



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **170974**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 213/53, 401/06, 409/06

Styret for det industrielle rettsvern

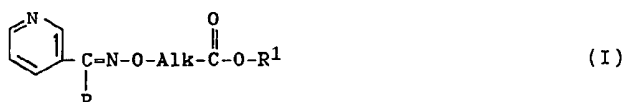
(21) Søknadsnr	864379	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	03.11.86	søknadsnummer	
(24) Løpedag	03.11.86	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	05.05.87	(30) Prioritet	04.11.85, US, 794999
(44) Utlegningsdato	28.09.92		23.07.86, US, 888670

(71) Patentsøker Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner Eddy Jean Edgard Freyne, Rumst, BE
Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Beerse, BE
Victor Sipido, Merksem, BE
Marc Gaston Venet, Paris, FR
(74) Fullmektig Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk brukbare (((3-pyridinyl)metylen)amino)oksy)alkansyrer og estere derav samt mellomprodukt for anvendelse ved fremgangsmåten

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Kjemisk forbindelse med formelen:



en N-oksydform, et farmasøytisk akseptabelt syre-addisjons-, metall- eller amin-substitusjonssalt, eller en mulig stereokjemisk isomer form derav, hvori:
R er hydrogen, C₁₋₁₀-alkyl, trifluormetyl, Ar eller Ar(C₁₋₁₀-alkyl); hvori Ar er fenyl, naftalenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl eller tienyl, idet fenyl og naftalenyl hver eventuelt er substituert med opptil 3 substituenten som hver uavhengig er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy, mono- og di(C₁₋₆-alkyloksy)-metyl, amino, C₁₋₆-alkylkarbonylamino, karboksyl, formyl, halogen, hydroksy, nitro eller trifluormetyl; R¹ er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl; og Alk er en C₂₋₁₀-alkandiylrest; forutsatt at [[[3-pyridinyl)metylen]-amino]oksyresten og -COOR¹-resten ikke er bundet til det samme karbonatom.

Disse forbindelse rapporteres å ha en evne til spesifikt å inhibere den enzymatiske syntese av tromboksan A₂.

Forbindelsenes fremstilling beskrives.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk brukbare [[[3-pyridinyl)-metylen]amino]oksy]alkansyrer og estere derav.

Oppfinnelsen angår også mellomprodukter for anvendelse ved denne fremgangsmåte.

Et antall [[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksyderivater er beskrevet i "J. Chem. Soc.", Perkin Trans. I, (3), 984-987 (1981) og i "J. Med. Chem.", 7 (6), 824-826 (1964) som mellomprodukter eller som forbindelser med plantevekst-inhiberende og vitamin K-aktivitet.

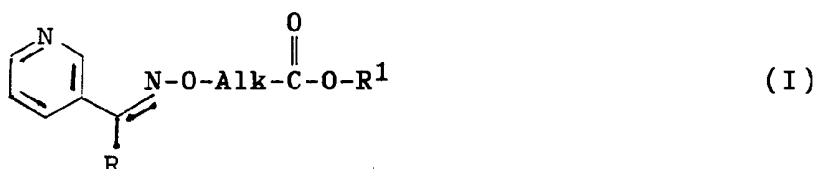
I CH-PS 616.406 er det beskrevet et antall [[(3-pyridinyl)-metylen]amino]oksyderivater som er brukbare som lipidsenkende og plantebeskyttende midler.

I US-PS 4.518.602 er det beskrevet et antall vinylkarboksylsyrederivater med tromboksan A₂-syntetaseinhiberende egenskaper.

I EP-publ. 0.175.304 er det beskrevet [(metylen)amino]-oksy]propansyrer.

Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen skiller seg fra de angitte kjente forbindelser ved evnen til spesifikt å inhibere den enzymatiske syntese av tromboksan A₂ og ved arten av substituentene bundet til [(metylen)amino]oksygruppen.

Som nevnt ovenfor angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk brukbare [[[3-pyridinyl)-metylen]amino]oksy]alkansyrer og estere derav med formelen:



farmasøytisk akseptable syreaddisjons- eller metallsubstitu-
sjonssaltformer og stereokjemisk isomere former derav, der:

R er hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, trifluormetyl, Ar eller (Ar)C₁₋₁₀alkyl der Ar er fenyl, naftyl, pyridinyl eller tienyl
hvorved fenyl eventuelt er substituert med opptil 3 substitu-
enter uavhengig valgt blant C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, mono-
eller di(C₁₋₆alkoksy)metyl, amino, C₁₋₆alkylkarbonylamino,
formyl, halogen, nitro og trifluormetyl;

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; og

Alk er en C₂₋₁₀alkandiylrest, forutsatt at [[(3-pyridinyl)-
metylen]amino]oksyresten og COOR¹ resten ikke er bundet til
samme karbonatom.

I den foregående definisjon er uttrykket halogen ment å
omfatte fluor, klor, brom og jod; "C₁₋₆-alkyl" er ment å
inkludere rette og forgrenede mettede hydrokarbonrester med
fra 1-6 karbonatomer som for eksempel metyl, etyl, 1-metyl-
etyl, 1,1-dimetyletyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl og
lignende; "C₁₋₁₀-alkyl" er ment å inkludere rette og
forgrenede hydrokarbonrester med fra 1-10 karbonatomer; og
"C₂₋₁₀-alkandiyl" er ment å inkludere toverdige rette eller
forgrenede alkandiylrester med fra 2-10 karbonatomer.

N-oksydene av forbindelsene med formel I er ment å omfatte
disse forbindelser med formel I der ett eller flere nitrogen-
atomer, fortrinnsvis pyridinnitrogenatomer, er oksydert til
den såkalte N-oksydform.

Foretrukne forbindelser innenfor oppfinnelsens ramme er de
der [[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksyrest og -COOR¹-rest er
adskilt med minst 3 og høyst 6 karbonatomer.

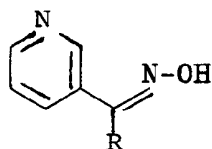
Spesielt foretrukne forbindelser er de der R er Ar eller Ar(C₁₋₄-alkyl).

Mer spesielt foretrukne forbindelser er de spesielt foretrukne der R¹ er hydrogen og R er fenyl eller naftalenyl, hvori fenyl og naftalenyl hver eventuelt er substituert med opptil 2 substituenten som hver uavhengig er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloksy, di(C₁₋₆-alkyloksy)metyl, formyl, halogen eller trifluormetyl.

Helt spesielt foretrukne forbindelser innenfor oppfinnelsens ramme er de spesielt foretrukne forbindelser hvori pyridinringen og -O-Alk-COOR¹-substituentene på oksimdelen er i trans-konfigurasjon.

De mest foretrukne forbindelser er valgt blant (E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentansyre og (E)-5-[[[(3-metylfenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre samt farmasøytisk akseptable salter og N-oksydformen derav.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved O-alkylering av et oksim med formelen



(II)

eller et metallsalt derav, med et mellomprodukt med formelen W-Alk-COOR¹ (III), der W betyr halogen, i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel; og eventuelt omdanning av forbindelsene med formel I i hverandre ved å følge kjente funksjonellgruppe-transformasjonsreaksjoner som

- (i) omdanning av forbindelsene der R^1 er C_{1-6} alkyl til forbindelser med formel I der R^1 er hydrogen ved hydrolyse i et surt eller basisk vandig medium;
- (ii) omdanning av forbindelsene med formel I der R^1 er hydrogen til forbindelser med formel I der R^1 er C_{1-6} alkyl ved forestring med et C_{1-6} alkanol i nærvær av en sur katalysator;
- (iii) redusering av forbindelsene med formel I der R er nitrofenyl til forbindelser med formel I der R er aminofenyl ved reduksjon med natriumditionitt i en vandig alkohol;
- (iv) N-acylering av forbindelsene med formel I der R er aminofenyl til forbindelser med formel I der R er C_{1-6} alkylkarbonylamino-fenyl ved omsetning med et C_{1-6} alkylsyreanhydrid; og, hvis ønskelig, omdanning av forbindelsene med formel I til et syre-addisjons-eller metallsubstitusjonssalt ved behandling med en egnet syre eller base; og, hvis ønskelig, fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

O-alkyleringsreaksjonene gjennomføres hensiktsmessig i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel eller en blanding av slike. Et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel kan for eksempel være et aromatisk hydrokarbon som benzen, metylbenzen, dimetylbenzen og lignende; en laverealkanol som metanol, etanol, 1-butanol og lignende; et keton som 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon og lignende; en eter som 1,4-dioksan, 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran og lignende; et polart aprotisk oppløsningsmiddel, for eksempel N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid (DMA), heksametylfosforsyretriamid (HMPT), dimetylsulfoksyd (DMSO), nitrobenzen, 1-metyl-2-pyrrolidinon og lignende. Tilsetningen av en egnet base som for eksempel et alkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat, natriumhydrid eller en organisk base som for eksempel N,N-dietyletanamin eller N-(1-metyletyl)-2-propanamin kan benyttes for å fange opp syre som settes fri

under reaksjonen. Noe forhøyede temperaturer kan øke reaksjonshastigheten.

Det kan være hensiktsmessig på forhånd å omdanne oksimet med formel II til en metallsaltform derav, fortrinnsvis alkali-
5 metallsaltformen, ved å omsette utgangsoksimet med for eksempel et alkalimetallhydrid eller et jordalkalimetallhydrid, for eksempel natriumhydrid, kalsiumhydrid og lignende, eller et alkalimetallhydroksyd, for eksempel natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd og lignende, og derefter å
10 benytte metallsaltformen i reaksjonen med III.

I alle de foregående og de følgende preparater kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsblandingen og, hvis nødvendig, renses ytterligere i henhold til generelt kjente
15 metoder.

Fra formel I er det åpenbart at forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan være til stede som E- eller Z-former, idet E- og Z-angivelsen er i overensstemmelse med de regler
20 som er gitt i "International Union of Pure og Applied Chemistry: Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry" i "J. Org. Chem.", 35, 2849-2867 (1970).

Avhengig av arten av substituentene på oksimdelen kan det
25 være fordelaktig å underkaste en gitt blanding av E- og Z-isomerer en isomeriseringsreaksjon før separering av de rene geometriske isomerer. Isomeriseringsreaksjonen er en likevektsreaksjon som generelt gjennomføres i nærvær av en
30 mineralsyre.

Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel I og mellomprodukter med formel II kan oppnås ved anvendelse av kjente separeringsmetoder som selektiv krystallisering og
35 kromatografiteknikker slik som motstrømsfordeling, kolonnekromatografi, høytytelses-væskechromatografi og lignende.

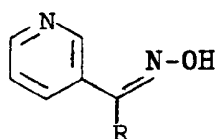
Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel I ligger naturligvis innenfor oppfinnelsens ramme.

Forbindelsene med formel I kan omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssalter ved behandling med
5 egnede syrer, som for eksempel uorganiske syrer som hydrogenhalogensyrer som saltsyre, hydrobromsyre og lignende, og svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller organiske syrer som for eksempel eddik-, propan-, hydroksy-
10 eddik-, 2-hydroksy-propan-, 2-oksopropan-, etandion-, propandion-, butandion-, (Z)-2-butendion-, (E)-2-butendion-, 2-hydroksybutandion-, 2,3-dihydroksybutandion-, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksyl-, metansulfon-, etansulfon-,
15 benzensulfon-, 4-metylbenzensulfon-, cykloheksansulfamin-, benzo-, 3-fenyl-2-propen-, α -hydroksybenzeneddik-, 2-hydroksybenzo-, 4-amino-2-hydroksybenzo- og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alikali til den frie baseform.

Forbindelsene med formel I inneholdende et eller flere sure protoner kan også omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske metall- eller amin-substitusjonssaltformer ved
20 behandling med egnede organiske eller uorganiske baser. Egnede uorganiske baser kan for eksempel være ammoniakk eller baser avledet fra alkali- eller jordalkalimetaller som
25 alkalimetall- eller jordalkalimetalloksyder eller -hydroksyder som litiumhydroksyd, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, magnesiumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, kalsiumoksyd og lignende; alkalimetall- eller jordalkalimetallhydrider som
30 natriumhydrid eller kaliumhydrid og lignende; alkalimetallhydrogenkarbonater eller -karbonater, for eksempel natrium- eller kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kalsiumkarbonat og lignende. Egnede organiske baser kan f.eks være primære, sekundære eller tertiære alifatiske eller aromatiske
35 aminer som for eksempel metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, de fire butylamin-isomerer, dimetylamin, dietylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin,

di-n-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin, N-metyl-
 morfolin, trimetylamin, tripropylamin, kinuklidin, pyridin,
 kinolin, isokinolin, dietanolamin og 1,4-diazabicyklo-
 [2,2,2]oktan; eller kvaternære ammoniumbaser som tetrametyl-
 ammoniumhydroksyd, trimetylbenzylammoniumhydroksyd, trietyl-
 benzylammoniumhydroksyd, tetraetylammoniumhydroksyd og
 trimetyletylammoniumhydroksyd. Omvendt kan saltformen
 omdannes ved behandling med syre til fri syreform.

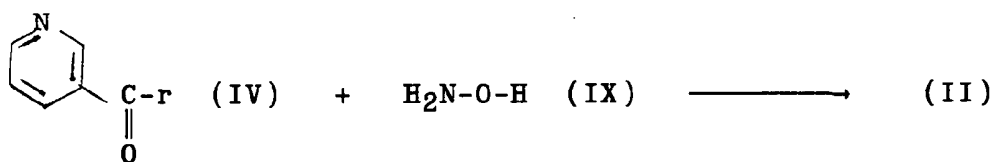
Som nevnt ovenfor angår oppfinnelsen også et mellomprodukt
 for anvendelse ved fremgangsmåten for fremstilling av
 forbindelser med formel I, og dette mellomprodukt karakte-
 riseres ved formelen:



(II)

eller en stereokjemisk isomer form derav, der
 R er fenyl substituert med opptil 2 substituenten valgt blant
 C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, di(C₁₋₆alkoksy)metyl, halogen og
 trifluormetyl, forutsatt at R er forskjellig fra 4-butyl-
 fenyl, 2-klorfenyl og 2,5-dimetylfenyl.

Mellomproduktene med formel II kan fremstilles fra de
 tilsvarende karbonylforbindelser med formel IV eller
 N-oksydet derav ved omsetning av det sistnevnte med
 hydroksylamin, IX, eller et syreaddisjonssalt derav:



Forbindelsene med formel I, deres N-oksydformer, syre-
 addisjons-, metall- eller aminsubstitusjonssalter eller

stereokjemisk isomere former har brukbare farmakologiske egenskaper. De brukbare farmakologiske egenskaper kan for eksempel vises ved "platemalondialdehyd (MDA) produksjon"-prøven, beskrevet nedenfor, og som viser tromboksan-syntetase
5 inhiberende egenskaper for forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen.

I tillegg til det ovenfor angitte kan den selektive inhibitoriske virkning på biosyntesen av tromboksan A_2 og den
10 økende virkning på fremstillingen av prostacyklin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$, for eksempel vises ved blodplateaggregeringsforsøk ved bruk av forskjellige induktører slik som for eksempel kollagen, arachidonsyre og lignende; eller i forsøk som måler mellomproduktene i arachidonsyremetabolismen
15 ved bruk av merket arachidonsyre eller radioimmunoanalyse.

Forbindelsene med formel I, deres N-oksyder, deres farmasøytisk aksepterbare syreaddisjons-, metall- eller amin-sustitusjonssalter og deres mulige stereokjemisk isomere former,
20 viser en selektiv inhiberende virkning på biosyntesen av tromboksan A_2 og også en økende virkning på fremstilling av prostacyklin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$, og virker like godt på blodplatene som på karveggen.

I lys av evnen til selektivt å inhibere biosyntesen av
25 tromboksan A_2 , og den økende virkning på produksjon av prostacyklin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$, kan forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen benyttes som inhibitorer på vasokonstriksjon og på blodplateaggregering, hvilke virkninger er kjent og frembringes av tromboksan A_2 ,
30 prostacyklin og/eller prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$ ("Science", 193, 1135-1137 (1976), "Pharmacolog. Rev.", 30, 293-331 (1979)).

Fagmannen på behandling av disse kliniske tilstander vil lett
35 bestemme den effektive mengde ut fra prøveresultatene som her gis. Det er generelt ansett at en effektiv mengde vil ligge

innen området 0,005 - 20 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis fra 0,01 - 10 mg/kg.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen uten å begrense den, hvis ikke annet er sagt, er alle deler angitt på vektbasis.

EKSPERIMENTELL DEL

A. FREMSTILLING AV MELLOMPRODUKTER

Eksempel 1

Til en omrørt og til -78°C avkjølt blanding av 50 deler 1-brom-2-(dimetoksymetyl)benzen og 245 deler 1,1'-oksybisetan ble det dråpevis tilsatt 59 deler av en 2,5M 1-butyllitium-oppløsning i heksan. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 10 minutter ved romtemperatur. En oppløsning av 23,1 deler 3-pyridinkarboksaldehyd i 42 deler 1,1'-oksybisetan ble dråpevis tilsatt til reaksjonsblandingen. Etter ferdig tilsetning ble blandingen tillatt å nå romtemperatur. Blandingen ble tatt opp i isvann og produktet ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet, og man oppnådde 56 deler (99,9%) α -[2-(dimetoksymetyl)fenyl]-3-pyridinmetanol som en rest (mellomprodukt 1).

På samme måte ble det også fremstilt:

α -[3-(dimetoksymetyl)fenyl]-3-pyridinmetanol som en rest (mellomprodukt 2).

Eksempel 2

Til en omrørt og til ca. -70 ~ 80°C avkjølt oppløsning av 71,4 deler av en 1,6M 1-butyllitiumoppløsning i heksan i 105 deler 1,1'-oksybisetan ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 40,6 deler 3-brompyridin i 70 deler 1,1'-oksybisetan. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 15 minutter og en oppløsning av 30 deler 2-(trifluormetyl)benzonitril i 35 deler 1,1'-oksybisetan ble tilsatt dråpevis ved denne lave temperatur. Etter ferdig tilsetning ble blandingen omrørt i 3

timer ved denne lave temperatur. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og helt i 84 deler 10N saltsyreoppløsning og noe knust is. Det vandige sjikt ble separert og oppvarmet til kokepunktet. Etter avkjøling ble blandingen gjort alkalisk med en ammoniumhydroksydoppløsning og produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved filtrering over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet ble konsentrert og man oppnådde 27,8 deler (63%) (3-pyridinyl)[2-(trifluor-metyl)fenyl]metanon som en oljeaktig rest (mellomprodukt 3).

På samme måte ble det også fremstilt:

[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon som en rest (mellomprodukt 4).

Eksempel 3

Til en omrørt oppløsning av 12 deler magnesium og 70 deler 1,1'-oksybisetan ble det dråpevis tilsatt 88 deler 1-brom-oktan under avkjøling og under en nitrogenatmosfære. Etter ferdig tilsetning ble blandingen oppvarmet i en time under tilbakeløpstemperatur. 1,1'-oksybisetan ble fjernet og en blanding av 40 deler 3-pyridinkarbonitril og 180 deler benzen ble tilsatt. Det hele ble oppvarmet i 2 timer under tilbake-løp og etter avkjøling ble blandingen helt i 400 deler isvann. Den separert vandige fase ble behandlet med ammonium-hydroksyd og produktet ekstrahert tre ganger med 150 deler triklormetan. De kombinerte ekstrakter ble tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 70,7 deler (83,9%) 1-(3-pyri-dinyl)-1-nonanon som en rest (mellomprodukt 5).

Eksempel 4

En blanding av 19 deler α -[3-(dimetoksymetyl)fenyl]-3-pyridinmetano, 36 deler aktivert mangan(IV)oksyd og 280 deler diklormetan ble omrørt i helgen ved romtemperatur. Reaksjons-blandingen ble filtrert over silikagel og filtratet filtrert igjen over diatomejord og silikagel. Filtratet ble fordampet

og resten destillert i vakuum. Den ønskede fraksjon ble samlet og man oppnådde 15,7 deler (82%) [3-(dimetoksymetyl)-fenyl](3-pyridinyl)metanon (mellomprodukt 6).

På samme måte ble det også fremstilt:

[2-(dimetoksymetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon; kokepunkt 142~147°C (mellomprodukt 7).

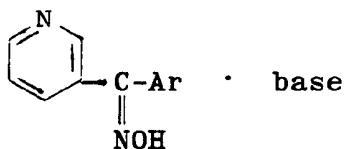
Eksempel 5

Til en omrørt og til 0°C avkjølt oppløsning av 70 deler 2-fenyl-1-(3-pyridinyl)etanon i 225 deler N,N-dimetylformamid ble det dråpevis tilsatt 46,9 deler 2-metyl-2-propanol, kaliumsalt under nitrogen. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 30 minutter ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble tillatt å innta romtemperatur og det ble tilsatt 70 deler jodmetan. Reaksjonsblandingen ble tillatt å stå ved romtemperatur i 8 timer. Blandingen ble helt i vann og produktet ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet til tørr tilstand hvorved man oppnådde 30 deler (40%) 2-fenyl-1-(3-pyridinyl)-1-propanon som en rest (mellomprodukt 8).

Eksempel 6

En blanding av 27,6 deler [3-(trifluormetyl)fenyl]-(3-pyridinyl)etanon, 8,3 deler hydroksylaminhydroklorid, 6,4 deler natriumkarbonat og 160 deler etanol ble omrørt i 24 timer ved tilbakeløpstemperatur. Etter avkjøling ble utfelt produkt filtrert av, satt til side og vasket med vann. Etanolsjiktet ble konsentrert og den gjenværende rest ble også vasket med vann, kombinert med den første fraksjon som ble satt til side (se ovenfor) og krystallisert fra 120 deler 4-metyl-2-pentanon. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 20 deler (68%) (E+Z)-(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metanon, oksim; smeltepunkt 185,4°C (mellomprodukt 9).

På samme måte ble det også fremstilt:



Nr.	Ar	Isomer form	Smp. (°C)
10	4-Cl-C ₆ H ₄ -	E+Z	151,0
11	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	E+Z	164,4
12	4-F-C ₆ H ₄ -	E+Z	
13	1-naftalenyl	E+Z	175,3
14	2-naftalenyl	E+Z	
15	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	E+Z	218
16	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	E+Z	151,1
17	3-tienyl	E+Z	

Eksempel 7

En blanding av 70 deler 1-(3-pyridinyl)-1-nonanon, 44,8 deler hydroksylaminhydroklorid, 88,2 deler kaliumkarbonat og 320 deler etanol ble omrørt i 2 timer ved tilbakeløpstemperatur. Etter fordamping til tørr tilstand ble resten helt i 1000 deler vann og produktet ekstrahert tre ganger med 105 deler 1,1'-oksybisetan. De kombinerte ekstrakter ble tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 68,5 deler (91,6%) 1-(3-pyridinyl)-1-nonanon, oksim som en rest (mellomprodukt 18).

På samme måte ble det også fremstilt:

1-(3-pyridinyl)-1-heptanon, oksim som en rest (mellomprodukt 19); og

(E+Z)-2-fenyl-1-(3-pyridinyl)-1-propanon, oksim (mellomprodukt 20).

Eksempel 8

Til en omrørt blanding av 4,3 deler (4-metoksyfenyl)-(3-pyridinyl)etanon, 1,53 deler hydroksylaminhydroklorid og 80 deler etanol ble det dråpevis tilsatt 2,1 deler N,N-dietyl-
5 etanamin ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt over natten under tilbakeløpstemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble tatt opp i vann under omrøring. Produktet ble filtrert av, vasket med vann og krystallisert to ganger: først fra acetonitril og så fra
10 etylacetat. Produktet ble filtrert av, vasket med etylacetat og 2,2'-oksybispropan og tørket under vakuum ved 60°C, noe som ga 1,68 deler (36,8%) (E+Z)-(4-metoksyfenyl)(3-pyridinyl)metanon, oksim; smeltepunkt 176,0°C (mellomprodukt 21).

Eksempel 9

Til en omrørt blanding av 54,2 deler (3-metylfenyl)(3-pyridinyl)metanon, 25,2 deler natriumhydrogenkarbonat og 480 deler etanol ble det tilsatt 20,8 deler hydroksylaminhydro-
20 klorid. Omrøringen ble fortsatt over natten under tilbakeløpstemperatur. Utfelt produkt ble filtrert av, filtratet ble satt til side, og omrørt i vann. Filtratet som ble satt til side (se ovenfor) ble fordampet. Resten ble omrørt i vann. De vandige oppløsninger ble kombinert. Produktet ble filtrert
25 av, vasket med vann og 2,2'-oksybispropan og tørket under vakuum ved 65°C, noe som ga 52,1 deler (89,3%) (E+Z)-(3-metylfenyl)(3-pyridinyl)metanon, oksim; smeltepunkt 167,0°C (mellomprodukt 22).

30 På samme måte ble det også fremstilt:

(E)-[2-(dimetoksymetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon, oksim; smeltepunkt 124,2°C (mellomprodukt 23); og
(E+Z)-[3-(dimetoksymetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon, oksim; smeltepunkt 80,6°C (mellomprodukt 24).

Eksempel 10

En blanding av 9 deler [3,5-bis(trifluormetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon, 2,09 deler hydroksylaminhydroklorid, 2,46 deler natriumacetat, 60 deler metanol og 50 deler vann ble omrørt i 8 timer under tilbakeløpstemperatur. Etanolsjiktet ble fordampet. Utfelt produkt ble filtrert av, vasket suksessivt med vann, 2-propanol og 2,2'-oksybispropan og tørket, noe som ga 7,6 deler (81%) [3,5-bis(trifluormetyl)fenyl](3-pyridinyl)metanon, oksim; smeltepunkt 188°C (mellomprodukt 25).

På samme måte ble det også fremstilt:

(E+Z)-(3-pyridinyl)[2-(trifluormetyl)fenyl]metanon, oksim som en rest (mellomprodukt 26).

Eksempel 11

En blanding av 40 deler 2-fenyl-1-(3-pyridinyl)etanon, 36,8 deler 1-bromheksan, 25 deler 2-metyl-2-propanol, kaliumsalt og 200 deler dimetylsulfoksyd ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur under nitrogen. Produktet ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med en fortynnet natriumhydrogenkarbonatopløsning, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble tatt opp i 160 deler etanol og 32 deler hydroksylaminhydroklorid ble tilsatt. Etter omrøring i en time ved 50°C ble blandingen fordampet og produktet ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 7,8 deler (13%) (E+Z)-2-fenyl-1-(3-pyridinyl)-1-oktanon, oksim som en rest (mellomprodukt 27).

B. FREMSTILLING AV SLUTTFORBINDELSEREksempel 12

Til en omrørt blanding av 5 deler (E)-3-pyridinkarboksaldehyd, oksim og 90 deler N,N-dimetylformamid ble det

porsjonsvis tilsatt 4,02 deler 50 %-ig natriumhydrid-dispersjon ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt ved 40°C inntil hydrogengassutviklingen ga seg. Etter avkjøling ble en oppløsning av 8,3 deler 6-bromheksansyre i 13,5 deler N,N-dimetylformamid tilsatt dråpevis ved 15°C. Etter ferdig tilsetning ble reaksjonsblandingens omrørt i 30 minutter. Den ble helt i vann og surgjort med saltsyre til pH = 5. Det utfelte produkt ble filtrert av og krystallisert fra en blanding av vann og 2-propanol, hvorved man oppnådde 6,37 deler (65,9%) (E)-6-[[[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]heksansyre; smeltepunkt 117,1°C (forbindelse 1).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

(E)-5-[[[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre, smeltepunkt 126,3°C (forbindelse 2); og

(E)-3-[[[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]propansyre, smeltepunkt 155,5°C (forbindelse 3).

Eksempel 13

Til en omrørt blanding av 8 deler (E+Z)-fenyl(3-pyridinyl)-metanon,oksim og 108 deler N,N-dimetylformamid ble det porsjonsvis tilsatt 4,0 deler av en 50 %-ig natriumhydrid-dispersjon ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt inntil hydrogengassutviklingen ga seg. En oppløsning av 8,3 deler 5-brompentansyre i 18 deler N,N-dimetylformamid ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble reaksjonsblandingens omrørt og oppvarmet over natten ved 80°C. Oppløsningsmidlet ble fordampet. Resten ble tatt opp i en natriumhydrogenkarbonatoppløsning i vann og ekstrahert tre ganger med diklormetan. pH-verdien for den separerte vandige/NaHCO₃-fase ble bragt til 5 ved hjelp av saltsyreoppløsning. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble

tatt opp i 2-propanol og det sistnevnte fordampet. Resten ble omrørt i en blanding av etylacetat og 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av (filtratet satt til side), vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket i vakuum ved 70°C, noe som ga en første fraksjon på 4,3 deler (35,8%) (E+Z)-5-[[[fenyl-(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 97,4°C. Filtratet som ble satt til side, ble fordampet. Resten ble tørket i vakuum ved 60°C og man oppnådde en andre fraksjon på 0,8 deler (6,6%) (E+Z)-5-[[[fenyl(3-pyridinyl)-metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 92,4°C (forbindelse 4).

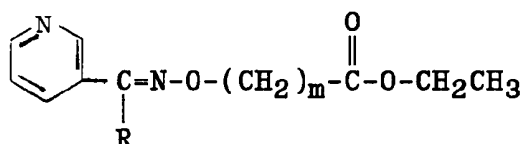
På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

(E+Z)-4-[[[fenyl(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 88,2°C (forbindelse 5); og
(E+Z)-6-[[[fenyl(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]heksansyre; smeltepunkt 104,1°C (forbindelse 6).

Eksempel 14

Til en omrørt blanding av 4,08 deler (E)-1-(3-pyridinyl)-etanon,oksim og 45 deler N,N-dimetylformamid ble det porsjonsvis tilsatt 1,44 deler 50 %-ig natriumhydriddispersjon ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt inntil total reaksjon og oppvarmet en stund i et vannbad ved 40-50°C. Etter avkjøling ble 6,9 deler etyl-5-brompentanoat dråpevis tilsatt ved romtemperatur, eksoterm reaksjon. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 10 minutter. Etter henstand over natten ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordampet og vann tilsatt. Produktet ble ekstrahert med metylbenzen. Ekstraktet ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel med triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 7,07 deler (89,5%) etyl-(E)-5-[[[1-(3-pyridinyl)etyliden]amino]oksy]pentanoat som en rest (forbindelse 7).

På tilsvarende måde ble det også fremstilt:



Nr.	R	m	Isomer form	Salt/ base	Smp. (°C)
8	H	3	E	·HCl	105,6
9	C ₆ H ₅ -	4	E	·base	-
10	C ₆ H ₅ -	4	Z	·base	-
11	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4	E	·base	olje
12	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
13	3-pyridinyl	4	-	·base	olje
14	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	olje
15	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
16	4-F-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
17	1-naftalenyl	4	E+Z	·base	-
18	2-tienyl	3	E	·base	-
19	2-tienyl	4	E+Z	·base	-
20	CF ₃ -	4	E+Z	·base	olje
21	2-naftalenyl	4	E+Z	·base	-
22	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
23	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	4	E+Z	·base	-
24	n-C ₄ H ₉ -	4	E+Z	·base	-
25	2-[(OCH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄	4	E	·base	-
26	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
27	3-[(OCH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
28	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
29	2-[(OCH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	-
30	C ₆ H ₅ -	4	E+Z	·base	olje

På tilsvarende måde ble det også fremstilt:

etyl-5-[[[(2-furanyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]-
pentanoat (forbindelse 31);

etyl-5-[[[(4-metoksy-1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]-
amino]oksy]pentanoat (forbindelse 32);

etyl-5-[[[(3-pyridinyl)(5-pyrimidinyl)metylen]amino]oksy]-
pentanoat (forbindelse 33);

5 etyl-5-[[[(3,4,5-trimetoksyfenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]-
oksy]pentanoat (forbindelse 34);

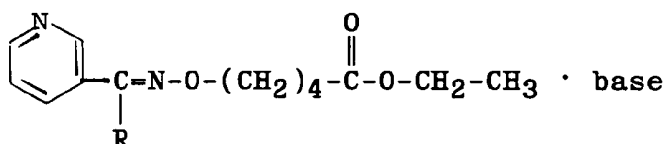
etyl-5-[[[2-(dimetoksymetyl)-1-naftalenyl](3-pyridinyl)-
metylen]amino]oksy]pentanoat (forbindelse 35); og

10 etyl-2-metyl-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]-
metylen]amino]oksy]pentanoat (forbindelse 36).

Eksempel 15

Til en omrørt blanding av 10,2 deler (E+Z)-(3-pyridinyl)(3-
tienyl)metanon, oksim og 67,5 deler N,N-dimetylformamid ble
15 det porsjonsvis tilsatt 2,4 deler av en 50 %-ig natrium-
hydriddispersjon ved romtemperatur i løpet av 15 minutter.
Efter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt inntil
hydrogenutviklingen ga seg. 12,5 deler etyl-5-brompentanoat
ble tilsatt dråpevis i løpet av et tidsrom på 10 minutter.
20 Efter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 18 timer
ved romtemperatur. Efter fordamping i vakuum ble resten
omrørt i vann og produktet ekstrahert med triklormetan.
Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble
25 rensset to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel med
triklormetan:etylacetat i volumforholdet 90:10. Den første
fraksjon ble samlet og elueringsmidlet fordampet i vakuum,
noe som ga 5,5 deler (33,0%) etyl-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)(3-
tienyl)metylen]amino]oksy]pentanoat som en rest (forbindelse
37). Den andre fraksjon ble samlet og elueringsmidlet
30 fordampet i vakuum, noe som ga 5 deler (30,0%) etyl-(Z)-5-
[[[(3-pyridinyl)(3-tienyl)metylen]amino]oksy]pentanoat som en
rest (forbindelse 38).

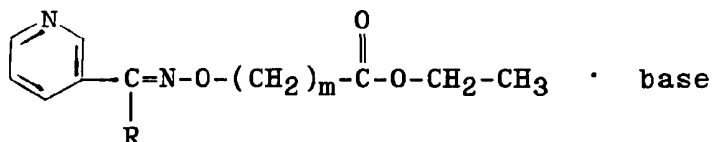
På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R	Isomer form
39	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	E
40	2-tienyl	Z
41	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Z
42	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	E
43	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	Z
44	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	E
45	1-naftalenyl	Z
46	1-naftalenyl	E

Eksempel 16

En blanding av 7 deler 1-fenyl-1-(3-pyridinyl)etanon, oksim, 8,7 deler etyl-6-bromheksanoat, 10 deler kaliumkarbonat og 45 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt over natten ved romtemperatur. Etter fordamping ble resten tatt opp etylacetat. Den organiske fase ble vasket med fortynnet natriumhydrogenkarbonatopløsning i vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 12 deler (95%) etyl-(E)-6-[[[2-fenyl-1-(3-pyridinyl)-etyliden]amino]oksy]heksanoat som en rest (forbindelse 47).



5

Nr.	R	m	Isomer form	Smp. (°C)
48	CH ₃	5	-	-
49	CH ₃	3	E	olje
50	n-C ₈ H ₁₇ -	4	E	-
51	n-C ₆ H ₁₇ -	3	E	-
52	n-C ₈ H ₁₇ -	5	E	olje
53	n-C ₆ H ₁₃ -	4	E	-
54	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	3	E	-
55	n-C ₆ H ₁₃ -	5	-	-
56	n-C ₃ H ₇ -	3	E	-
57	n-C ₈ H ₁₇ -	3	E	-
58	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	4	-	-
59	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	3	-	-
60	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	5	-	-
61	(C ₆ H ₅)(CH ₃)CH-	5	E+Z	-

Eksempel 17

25

30

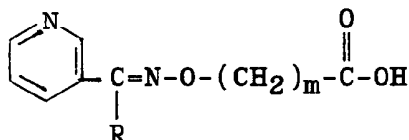
35

En blanding av 10 deler (E+Z)-2-fenyl-1-((3-pyridinyl)-1-oktanon,oksim, 7,5 deler etyl-6-bromheksanoat, 10 deler kaliumkarbonat og 100 deler dimetylsulfoksyd ble omrørt over natten ved romtemperatur. Produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 10 deler (68%) etyl-(E+Z)-6-[[[2.-fenyl-1-(3-pyridinyl)oktyliden]amino]oksy]heksanoat som en rest (forbindelse 62).

Eksempel 18

En blanding av 4,3 deler etyl-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentanoat, 25 deler 1N natriumhydroksydoppløsning og 20 deler etanol ble omrørt i 2,5 timer ved romtemperatur. 25 deler 1N saltsyreoppløsning ble tilsatt og etanolsjiktet fordampet. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel med triklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra 2,2'-oksybispropan:heksan i volumforholdet 2:1. Produktet ble filtrert av og tørket, og man oppnådde 1,7 deler (42,2%) (E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 70,3°C (forbindelse 63).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R	m	Isomer form	Salt/base	Smp. (°C)
64	H-	3	E	·base	128,2
65	C ₆ H ₅ -	4	E	·base	114,3
66	C ₆ H ₅ -	4	Z	·base	107,0
67	CH ₃ -	4	E	·base	103,5
68	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4	E	·base	78,4
69	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	99,7
70	3-pyridinyl	4	-	·base	84,7
71	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	81,7
72	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	83,4

	73	4-F-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	73,1
	74	1-naftalenyl	4	E+Z	·base	115,1
	75	2-tienyl	4	E	·base	121,9
5	76	2-tienyl	4	Z	·base	95,1
	77	CF ₃ -	4	E+Z	·base	58,2
	78	2-naftalenyl	4	E+Z	·base	108,5
	79	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	139,4
	80	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	3	E	·base	89,6
10	81	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	93,9
	82	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	4	E+Z	·base	102,5
	83	3-tienyl	4	E	·base	98,6
	84	3-tienyl	4	Z	·base	90,5
	85	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4	Z	·base	84,7
15	86	n-C ₄ H ₉ -	4	E	·(COOH) ₂	89,2
	87	2-[(OCH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄	4	E	·(COOH) ₂	132,2
	88	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	Z	·base	80,8
	89	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	62,0
	90	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E	·base	99,6
20	91	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	4	Z	·base	110,0
	92	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	4	E	·base	115,5
	93	1-naftalenyl	4	E	·base	128,8
	94	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	·base	83,3
	95	1-naftalenyl	4	Z	·base	118,6

25

Eksempel 19

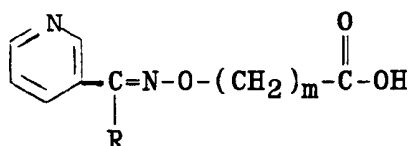
En blanding av 6 deler etyl-5-[[[2-metyl-1,2-di(3-pyridinyl)-propyliden]amino]oksy]pentanoat og 80 deler 3N natrium-

30 hydroksydoppløsning ble omrørt i 12 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble surgjort med en 3N saltsyreoppløsning. Etter fordamping til tørr tilstand ble resten tatt opp i metanol og presipitatet filtrert av. Filtratet ble fordampet og resten rensset ved kolonnekromatografi over silika-

35 gel med triklormetan:metanol:maursyre i volumforholdet 90:10:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble omdannet til etandioat-

saltet i en blanding av 2-propanon og metanol. Saltet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 4,2 deler (50%) 5-[[[2-metyl-1,2-di(3-pyridinyl)propyliden]amino]oksy]pentansyre-etandioat (1:2); smeltepunkt 134,8°C
(forbindelse 101).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:



Nr.	R	m	Isomer form	Salt/base	Smp. (°C)
102	CH ₃ -	5	-	·base	95,1
103	CH ₃ -	3	E	·base	105,3
104	n-C ₈ H ₁₇ -	4	E	·(COOH) ₂	109,3
105	n-C ₆ H ₁₃ -	3	E	·(COOH) ₂	113,1
106	n-C ₈ H ₁₇ -	5	E	·(COOH) ₂	114,0
107	n-C ₆ H ₁₃ -	4	E	·(COOH) ₂	93,0
108	n-C ₆ H ₁₃ -	5	E+Z	·(COOH) ₂	108,1
109	n-C ₃ H ₇ -	3	E	·1½(COOH) ₂	117,4
110	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	5	E	·base	73,0
111	n-C ₈ H ₁₇ -	3	E	·(COOH) ₂	106,7
112	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	3	-	·2(COOH) ₂	121,9
113	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	5	-	·1½(COOH) ₂	139,6
114	1-(C ₆ H ₅)-n-heptyl	5	E+Z	·base	90,4

Eksempel 20

En blanding av 7,4 deler (E+Z)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentansyre, 2,16 deler svovelsyre, 80 deler metanol og 21,3 deler 2,2-dimetoksypropan ble omrørt i en time ved tilbakeløpstemperatur. Etter konsentrasjon ble knust is tilsatt til konsen-

tratet, fulgt av tilsetning av ammoniumhydroksyd. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble tørket, filtrert og konsentrert. Resten ble renset to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:-
5 acetonitril i volumforholdet 80:20 og 85:15 som elueringsmidler. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 4,7 deler (61%) metyl-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]-pentanoat som en rest (forbindelse 115).

Eksempel 21

En blanding av 2,6 deler etyl-(E+Z)-5-[[[(3-(dimetoksymetyl)-fenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat, 15 deler av en 1N saltsyreoppløsning og 13,5 deler tetrahydrofuran ble
15 omrørt i 2 dager ved romtemperatur (eksoterm : temperaturen steg til 40°C). En annen andel på 15 deler 1N saltsyreoppløsning og 13,5 deler tetrahydrofuran ble tilsatt. Etter ferdig tilsetning ble 30 deler 1N natriumhydroksydoopløsning tilsatt, hvorefter tetrahydrofuransjiktet ble fordampet. Den
20 vandige fase ble ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet
25 fordampet. Resten ble tillatt krystallisering ved romtemperatur. Produktet ble tatt opp i en blanding av etylacetat og 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket under vakuum ved 60°C, noe som ga 0,55 deler (26,3%) (E+Z)-5-[[[(3-formyl-
30 fenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 111,4°C (forbindelse 116).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

5-[[[(2-formyl-1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]-
35 pentansyre (forbindelse 117).

Eksempel 22

En blanding av 5,7 deler etyl-(E+Z)-5-[[[(4-nitrofenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat, 13 deler natrium-ditionitt, 80 deler etanol og 65 deler vann ble omrørt i 7 timer ved romtemperatur (lett eksoterm reaksjon). Blandingen ble satt hen over natten. Etter fordamping ble vann tilsatt og produktet ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble tørket, filtrert og konsentrert. Konsentratet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklor-
metan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 1,7 deler (33,1%) etyl-(E+Z)-5-[[[(4-aminofenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat som en rest (forbindelse 118).

Eksempel 23

Til en omrørt oppløsning av 1,7 deler (E+Z)-5-[[[(4-aminofenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre i 22,5 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis tilsatt 0,56 deler eddiksyreanhydrid ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2,5 timer ved romtemperatur. Blandingen ble tillatt henstand over helgen ved romtemperatur. Etter fordamping ble resten renset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble omrørt i 100 deler metylbenzen:2,2'-oksybispropan i volumforholdet 25:75. Produktet ble filtrert av, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, hvorved man oppnådde 1,2 deler (67,5%) (E+Z)-5-[[[(4-(acetylamino)fenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre; smeltepunkt 112,9°C (forbindelse 119).

Eksempel 24

En blanding av 7,6 deler etyl-(E+Z)-6-[[[2-fenyl-1-(3-pyridinyl)propyliden]amino]oksy]heksanoat og 100 deler 3N natriumhydroksydoppløsning ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med 3N

saltsyreoppløsning til pH 5,5. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og konsentratet oppløst i 2-propanon. De uorganiske salter ble filtrert av og filtratet tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:etylacetat i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rensede fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble oppløst i en oppløsning av 0,56 deler natrium i metanol. Etter fordamping til tørr tilstand ble resten suspendert i 1,1'-oksybisetan i en time. Produktet ble filtrert av og tørket under vakuum, noe som ga 2,8 deler (38%) natrium-(E+Z)-6-[[[2-fenyl-1-(3-pyridinyl)propyliden]amino]oksy]heksanoat; smeltepunkt 190,7°C (forbindelse 120).

Eksempel 25

Til en omrørt oppløsning av 1 del 5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentansyre i 40 deler metanol ble det tilsatt 2,94 deler av en natriummetoksydoppløsning i metanol. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Utfelt produkt ble filtrert av og tørket ved 60°C, noe som ga 0,6 deler (56,5%) natrium-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormetyl)fenyl]metylen]amino]oksy]pentanoat; smeltepunkt 215,9°C (forbindelse 121).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

natrium-(E)-5-[[[fenyl(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat; smeltepunkt 153,4°C (forbindelse 122);

natrium-(E)-5-[[[(1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat; smeltepunkt 172,0°C (forbindelse 123); og

på tilsvarende måte ble det også fremstilt:

natrium-5-[[[(4-metoksy-1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentanoat (forbindelse 124).

Eksempel 26

Til en omrørt oppløsning av 1 del (E)-5-[[[(1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre i 75 deler triklormetan ble det porsjonsvis tilsatt 0,625 deler 3-klorbenzen-

karboperoksyssyre ved 0-5°C. Etter ferdig tilsetning ble reaksjonsblandingen tillatt å innta romtemperatur. Etter fordamping ble resten krystallisert to ganger fra etylacetat. Produktet ble filtrert av, vasket med etylacetat og 2,2'-oksybispropan og tørket i vakuum ved 50°C, noe som ga 0,64 deler (61,1%) (E)-5-[[[(1-naftalenyl)(3-pyridinyl)metylen]-amino]oksy]pentansyre, N-oksyd; smeltepunkt 165,6°C (forbindelse 125).

Eksempel 27

En blanding av 6,5 deler sølv(I)oksyd, 50 deler vann, 63 deler etanol og 6,5 deler 5-[[[(3-formylfenyl)(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]pentansyre omrøres i en time ved noe forhøyet temperatur hvorved man oppnår 3-[[[(4-karboksybutoksy)imino](3-pyridinyl)metyl]benzosyre (forbindelse 126).

C. FARMAKOLOGISKE EKSEMPLER

Eksempel 28

Platemaalondialdehyd (MDA) produksjon

MDA-produksjon av plater i plasma, som indikator på tromboksen A₂-biosyntesen, ble evaluert spektrofluometrisk idet 0,4 ml citrert platerikt plasma (250 x 10³ plater/μl) i nærvar av oppløsningsmiddel (dimetylsulfoksyd 0,2%) eller en forbindelsesoppløsning ble preinkubert i 10 minutter ved 37°C og så prøvet med 50 μl CaCl₂ 1 mM sluttkonsentrasjon og 50 μl trombin 20 N.I.H. enheter/ml sluttkonsentrasjon. Etter 30 minutter ved 37°C ble reaksjonen avsluttet ved tilsetning av 1 ml 10% vekt/volum trikloreddiksyre. Etter isolering av supernatanten ved sentrifugering ved 320 g pr. 20 minutter, ble tiobarbitursyrereaksjonen på MDA gjennomført ved bruk av syrehydrolysert 1,1,3,3-tetrametoksypropan som standard. Fluorescensen av prøvene ved 553 nm etter eksitering ved 510 nm ble målt. Resultatene ble beregnet som nM MDA/10⁸ plater pr. 30 minutter og ble uttrykt som prosentandel inhibering produsert av forbindelsene i forhold til dannelsen av MDA etter trombinstimulering i oppløsningsmidlet. For in vitro-

forsøk ble det benyttet humanplater i plasma. Prosentandel inhibering ble beregnet mot oppløsningsmiddelverdien. IC₅₀-verdier ble bestemt som de doser i μ M som ga 50% inhibering.

5 For in vivo-forsøk ble Wistar-hannrotter fastet over natten.
2 timer før blodprøving ble de behandlet med prøveforbindelsesoppløsningen/-suspensjonen eller oppløsningsmiddel. En 50% inhibering i forhold til MDA-verdiene som ble oppnådd med oppløsningsmidlet ble ansett som kriterium for inhiberende
10 aktivitet. ED₅₀-verdiene ble bestemt ved probit-analyse. IC₅₀-verdiene og ED₅₀-verdiene for et antall forbindelser med formel I er angitt i tabellen nedenfor.

15

20

25

30

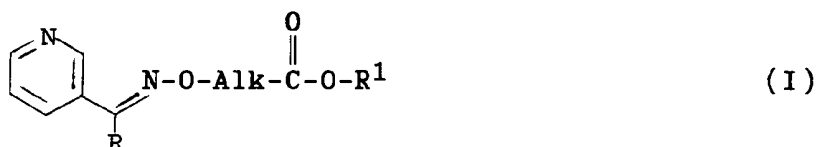
35

Forbindelse	MDA-produksjon in vitro IC ₅₀ -verdier i μ M	MDA-produksjon in vivo ED ₅₀ -verdier i mg/kg kroppsvekt
5	4	0,10
	9	<0,1
	65	0,066
	68	0,075
	69	0,1
10	70	0,18
	72	0,12
	63	0,022
	73	0,30
	74	0,023
15	76	0,12
	78	0,24
	82	0,11
	84	0,11
	86	0,063
20	87	0,024
	122	0,081
	89	0,043
	90	0,024
	92	0,033
25	116	0,1
	93	0,010
	94	0,032
	123	0,018
	121	0,014

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk brukbare
 5 [[[(3-pyridinyl)metylen]amino]oksy]alkansyrer og estere derav
 med formelen:



15 farmasøytisk akseptable syreaddisjons- eller metall substitu-
 sjonssaltformer og stereokjemisk isomere former derav, der:

R er hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, trifluormetyl, Ar eller (Ar)C₁₋₁₀alkyl der Ar er fenyl, naftyl, pyridinyl eller tienyl
 hvorved fenyl eventuelt er substituert med opptil 3 substitu-
 enter uavhengig valgt blant C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, mono-
 20 eller di(C₁₋₆alkoksy)metyl, amino, C₁₋₆alkylkarbonylamino,
 formyl, halogen, nitro og trifluormetyl;

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; og

Alk er en C₂₋₁₀alkandiylrest, forutsatt at [[(3-pyridinyl)-
 metylen]amino]oksyresten og COOR¹ resten ikke er bundet til
 25 samme karbonatom,

k a r a k t e r i s e r t v e d

O-alkylering av et oksim med formelen



35 eller et metallsalt derav, med et mellomprodukt med formelen
 W-Alk-COOR¹ (III), der W betyr halogen, i et reaksjonsinert
 oppløsningsmiddel; og eventuelt omdanning av forbindelsene

med formel (I) i hverandre ved å følge kjente funksjonell-gruppe-transformasjonsreaksjoner som

- (i) omdanning av forbindelsene der R^1 er C_{1-6} alkyl til forbindelser med formel (I) der R^1 er hydrogen ved hydrolyse i et surt eller basisk vandig medium;
- (ii) omdanning av forbindelsene med formel (I) der R^1 er hydrogen til forbindelser med formel (I) der R^1 er C_{1-6} alkyl ved forestring med et C_{1-6} alkanol i nærvær av en sur katalysator;
- (iii) redusering av forbindelsene med formel (I) der R er nitrofenyl til forbindelser med formel (I) der R er aminofenyl ved reduksjon med natriumditionitt i en vandig alkohol;
- (iv) N-acylering av forbindelsene med formel (I) der R er aminofenyl til forbindelser med formel (I) der R er C_{1-6} alkylkarbonylaminofenyl ved omsetning med et C_{1-6} alkylsyreanhydrid; og, hvis ønskelig, omdanning av forbindelsene med formel (I) til et syreaddisjons- eller metallsubstitusjonssalt ved behandling med en egnet syre eller base; og, hvis ønskelig, fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

2.

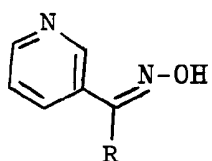
Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av terapeutisk brukbare (E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluor-metyl)fenyl]-metylen]amino]oksy]pentansyre eller farmasøytisk akseptable syreaddisjons- eller metallsubstitusjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n g å r u t f r a d e t i l s v a r e n d e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av terapeutiske brukbare (E)-5-[[[(3-metylphenyl)-(3-pyridinyl)-metylen]amino]oksy]pentansyre eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller et metallsubstitusjonssalt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n g å r u t f r a d e t i l s v a r e n d e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .

4.

Mellomprodukt for anvendelse ved fremgangsmåten ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen



(II)

eller en stereokjemisk isomer form derav, der

R er fenyl substituert med opptil 2 substituenten valgt blant C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, di(C₁₋₆alkoksy)metyl, halogen og trifluormetyl, forutsatt at R er forskjellig fra 4-butyl-fenyl, 2-klorfenyl og 2,5-dimetylfenyl.

5.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den foreligger i (E+Z)-form.

6.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den foreligger i (E)-form.

7.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den foreligger i (Z)-form.

8.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er (E+Z)-(3-pyridinyl)-[3-(trifluormetyl)-fenyl]metanon,oksim eller (E+Z)-(3-metylfenyl)-(3-pyridinyl)-metanon,oksim.