



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134907

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/74

(21) Patensøknad nr. 4294/70
(22) Inngitt 11.11.70
(23) Løpedag 11.11.70

(41) Alment tilgjengelig fra 13.05.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 27.09.76

(30) Prioritet begjært 12.11.69, 11.06.70, USA, nr. 876058, 45547

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyridonforbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver
MERCK & CO., INC.,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, N.J., USA.

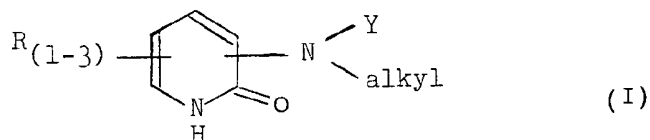
(72) Oppfinner
BRUCE EDWARD WITZEL, Westfield, N.J.,
TSUNG-YING SHEN, Westfield, N.J.,
PATRICIA MCCLOSKEY GRAHAM, Mountainside, N.J.,
ROBERT LONG CLARK, Woodbridge, N.J.,
ARSENIO ALESSANDRO PESSOLANO, Colonia, N.J.,
USA.

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

(56) Anførte publikasjoner
BRD off. skrift nr. 1810822
Chem. Abstracts 69 35891^t (1968)

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av aminosubstituerte pyridoner som er nyttige ved behandling av inflammasjon, og som også oppviser potent analgetisk og antipyretisk aktivitet.

De nye antiinflammatoriske pyridoner og pyridiner som fremstilles ifølge oppfinnelsen, har følgende strukturformel:



og syreaddisjonssalter derav,
hvor Y er hydrogen, alkyl eller cyclo-lavere alkyl,
R er lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy-lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl, trifluormethyl, hydrogen med
det forbehold at minst én R er forskjellig fra hydrogen, eller
halogen med det forbehold at hvis en enkelt R er halogen, er minst
én R forskjellig fra hydrogen og alkyl.

Fremgangsmåteforbindelsene er nyttige ved behandling av inflammasjon og ledsagende smerte og feber.

Fremstilling av nærliggende forbindelser er søkt beskyttet i de avdelte ansøkninger 2191/71, 2192/71 og 2193/71.

134907

Fra US Patent nr. 3.355.278 er kjent halogenerte pyridoner som er nyttige i herbicide preparater. Forbindelsene ifølge patentet er forskjellige fra foreliggende forbindelser på grunn av kombinasjonen av substituenten på ringen. Fra Chemical Abstracts 69, 35891t (1968), er kjent difenylsubstituerte pyridoner. Disse forbindelser kommer ikke under foreliggende oppfinnelse, idet fremgangsmåteforbindelsene ikke har aromatiske grupper bundet direkte på pyridonringen. Tysk offentliggjørelsesskrift 1.810.822 angår arylsubstituerte pyridoner som ikke faller innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, da forbindelsene har arylgrupper bundet direkte til pyridonringen i motsetning til fremgangsmåteforbindelsene som har en substituent aminogruppe direkte bundet til pyridonringen. Skjønt forbindelsene ifølge det tyske offentliggjørelsesskrift oppviser analgetisk og antiinflammatorisk aktivitet, er de ikke så virksomme som fremgangsmåteforbindelsene.

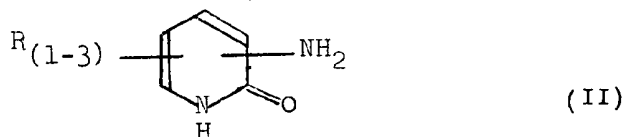
De substituerte pyridoner som fremstilles ved foreliggende fremgangsmåte, har en høy grad av antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk aktivitet. De er verdifulle ved behandling av arthritiske og dermatologiske lidelser eller lignende tilstander som er responsive overfor antiinflammatoriske droger. I alminnelighet er de egnet for meget forskjellige tilstander hvor ett eller flere av symptomene på inflammasjon, feber og smerte gir seg uttrykk. Innbefattet i denne kategori er sykdommer som rheumatoid arthritis, osteo arthritis, gikt, smittsom arthritis og rheumatisk feber. Som nevnt ovenfor, har fremgangsmåteforbindelsene også en nyttig grad av analgetisk og antipyretisk aktivitet.

134907

3

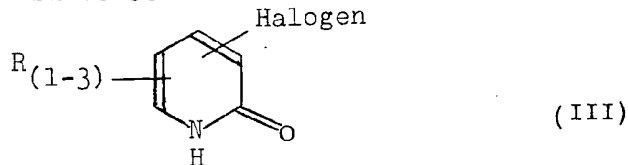
Forbindelsene med formel I fremstilles ved at

- a) en forbindelse med formelen:



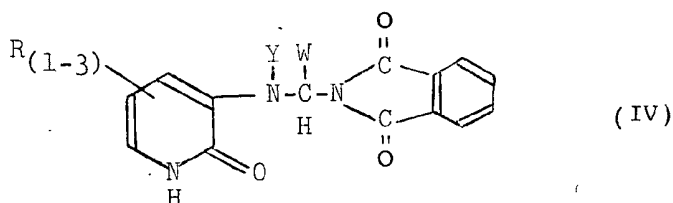
hvor R er som ovenfor angitt, alkyleres, eller

- b) en forbindelse med formelen:



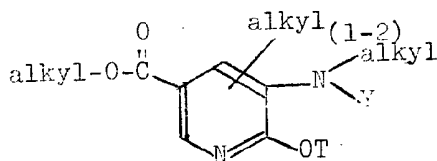
hvor R er som ovenfor angitt, amineres, eller

- c) et fthalimidoderivat med formelen:



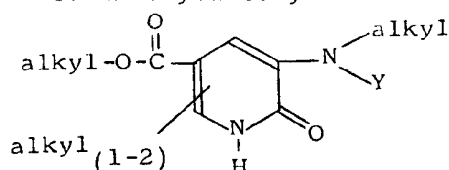
hvor R og Y er som ovenfor angitt, og W er hydrogen eller alkyl, spaltes, eller

- d) en forbindelse med formel I hvor substituenten R i 5-stillingen er hydroxymethyl eller lavere alkoxyethyl, og én eller to substituenten R er lavere alkyl, fremstilles ved å redusere et alkoxy-carbonylderivat av formelen:



hvor Y er som ovenfor angitt, og T er alkyl, fulgt av etherspaltning til pyridonet, og eventuelt forethring av hydroxygruppen, eller

- e) en forbindelse med formel I hvor substituenten R i 5-stillingen er alkoxyethyl, og én eller to substituenten R er lavere alkyl, fremstilles ved at et alkoxy-carbonylderivat med formelen:



hvor Y er som ovenfor angitt, reduseres, og eventuelt behandles med ethylacetat,

og, om ønskes, overføres de således erholdte forbindelser til pyrazolidinjonssalter.

Representative for fremgangsmåteforbindelsene er følgende:

<u>Forbindelser</u>	<u>Smeltepunkter</u>
3-dimethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon	118,5 - 120°C
3-dimethylamino-4-methyl-2-[1H]-pyridon	119 - 122°C
5-dimethylamino-4,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon	173 - 175°C
3-dimethylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon	187 - 190°C
3-dimethylamino-4-ethyl-2-[1H]-pyridon	154,5 - 156°C
3-n-butylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon	92 - 93,5°C
4,5,6-trimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon	203,5 - 207,5°C
3,4-dimethyl-5-dimethylamino-2-[1H]-pyridon	156 - 157°C
3-dimethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon	120,5 - 122°C
5-dimethylamino-3-methyl-2-[1H]-pyridon	133 - 137,5°C
4,6-dimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon	137 - 139°C
3-diethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon	(ikke rensat)
3-dimethylamino-6-methyl-5-i-propyl-2-[1H]-pyridon	119 - 122°C
3-dimethylamino-6-ethyl-5-methyl-2-[1H]-pyridon	168 - 170°C
3-dimethylamino-5-ethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon	125 - 126,5°C
3-dimethylamino-6-isobutyl-2-[1H]-pyridon	108 - 109°C
3-dimethylamino-1,5-dimethyl-2-[1H]-pyridon (hemi-naftalen-disulfonat)	277 - 279°C
3-dimethylamino-6-ethyl-2-[1H]-pyridon	84 - 87°C
3-methylamino-5-methyl-6-ethyl-2-[1H]-pyridon	185°C
3-methylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon	207,5 - 210°C
3-methylamino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon	131 - 134°C
5-dimethylamino-4-methyl-2-[1H]-pyridon	128 - 131°C

<u>Forbindelser</u>	<u>Smeltepunkter</u>
5-dimethylamino-6-methyl-2[1H]-pyridon	151 - 154,5°C
3-diethylamino-6-methyl-2[1H]-pyridon	133,5 - 136°C
5-dimethylamino-4-ethyl-2[1H]-pyridon	95 - 99°C
4,5-diklor-3-dimethylamino-2[1H]-pyridon	gule krystaller smp. ikke tatt
5-dimethylamino-6-ethyl-2[1H]-pyridon	123 - 128,5°C
4-t-butyl-3-dimethylamino-2[1H]-pyridon	173 - 177,5°C
4-t-butyl-5-dimethylamino-2[1H]-pyridon	149 - 151°C
5-dimethylamino-6-i-butyl-2[1H]-pyridon	124 - 126°C
5-dimethylamino-3-ethyl-2[1H]-pyridon (hemi-nafthalen-disulfonat-hydrat)	hygroskopisk faststoff
5-methyl-3-methylamino-2[1H]-pyridon	136 - 140°C
3-dimethylamino-5-trifluormethyl-2[1H]-pyridon	126,5 - 129°C
5-n-butyl-3-dimethylamino-5-n-propyl-2[1H]-pyridon (hydroklorid) fri base smp. 76 - 78°C)	203 - 205°C
3-diethylamino-6-ethyl-5-methyl-2[1H]-pyridon	140 - 144°C
3-dimethylamino-5-methoxy-6-methyl-2[1H]-pyridon	133 - 134°C
3-carboxy-4,6-dimethyl-5-dimethylamino-2[1H]-pyridon	233°C spaltn.
3-dimethylamino-6-ethyl-4-methyl-2[1H]-pyridon	103 - 110°C
6-ethyl-5-methyl-3-[(di-n-octyl)-amino]-2[1H]-pyridon (hemi-nafthalen-disulfonat)	238 - 240°C spaltn.
5-dimethylamino-6-ethyl-4-methyl-2[1H]-pyridon	155 - 157,5°C
6-ethyl-5-methyl-3-n-octylamino-2[1H]-pyridon (hemi-nafthalen-disulfonat)	203 - 205°C
3-(cyclohexylmethylamino)-6-ethyl-5-methyl-2[1H]-pyridon	153 - 154°C
3-dimethylamino-6-(α-methoxyethyl)-5-methyl-2[1H]-pyridon	108 - 110°C
3-(eller 5)-dimethylamino-6-methyl-4-trifluormethyl-2[1H]-pyridon	138 - 139°C
5-dimethylamino-5-trifluormethyl-2[1H]-pyridon	194,5 - 195,5°C
3-n-butylamino-6-methyl-2[1H]-pyridon	156 - 157,5°C

134907

Fremgangsmåteforbindelsene kan administreres oralt, lokalt, parenteralt, ved inhaleringsspray eller rektalt i formuleringer inneholdende konvensjonelle ikke-giftige farmasøytisk godtagbare bærere, hjelpestoffer og væsker. Uttrykket parenteralt er her anvendt for å innbefatte subcutane injeksjoner, intravenøs, intramuskulær, intrasternal injeksjon eller infusjonsmetoder. Foruten til behandling av varmblodige dyr som mus, rotter, hester, hunder, katter, etc., er fremgangsmåteforbindelsene virksomme ved behandling av mennesker.

Doser av størrelsesorden 10 mg - 7 g pr. dag er nyttige ved behandling av ovennevnte tilstander. Eksempelvis behandles inflammasjon effektivt og antipyretisk og analgetisk aktivitet gir seg tilkjenne ved administrasjon av fra 0,3 - 100 mg fremgangsmåteforbindelse pr. kg legemsvekt pr. dag. Dagsdoser på fortrinnsvis fra 2 mg til 50 mg pr. kg legemsvekt, og særlig fra 4 mg til 20 mg/kg gir meget effektive resultater.

Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærermaterialene for å få en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som skal behandles og den spesielle administrasjonsmåte som anvendes. Eksempelvis kan en formulering beregnet på oral administrasjon til mennesker inneholde fra 5 mg - 5 g aktiv forbindelse sammen med en passende og bekvem mengde bærer-materiale som kan variere fra 5 - 95% av totalpreparatet. Doseenhetsformer

vil i alminnelighet inneholde mellom 25 mg til 500 mg aktiv bestanddel.

Det spesielle doseringsnivå for en spesiell pasient vil imidlertid være avhengig av en rekke faktorer innbefattende aktiviteten av den spesielle forbindelse som anvendes, alderen, legemsvekten, den alminnelige helsetilstand, kjønn, diett, administrasjonstid, administrasjonsvei, utskillelseshastighet, drogekombinasjon og alvorligheten av den spesielle lidelse som undergår behandling.

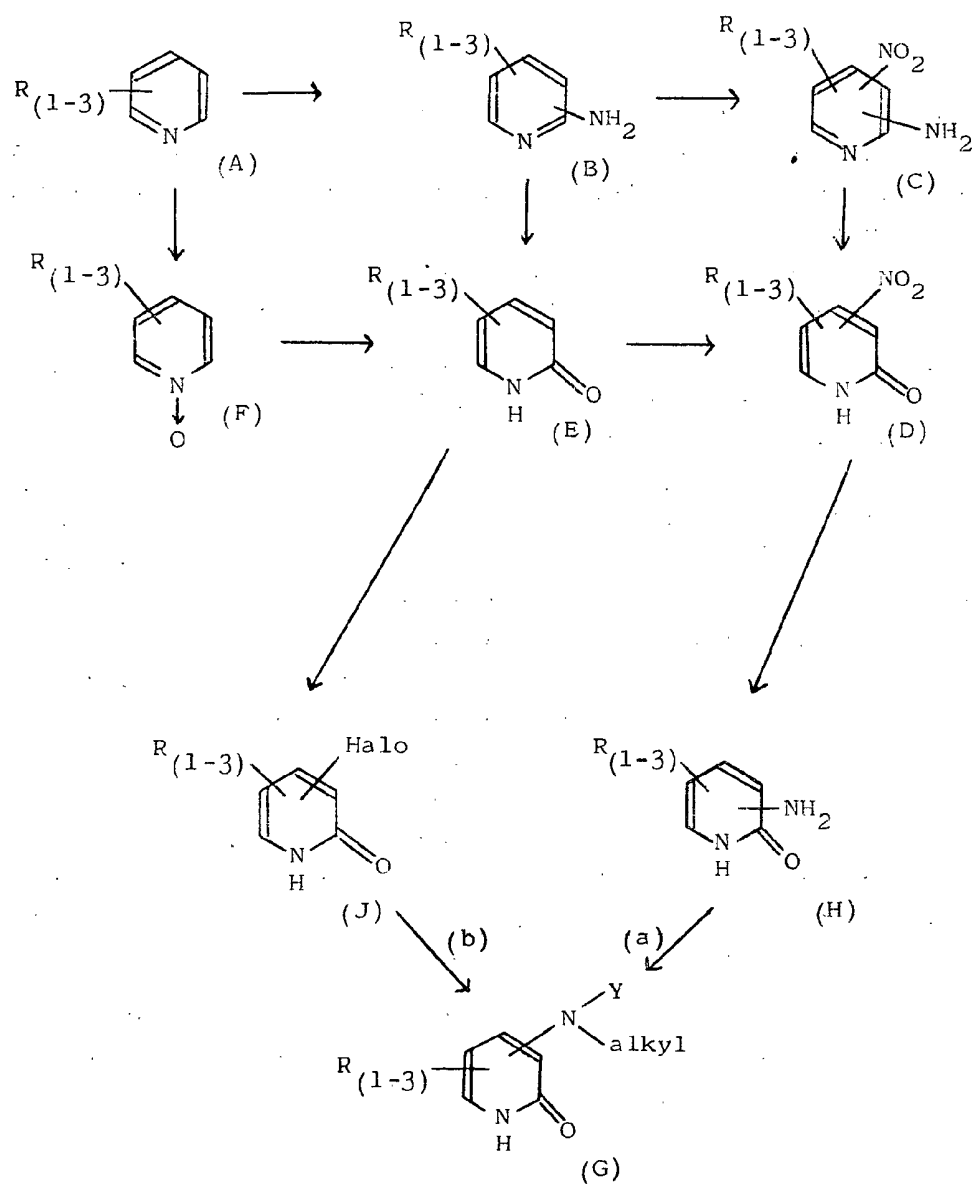
En bekvem metode ved fremstilling av fremgangsmåteforbindelsene som illustrert i prosesskjema I, innbefatter generelt oksydasjon av et pyridin (A) til det tilsvarende N-oxyd (F). N-oxynet kan overføres til 2-[1H]-pyridonet ved oppvarming med et lavere alkansyreanhydrid eller aktivt uorganisk halogenid, hvilket fører til dannelsen av 2-acyloxy- eller 2-halogen-pyridinet, som ved sur, nøytral eller basisk hydrolyse gir 2-[1H]-pyridon (E). Nitring av pyridonet (E) vil gi det tilsvarende nitropyridon (D). Nitropyridonet (D) kan fremstilles på en alternativ måte ved aminering av pyridinet (A) for å danne aminopyridinet (B). Aminopyridinet (B) kan enten nitreres for å danne et amino-nitropyridin (C) som så diazoteres til nitropyridonet (D) eller alternativt overføres aminopyridinet til å begynne med til pyridonet (E) og nitreres så for å danne nitropyridonet (D). Reduksjon av nitropyridonet (D) til aminopyridonet (H) fulgt av alkylering av aminet vil føre til dannelsen av alkylaminopyridonet (G) ifølge oppfinnelsen.

Alternativt kan 2-[1H]-pyridonet (E) halogeneres for å danne halogen-2-[1H]-pyridonet (J) som så kan overføres til alkylaminopyridonet (G) ifølge oppfinnelsen ved aminering.

134907

8

Prosesskjema I



R_1 , R_2 , R_3 og Y er som ovenfor angitt.

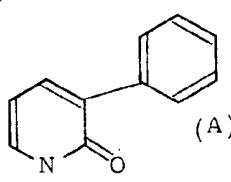
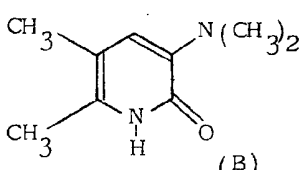
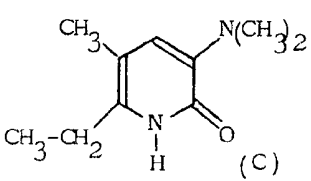
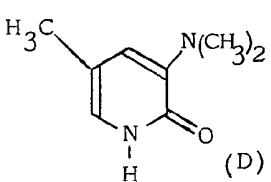
Ved edema-prøven (Carrageenan-Induced Foot Inflammation. Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. 111: 544-547, 1962) injiseres 0,05 ml 1%-ig oppløsning av carrageenin i plantarvevene på baklabben av en rotte. Top-edema utvikles i løpet av 3 - 4 timer og inhiberes ved behandling av dyrene med en enkelt oral dose av forsøksforbindelsen 1 time før injeksjonen. Volumet av labben til et blekkmerke på skinnet over den laterale malleolus måles straks etter injeksjonen og 3 timer senere. Kontrolldyrene får injisert samme volum rent springvann. Den %-vise inhibering av edema beregnes. Forbindelser som inhiberer svellingen med minst 20% ved en dose på 30 mg/kg, anses som aktive.

Analgesia-prøven (Winter, C. A. and Flataker, L.: Reaction thresholds to pressure in edematous hind paws of rats and responses to analgesic drugs. J. Pharmacol. Exper. Therap. 150: 165-171, 1965) er et mål for smerterespons-terskelverdien overfor trykk utøvet på baklabben av en hunrotte med et luftdrevet stempel, og angir det stempeltrykk på edemalabben hhv. den normale labb, som frembringer et "pip" fra rotten. Smerterespons-terskelverdien hos rotter bare behandlet med medium er i området 11 - 17 mm Hg for den inflammerte labb og 29 - 31 mm Hg for den normale labb.

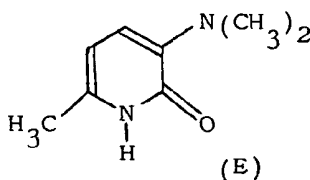
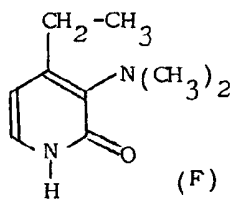
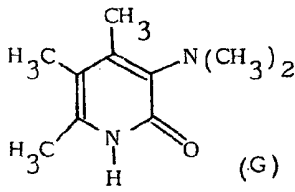
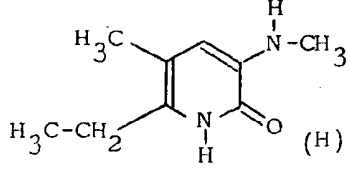
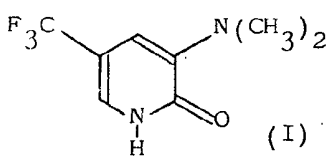
134907

10

Forsøksresultater

<u>Forbindelse</u>	<u>Edema</u>		<u>Analgesia</u>	
	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>% inhi- bering</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>mm Hg</u>
3-fenyl-2-[1H]- pyridon	3,3 10 30 90	16(3x) 30(3x) 33(5x) 41	32 64 128	19/29 37/32 26/29, 59/36
 (A)				
(DOS 1.810.822)				
3-dimethylamino- 5,6-dimethyl- 2[1H]-pyridon	10 30 90	29(2x) 47(3x) 81	2 5 8 10 16 32 64	13/35 17/39 29/35 22/37 27/33(2x) 47/33(2x) 44/35(2x)
 (B)				
3-dimethylamino- 5-methyl-6-ethyl- 2[1H]-pyridon	3,3 10 30 90	14(7x) 31(7x) 39(8x) 77	32 64 128	22/38 39/50 47/48
 (C)				
3-dimethylamino- 5-methyl-2[1H]- pyridon	1,1 3,3 10 30 90	14 27(3x) 37(3x) 44(2x) 54	30 128	26/30 40/33
 (D)				

Forsøksresultater (forts.)

<u>Forbindelse</u>	<u>Edema</u>		<u>Analgesia</u>	
	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>% inhi- bering</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>mm Hg</u>
3-dimethylamino-6-methyl-2[1H]-pyridon	3,3 10,0 30 90	16(6x) 24(8x) 38(9x) 60	90	18/29
 (E)				
3-dimethylamino-4-ethyl-2[1H]-pyridon	10 30 90	39(2x) 43(3x) 65	32 64 128	24/37 33/34 55/77
 (F)				
3-dimethylamino-4,5,6-trimethyl-2[1H]-pyridon	10 30 90	12 33(5x) 52	32 64 128	18/31 33/40 25/34
 (G)				
3-methylamino-5-methyl-6-ethyl-2[1H]-pyridon	10 30	38 55(2x)		
 (H)				
3-dimethylamino-5-trifluormethyl-2[1H]-pyridon	3,3 10 30	31(2x) 46(3x) 54		
 (I)				

Den første forbindelse (A) er sammenligningsforbindelsen som er representativ for DOS 1.810.822, og har en arylgruppe bundet direkte til pyridonringen. Forbindelsene (B) - (I) er fremgangsmåteforbindelser idet de har en mono- eller dimethylaminogruppe foruten andre substituenten på pyridonringen. Forsøkene viser således at fremgangsmåteforbindelsene er mere virksomme enn de kjente forbindelser.

Av tabellen fremgår at forbindelsene A, B, D og G var virksomme til å heve smertereaksjonsterskelverdien i den inflammerte, men ikke i den normale labb hos rotter, mens forbindelsene C og F var virksomme til å heve smerteterskelen i begge labber. Ovennevnte forbindelser ville således ha analgetiske egenskaper. Forbindelsen E hevet ikke smerteterskelen særlig hverken i den inflammerte eller den normale labb hos rotter, hvilket tyder på mangel på analgetisk aktivitet ved det undersøkte dosenivå.

Av tabellen fremgår videre at forbindelsene (B) - (I) alle er sterkere antiinflammatorisk aktive enn sammenligningsforbindelsen (A).

Fremstilling av utgangsmaterialerMetode 1Fremstilling av 2-amino-4-t-butylpyridin

Til en omrørt suspensjon av friskt fremstilt natriumamid (fra 24 g natrium) i 90 ml dimethylanilin [fremstilt ved fremgangsmåten i "Organic Reactions", bind I] tilsettes 108 g (0,8 mol) 4-t-butylpyridin, og den dannede blanding oppvarmes langsomt til ca. 155°C. Etter at hydrogenutviklingen merkbart er stilnet av, får reaksjonen lov til å fortsette i 5 timer, og blandingen avkjøles så. Blandingen spaltes så med 160 ml 5%-ig natriumhydroxydoppløsning, ekstraheres med benzen, og benzenekstraktene tørres, inndampes i vakuum, og det oljeaktige residuum krystalliseres fraksjonert fra ether-petrolether, hvorved man får 2-amino-4-t-butylpyridin med smeltepunkt 77 - 80°C (hexan).

Når andre alkylpyridiner som ethylpyridiner, picolinene, propylpyridin, 3-t-butylpyridin, 2,3-dimethylpyridin, 3,4-dimethylpyridin, 3,5,6-trimethylpyridin, 4,5,6-trimethylpyridin, methyl-ethylpyridinene, 2-n-butylpyridin, etc., behandles som ovenfor, fåes de tilsvarende α -aminopyridiner.

Når f.eks. en ekvimolar mengde av pyridinene i tabell I nedenfor anvendes istedenfor 4-t-butylpyridin i amineringsmetoden i eksempel I, fåes de tilsvarende aminopyridiner i tabell II nedenfor.

TABELL I - PYRIDINER

5,6-dimethylpyridin
5-methyl-6-ethylpyridin
6-isobutylpyridin
6-methylpyridin
4-ethylpyridin
5-isopropyl-6-methylpyridin
6-ethylpyridin
5-ethyl-6-methylpyridin

TABELL II - AMINOPYRIDINER

2-amino-5,6-dimethylpyridin
2-amino-5-methyl-6-ethylpyridin
2-amino-6-isobutylpyridin
2-amino-6-methylpyridin
2-amino-4-ethylpyridin
2-amino-5-isopropyl-6-methylpyridin
2-amino-6-ethylpyridin
2-amino-5-ethyl-6-methylpyridin

Metode 2Fremstilling av 2-amino-4-t-butyl-3-nitropyridin

Til en isavkjølt omrørt blanding av 29 g (0,19 mol) 2-amino-4-t-butylpyridin fra metode 1 i 120 ml konsentrert svovelsyre tilsettes 15,2 ml konsentrert salpetersyre i 30 ml svovelsyre i løpet av ca. 1,3 timer, mens temperaturen av blandingen holdes under 60°C. Etter oppvarmning til værelsetemperatur oppvarmes blandingen langsomt til 92°C og holdes ved denne temperatur i 3 timer. Blandingens avkjøles så, tilsettes til 2 liter is, og gjøres basisk med konsentrert ammoniumhydroxyd. Den erholdte olje ekstraheres med kloroform, kloroformen fjernes i vakuum, og residuet dampdestilleres. Destillatet oppsamles inntil destillasjonskolben er fri for mere flyktig isomer (ca. 14 liter). Ekstraksjon av destillatet med metylenklorid gir et gult fast stoff, hvis NMR viser mere enn 3:1 av 3-nitroisomeren, dvs. 2-amino-4-t-butyl-3-nitropyridin.

Ekstraksjon av destillasjonsresiduet med kloroform gir rå 5-nitroisomer som renses ved kolonnekromatografi. Alternativt oppløses det rå materiale i fortynnet svovelsyre, filtreres, og filtratet oppsamles for anvendelse som det er.

Når andre alkylerte 2-aminopyridiner som 2-amino-6-ethylpyridin, 2-amino-4,5- eller -6-methylpyridiner, 2-amino-4-propylpyridin, 2-amino-4,5-dimethylpyridin, 2-amino-5,6-dimethylpyridin, 2-amino-4,5,6-trimethylpyridin, 2-amino-4,6-dimethyl-5-ethylpyridin, 2-amino-6-pentylpyridin, 2-amino-6-methyl-5-propylpyridin, etc. nitreres som ovenfor, fåes de tilsvarende amino-nitro-alkylpyridiner.

Når 2-aminopyridin anvendes, fåes nitro-pyridylaminene.

Nitrering av aminopyridinene fra metode 1 fører til dannelsen

av det tilsvarende aminonitropyridin. Eksempelvis gir erstatning av 2-amino-4-t-butylpyridin i ovenstående fremgangsmåte med aminopyridinene i tabell II de følgende aminonitropyridiner i tabell III.:

TABELL III - AMINONITROPYRIDINER

2-amino-3-nitro-5,6-dimethylpyridin.
2-amino-3-nitro-5-methyl-6-ethylpyridin
2-amino-3-nitro-6-isobutylpyridin
2-amino-3-nitro-6-methylpyridin
2-amino-3-nitro-4-ethylpyridin
2-amino-3-nitro-5-isopropyl-6-methylpyridin
2-amino-3-nitro-6-ethylpyridin
2-amino-3-nitro-5-ethyl-6-methylpyridin
2-amino-3-nitro-4,5,6-trimethylpyridin

Metode 3

Fremstilling av 4-t-butyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon

Til en omrørt oppløsning av 6,2 g (0,032 mol) 2-amino-4-t-butyl-3-nitropyridin fra metode 2 i en blanding av 9 ml svovelsyre og 90 ml vann ved 5°C tilsettes en konsentrert vandig oppløsning av 2,4 g (0,033 mol) natriumnitrit mens temperaturen holdes under 10°C ved utvendig avkjøling. Blandingen får lov til å oppvarmes til værelsetemperatur, oppvarmes til 45°C, avkjøles, filtreres, og det oppsamlede produkt vaskes med vann og tørres, hvorved man får rå 4-t-butyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra ether-methylenklorid gir rent materiale med smeltepunkt 222 - 224,5°C.

Når svovelsyreoppløsningen av 5-nitroisomeren (metode 2) anvendes ovenfor, fåes 4-t-butyl-5-nitro-2-[1H]-pyridon.

Når nitro-aminopyridinene fra metode 2 eller aminopyridinene fra metode 1, diazoteres som ovenfor, fåes de tilsvarende alkyl-nitropyridoner og alkylpyridoner.

Eksempelvis gir diazotering av nitroaminopyridinene fra tabell III nitropyridonene i tabell IV.

134907

16

TABELL IV - NITROPYRIDONER

3-nitro-5,6-dimethylpyridon
3-nitro-5-methyl-6-ethylpyridon
3-nitro-6-isobutylpyridon
3-nitro-6-methylpyridon
3-nitro-4-ethylpyridon
3-nitro-5-isopropyl-6-methylpyridon
3-nitro-6-ethylpyridon
3-nitro-5-ethyl-6-methylpyridon
3-nitro-5-methyl-6-ethylpyridon
3-nitro-4,5,6-trimethylpyridon

Metode 4Fremstilling av 4-t-butylpyridin-N-oxyd

Til en omrørt oppløsning av 27 g (0,2 mol) 4-t-butylpyridin i 100 ml iseddik ved 33°C tilsettes 25 ml 30%-ig vandig hydrogenperoxyd, og den erholdte blanding oppvarmes til ca. 75°C. Ytterligere 30 ml 30%-ig peroxyd tilsettes, og reaksjonsblandingen oppvarmes over natten, avkjøles og fast natriumbisulfit tilsettes for å ødelegge overskuddet av peroxyd. Blandingen inndampes så i vakuum til et residuum. Kloroform tilsettes så, og blandingen omrøres med vannfritt natriumcarbonat inntil alle spor av eddiksyre er nøytralisert. Blandingen filtreres så, og kloroformoppløsningen inndampes i vakuum til en gyldengul olje som krystalliserer til et hygroskopisk hvitt voksaktig fast stoff ved henstand, som identifiseres som 4-t-butylpyridin-N-oxyd.

Når alkylpyridin-utgangsmaterialene fra metode 1 behandles som ovenfor, fåes de tilsvarende alkylpyridin-N-oxyder.

Eksempelvis fåes når alkylpyridinene som picolinene, 3-propylpyridin, 3-t-butylpyridin, 2,3-dimethylpyridin, 3,4-dimethylpyridin, 3,5,6-trimethylpyridin, 4,5,6-trimethylpyridin, methylethylpyridinene, 2-n-butylpyridin, 5-methylpyridin, 4-ethyl-5-fluorpyridin, 5-ethyl-6-trifluormethylpyridin, etc. anvendes i ovenstående reaksjon istedenfor 4-t-butylpyridin, de tilsvarende N-oxyder.

Metode 5Fremstilling av 4-t-butyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 12 g (0,08 mol) 4-t-butylpyridin-N-oxyd fra

metode 4 og 35 ml eddiksyreanhydrid omrøres og oppvarmes under forsiktig tilbakeløp i 18 timer (nitrogenatmosfære). Etter avkjøling tilsettes blandingen til 300 ml isvann. Fast natriumbicarbonat tilsettes så for å gjøre blandingen alkalisk, og blandingen avkjøles og filtreres, hvorved man får 4-t-butyl-2-[1H]-pyridon. Ekstraksjon av de vandige morluter med kloroform gir ytterligere produkt. Omkrystallisasjon fra aceton gir et rent materiale med smeltepunkt 139 - 140,5°C.

Som en alternativ fremgangsmåte for å fremstille pyridonet, kan man omsette N-oxynet med sulfurylklorid (eller en ekvivalent), for å få 2-klorpyridinet. Hydrolyse av klorgruppen gir det tilsvarende pyridon.

Metode 6

Fremstilling av 4-t-butyl-5-nitro-2-[1H]-pyridon

Til en omrørt oppløsning av 1,5 g (0,01 mol) 4-t-butylpyridon erholdt i metode 5 i 15 ml konsentrert svovelsyre ved isbadtemperatur tilsettes 0,9 ml (0,01 mol) konsentrert salpetersyre dråpevis i løpet av ca. 30 minutter. Oppløsningen får lov til å oppvarmes til værelsetemperatur over natten og tilsettes så til 250 ml isvann i små porsjoner. Oppløsningen filtreres så, vaskes med vann og tørres, hvorved man får et blekt gult fast stoff. NMR viser et ca. 4:1 forhold av 5-nitro- til 3-nitroisomer. Omkrystallisasjon fra ether gir 4-t-butyl-5-nitro-2-[1H]-pyridon med smeltepunkt 140 - 144°C.

Når pyridonene fra metode 3 og 5 nitreres som ovenfor, fås de tilsvarende nitropyridoner.

Ved f.eks. å erstatte 4-t-butylpyridonet i ovenstående fremgangsmåte med 5-methyl-2-[1H]-pyridon og 4-ethyl-6-fluor-2-[1H]-pyridon fås henholdsvis 5-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon og 4-ethyl-5-nitro-6-fluor-2-[1H]-pyridon.

Metode 7

Fremstilling av 3-brom-5-methyl-2-[1H]-pyridon

Til en omrørt oppløsning av 6,5 g (0,06 mol) 5-methyl-2-[1H]-pyridon i 200 ml kloroform ved 2°C tilsettes 20 ml av en kloroform-oppløsning inneholdende 9,6 g (0,06 mol) brom i løpet av 75 minutter mens temperaturen holdes under 5°C. Etter tilsetningen får blandingen lov til å oppvarmes til værelsetemperatur over natten. 40 ml

134907

18

vann tilsettes fulgt av fast kaliumcarbonat inntil det vandige skikt er svakt alkalisk. Kloroformskiktet fraskilles, tørres, filtreres og inndampes, hvorved man får 3-brom-5-methyl-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra benzen-petrolether gir analytisk rent materiale med smp. 154 - 158°C.

N-bromsuccinimid kan anvendes istedenfor brom i ovenstående reaksjoner, idet blandingen oppvarmes inntil succinimidfelningen er fullstendig.

Behandling av pyridonene fra metode 3, 5 og 6 ved ovenstående metode vil føre til dannelsen av de tilsvarende 3- (eller 5-) brompyridoner.

Metode 8

Fremstilling av 3-amino-4-methyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 1,5 g (0,01 mol) 4-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon, 75 ml methanol og 1/4 teskje Raney-nikkel omsettes i en 2,8 kg/cm² hydrogenatmosfære ved værelsetemperatur inntil hydrogenopptagelsen er fullstendig. Blandingen filtreres under nitrogen og inndampes i vakuum til en oljeaktig skorpe. Etter opptagelse i kloroform og filtrering tilsettes benzen til blandingen, og kloroformen kokes bort. Benzenoppløsningen felles fraksjonert med petrolether, hvorved man får 3-amino-4-methyl-2-[1H]-pyridon med smp. 140 - 140,5°C.

Palladium-på-carbon kan anvendes istedenfor nikkel i ovenstående fremgangsmåte.

Når nitropyridonene fra metode 3 og 6 reduseres som ovenfor, fåes de tilsvarende aminopyridoner.

Metode 9

Fremstilling av 3-fluor-4-methyl-2-[1H]-pyridon

A. 3-fluor-4-methylpyridin overføres til N-oxynet ved fremgangsmåten i metode 4 i kvantitativt utbytte (smp. 139 - 141,5°C).

B. Til en isavkjølt omrørt 25 ml porsjon sulfonylklorid tilsettes 2,5 g 3-fluor-4-methylpyridin-N-oxyn i små porsjoner. Oppløsning inntreffer fulgt av hurtig felning av et gult fast stoff. Blandingen får lov til å oppvarmes til værelsetemperatur og kokes så under tilbaketilbake i 3 timer. Blandingen avkjøles, tilsettes til 200 g is, og blandingen gjøres alkalisk med ammoniumhydroxyd. Etter

ekstraksjon med ether tørres etherekstraktene og inndampes til en olje som kromatograferes på en silicagelkolonne under anvendelse av et ether-petrolethersystem (0 - 20 vol%), hvorved man får 2-klor-3-fluor-4-methylpyridin og 6-klorisomerer. Fosforoxyklorid kan anvendes istedenfor sulfurylklorid i ovenstående reaksjon.

C. En omrørt blanding av 0,02 mol av ovenstående 2-klorpyridin, 0,021 mol sølvacetat og 35 ml eddiksyre kokes forsiktig under tilbakesløp i 75 timer, filtreres varm og tilsettes 5 ml vann. Blandingen oppvarmes så på dampkjegle i 2 timer for å hydrolysere 2-acetoxymellomproduktet og inndampes i vakuum. Residuet kromatograferes så på en silicagelkolonne under anvendelse av et methanol-methylenkloridsystem (0 - 15 vol% methanol) som elueringsmiddel for å få 3-fluor-4-methyl-2-[1H]-pyridon. 5-fluorisomerer fås fra 6-klorpyridinet.

Metode 10

Fremstilling av 5-methoxy-1,6-dimethyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon

En blanding av 0,03 mol 5-brom-1,6-dimethyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon, 0,03 mol natriummethoxyd og methanol oppvarmes i 8 timer ved 150°C i et forseglet rør og avkjøles så. Blandingen gjøres svakt sur, inndampes i vakuum og residuet kromatograferes på en silicagelkolonne under anvendelse av et methanol-methylenkloridsystem (0 - 20 vol% methanol) som elueringsmiddel, hvorved man får 5-methoxy-1,6-dimethyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon.

Når natriummethoxyd erstattes med andre alkoxyder i ovenstående reaksjon, fås det tilsvarende alkoxy-pyridon.

Reduksjon ifølge metode 8 gir den tilsvarende alkylerte amino-forbindelse.

Metode 11

Fremstilling av 5-carbamoyl-4-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon

0,02 mol 5-cyano-4-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon tilsettes i små porsjoner til 25 ml kald omrørt svovelsyre, omrøres i 1 time etter at oppløsning er oppnådd, blandingen tilsettes til knust is, filtreres, vaskes godt med vann og tørres, hvorved man får 5-carbamoyl-4-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon.

Fremgangsmåteforbindelsene kan så erholdes ved fremgangsmåten i metode 8.

134907

20

Metode 12

Fremstilling av 3-amino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon

A. En blanding av 6,0 g 3-nitro-5-carboxy-2-[1H]-pyridon, 17 g fosforpentaklorid og 50 ml fosforoxyklorid oppvarmes forsiktig på dampkjegle over natten. Overskudd av fosforoxyklorid fjernes i vakuum, residuet tilsettes til vann, omrøres over natten og filtreres, hvorved man får rå 6-klor-5-nitro-nicotinsyre.

B. En blanding av 6 g av ovenstående syre, 20 g svoveltetrafluorid og 4 g hydrogenfluorid oppvarmes ved 100°C i 17 timer i en rustfri stål bombe, derpå ved 150°C i 15 timer, avkjøles, evakueres til et residuum og residuet fordeles mellom kald 2,5N natriumhydroxydoppløsning-kloroform, kloroformskiktet fraskilles, og kloroformen fjernes i vakuum, hvorved man får rått 2-klor-3-nitro-5-trifluormethylpyridin som så renses ved kromatografi på en silicagelkolonne eller ved destillasjon.

C. En omrørt blanding av 0,02 mol av ovenstående 2-klorpyridin, 0,021 mol sølvacetat og 35 ml eddiksyre kokes forsiktig under tilbakeløp i 75 timer, filtreres varm og tilsettes 5 ml vann. Blandingen oppvarmes så på dampkjegle i 2 timer for å hydrolysere 2-acetoxy-mellomproduktet og inndampes i vakuum. Residuet kromatograferes så på en silicagelkolonne under anvendelse av et methanol-methylenkloridsystem (0 - 15 vol% methanol) som elueringsmiddel for å få 3-nitro-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon.

Når dette nitropyridon reduseres med Raney-nikkel, fås 3-amino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon.

Fremstilling av forbindelser med formel IEksempel 1Fremstilling av 3-dimethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 1,9 g (0,01 mol) 3-brom-5-methyl-2-[1H]-pyridon, 25 ml dimethylformamid og 10 ml 40%-ig vandig dimethylamin i et forseglet glassrør oppvarmes i 8 dager ved 155°C. Blandingen avkjøles, røret åpnes, blandingen inndampes i vakuum, og det erholdte residuum kromatograferes på en silicagelkolonne under anvendelse av et methanol-methylenkloridsystem (0 - 10 vol% methanol) som elueringsmiddel, hvorved man får 3-dimethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon med smp. 118,5 - 120°C (aceton).

Når andre halogenpyridoner fra metode 7 omsettes som ovenfor, fåes de tilsvarende alkylaminopyridoner.

Når monomethylamin, diethylamin og andre aminer anvendes istedenfor dimethylamin i ovenstående reaksjon, fåes det tilsvarende aminopyridon. N-methyl-pyrrolidon kan anvendes som oppløsningsmiddel ved slike reaksjoner istedenfor dimethylformamid, idet reaksjonen forløper ved temperaturer opptil ca. 180°C.

Eksempel 2Fremstilling av 5,6-dimethyl-3-methylamino-2-[1H]-pyridon

A. En blanding av 2,0 g (0,015 mol) 3-amino-5,6-dimethyl-2-pyridon, 2,2 g (0,015 mol) fthalimid og 1,5 ml vandig 37%-ig formaldehyd i 27 ml ethanol kokes under tilbaketilbake på en dampkjegle i 2 timer, avkjøles og filtreres, hvilket gir 5,6-dimethyl-3-(fthallimidomethylamino)-2-pyridon.

B. 2 g av ovenstående fthallimidoderivat i 60 ml vannfri ethanol oppvarmes ved 85°C med 0,4 g Raney-nikkel i en 77 kg/cm² hydrogenatmosfære i 12 timer. Blandingen filtreres, filtratet inndampes i vakuum til et fast stoff, det faste stoff omrøres i flere timer med 20 ml 2,5 N saltsyre, filtreres, og kaken vaskes med ytterligere fortynnet saltsyre. Det vandige filtrat gjøres så alkalisk med natriumbicarbonat, ekstraheres tre ganger med kloroform, kloroformekstraktet tørres og inndampes til 5,6-dimethyl-3-methylamino-2-[1H]-pyridon. To omkrystallisasjoner fra aceton gir analytisk materiale med smp. 207,5 - 210°C.

Ved ovenstående fremgangsmåte hvor 3-amino-5-methyl-6-ethyl-2-pyridon anvendes istedenfor 3-amino-5,6-dimethyl-2-pyridon, fåes 5-methyl-6-ethyl-3-methylamino-2-[1H]-pyridon med smp. 185°C.

134307

22

Eksempel 3

Fremstilling av 3-dimethylamino-5-hydroxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon

A. Til en blanding av 0,11 g lithiumborohydrid i 15 ml tørr tetrahydrofuran tilsettes under omrøring 0,8 g 2-methoxy-3-nitro-5-methoxycarbonyl-6-methylpyridin i 10 ml ytterligere oppløsningsmiddel i løpet av ca. 1 minutt. Oljebadet oppvarmes så til 75°C og holdes ved denne temperatur i 19 timer. Etter avkjøling tilsettes vann forsiktig, tetrahydrofuranet fjernes under vakuum, og den vandige blanding ekstraheres med kloroform, hvorved man får 5-dimethylamino-3-hydroxymethyl-6-methoxy-2-picolin som en blek gulbrun olje.

B. Til 0,4 g av det foregående 2-methoxypyridin tilsettes 15 ml vann, fulgt av 15 ml konsentrert saltsyre under omhvirvling, og den erholdte oppløsning oppvarmes forsiktig i 3 timer på dampkjegle. Blandingen avkjøles så, 15 ml vann tilsettes, og blandingen nøytraliseres med konsentrert ammoniumhydroxyd, idet temperaturen holdes under 10°C. Blandingen inndampes så til tørrhet i avtrekk, det gjenværende faste stoff ekstraheres godt med kokende kloroform, kloroformen fjernes, hvorved man får 3-dimethylamino-5-hydroxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra aceton gir materiale som smelter ved 167 - 171°C under spaltning.

Eksempel 4

Fremstilling av 3-dimethylamino-5-ethoxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon

A. Til en suspensjon av 0,84 g 5-carbomethoxy-3-dimethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon i tørr tetrahydrofuran tilsettes 168 mg lithiualuminiumhydrid i små porsjoner. Den erholdte blanding oppvarmes ved 65°C i ca. 15 timer, avkjøles, ethylacetat tilsettes, og blandingen omrøres. Ca. 3 ml 2,5N natriumhydroxyd tilsettes så fulgt av fortynnet saltsyre til pH ca. 8. Den vandige blanding inndampes til tørrhet i avtrekk, ekstraheres godt med kloroform, og kloroformekstraktene kromatograferes på en silicagelkolonne, hvorved man får 3-dimethylamino-5-ethoxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon med smeltepunkt 88 - 95°C (fra ether).

Når ethylacetatspaltningen sløyfes, og residuet fra den vandige inndampning kokes med en methanol-kloroformblanding, fåes den tilsvarende 5-methoxymethyl-forbindelse med smeltepunkt 136,5 - 138,5°C.

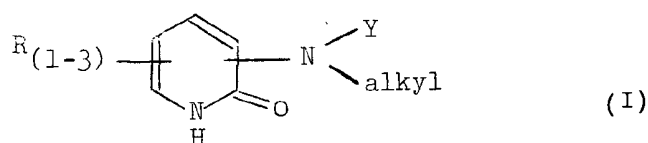
Disse forbindelser fåes også fordelaktig ved alkylering av de tilsvarende 5-hydroxymethylforbindelser, fortrinnsvis ved 2-methoxypyridintrinnet, som angitt i fremgangsmåten i eksempel 3.

Eksempel 5Fremstilling av 5,6-dimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon

En blanding av 0,82 g (4,2 mmol) 5,6-dimethyl-3-amino-2-[1H]-pyridon, 6 ml iseddik, 48 ml methanol, 2,6 ml 37%-ig formaldehydoppløsning og 1/4 ts Raney-nikkel omsettes i en 2,8 kg/cm² hydrogenatmosfære ved værelsetemperatur inntil litt over den teoretiske mengde hydrogen er absorbert. Etter filtrering tilsettes et lite overskudd av fast natriumbicarbonat og blandingen omrøres og inndampes i vakuum til en fast skorpe. Residuet ekstraheres så med kloroform og kloroformekstraktet tørkes, filtreres og inndampes i vakuum til et råprodukt. Omkrystallisasjon fra aceton gir 5,6-dimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon med smeltepunkt 187 - 190°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen:

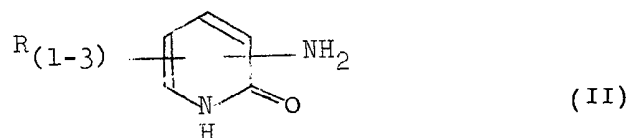


og syreaddisjonssalter derav,
 hvor Y er hydrogen, alkyl eller cyclo-lavere alkyl,
 R er lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy-lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl, trifluormethyl, hydrogen med
 det forbehold at minst én R er forskjellig fra hydrogen, eller
 halogen med det forbehold at hvis en enkelt R er halogen, er minst
 én R forskjellig fra hydrogen og alkyl,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

134907

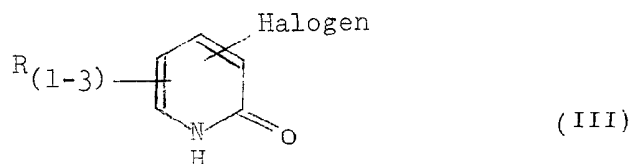
24

a) en forbindelse med formelen:



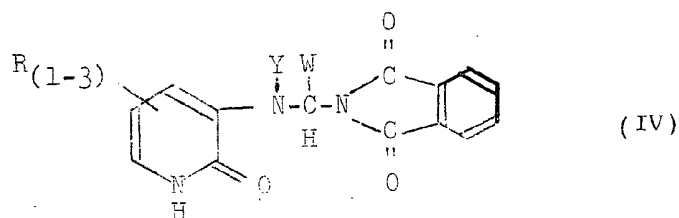
hvor R er som ovenfor angitt, alkyleres, eller

b) en forbindelse med formelen:



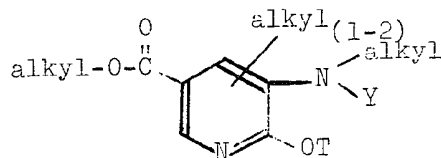
hvor R er som ovenfor angitt, amineres, eller

c) et fthalimidoderivat med formelen:



hvor R og Y er som ovenfor angitt, og W er hydrogen eller alkyl, spaltes, eller

d) en forbindelse med formel I hvor substituenten R i 5-stillingen er hydroxymethyl eller lavere alkoxyethyl, og én eller to substituenten R er lavere alkyl, fremstilles ved å redusere et alkoxy-carbonylderivat av formelen:

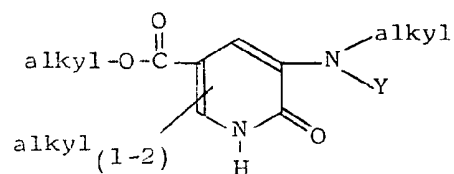


134907

25

hvor Y er som ovenfor angitt, og T er alkyl, fulgt av etherspaltning til pyridonet, og eventuelt forethring av hydroxygruppen, eller

e) en forbindelse med formel I hvor substituenten R i 5-stillingen er alkoxymethyl, og én eller to substituenten R er lavere alkyl, fremstilles ved at et alkoxycarbonylderivat med formelen:



hvor Y er som ovenfor angitt, reduseres, og eventuelt behandles med ethylacetat,

og, om ønskes, overføres de således erholdte forbindelser til syreaddisjonssalter.