet man acylerer 3-azabicyklo-1,3,1,07-heksan med 2-klorpropionylklorid, omsetter det dannede N-(2-klorpropionyl)-3-azabicyklo-1,3,1,07--heksan (kp_{11} 137--139°C) med 2-aminopyridin til N-12-(2-pyridylamino)-propionyl17--3-azabicyklo-1,3,1,07-heksan (smp. 135-136°C) og reduserer sistnevnte med litiumaluminium-hydrid.

Eksempel 10.

Etter den i eksempel 1 omtalte fremgangsmåte vil man av 20,3 g N-1-(1,5-dimetyl-3-azabicyklo-1,3,1,07-heks-3-yl)-isopropyl17-2--aminopyridin (smp. 81-83°C) og 9,5 g propionylklorid få 11,2 g N-propionyl-N-1-(1,5-dimetyl-3-azabicyklo-1,3,1,07--heks-3-yl)--isopropyl17--2-aminopyridin av $kp_{0,5}$ 178--180°C.

Utgangsmaterialet fremstilles på følgende måte:

cis-1,2--dimetylcyklopropan-1,2--dikarboksylsyre-dimetylester overføres ved oppvarmning med urinstoff i nærvær av natriumetylal i alkoholisk oppløsning i 1,2-dimetyl-1,2-dicyklopropandikarboksimid (smp. 150 til 151°C) som man ved hjelp av litium-aluminium-hydrid reduserer til 1,5-dimetyl-3-azabicyklo-1,3,1,07-heksan (smp. 60 til 61°C). Sistnevnte acyleres med 2-klorpropionsyreklorid og det dannede N-(2-klorpropionyl)-1,5-dimetyl-3-azabicyklo-1,3,1,07--heksan ($kp_{0,5}$ 121-124°C) omsettes med 2-aminopyridin til N-1-(2-pyridylamino)-propionyl17-1,5-dimetyl-3-azabicyklo-1,3,1,07-heksan (smp. 144-145,5°C), som reduseres med litium-aluminium-hydrid.

Eksempel 11.

Etter den i eksempel 1 omtalte fremgangsmåte vil man av 19,7 g α -N--1-(1-metyl-3-azabicyklo--1,3,1,07-heksa-3-yl)-isopropyl17-2-aminopyridin ($kp_{0,5}$ 128--136°C) og 8,6 g propionylklorid få 14,4 g α -N-propionyl-N-1-(1-metyl-3-azabicyklo-1,3,1,07--heks-3-yl)-isopropyl17-2-aminopyridin av $kp_{0,2}$ 178°C.

Utgangsmaterialet fremstilles på følgende måte:

1-metyl-cis-1,2-cyklopropandikarboksylsyre overføres ved sammensmeltning med urinstoff ved 180°C i 1-metyl-1,2-cyklo-

propandikarboksimid (smp. 117 til 119°C), som man reduserer ved hjelp av litium-aluminium-hydrid til 1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heksan (kp 119°C). Sistnevnte acyleres med 2-klorpropionsyreklorid og den dannede blanding av diasteromerer N-(2-klorpropionyl)-1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -cykloheksan (kp_{0,5} 111 til 114°C) omsettes med 2-aminopyridin. Av den derved dannede blanding av diastereomere N- $\underline{\underline{2}}$ -(2-pyridylamino)-propionyl-1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heksan lar det seg ved fraksjonert krystallisering fra en eddikester/petroleter-blanding isolere i en α -form av smp. 101 til 103°C og en β -form av smp. 139 til 143°C. Reduksjonen av α -formen med litium-aluminium-hydrid gir ovennevnte α -N- $\underline{\underline{1}}$ -(1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heks-3-yl)-isopropyl-2-aminopyridin av kp_{0,5} 128 til 136°C.

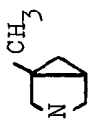
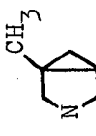
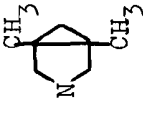
Eksempel 12.

Ifølge den i eksempel 1 omtalte fremgangsmåte vil man av 14,7 g β -N- $\underline{\underline{1}}$ -(1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heks-3-yl)-isopropyl-2-aminopyridin (kp_{0,5} 122 til 130°C), fremstilt av det i eksempel 11 omtalte β -N- $\underline{\underline{2}}$ -(2-pyridylamino)-propionyl-1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heksan av smp. 139 til 143°C ved reduksjon med litium-aluminium-hydrid, og 6,4 g propionylklorid få 15,1 g β -N-propionyl- $\underline{\underline{1}}$ -(1-metyl-3-azabicyklo- $\underline{\underline{3,1,0}}$ -heks-3-yl)-isopropyl-2-aminopyridin av smp. 72°C.

I følgende tabell er det oppstilt sammenligningsforsøk vedrørende analgiprøve på rottehalet DE₅₀ mg/kg subcutant og terapeutisk indeks av noen forbindelser ifølge oppfinnelsen, og med en forbindelse fra DAS 1.232.147.

126691

8

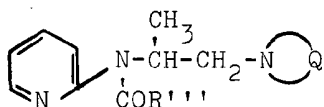
	Fremstillings- eksempel	Analgioprøve på rotte- hale DE ₅₀ mg/kg s.c.	Terapeutisk indeks
	-	9,3 (7,0-12,2)	39,4
1 	9	1,58 (0,98-2,57)	126,6
2  *	11	2,44 (1,26-4,33)	230,9
3  *	12	1,38 (0,71-2,46)	177,5
4 	10	1,58 (0,98-2,57)	113,2
5 	1+2	2,34 (1,39-4,27)	100,4
6 	7	1,09 (0,66-2,05)	80,0
7 	5	2,77 (1,20-9,07)	51,7

* Diastereomere

126691

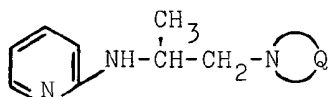
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme acylerte N-(alkylaminoalkyl)-2-aminopyridiner med formel



hvor

R''' betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer og $-N \text{---} Q$ betyr en azabicykloalkylrest med 5 til 8 karbonatomer som ringledd, som eventuelt inneholder en dobbeltbinding, samt deres salter, k a r a k t e r i s e r t ved at man acylerer forbindelser med formel



hvor

$-N \text{---} Q$ har ovennevnte betydning, med alifatiske, acylerende midler, som inneholder 1 til 5 karbonatomer, idet forbindelsene hvis ønsket spaltes i deres optisk aktive antipoder.

Anførte publikasjoner:

Tysk utl. skrift nr. 1232147