

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164159 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5246/86

(22) Indleveringsdag: 03 nov 1986

(41) Alm. tilgængelig: 05 maj 1987

(44) Fremlagt: 18 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 nov 1985 US 794999 23 jul 1986 US 888670

(51) Int.Cl.5
C 07 D 213/53
C 07 D 213/89
C 07 D 409/06
/(C 07 D 213/00,
C 07 D 409/06,
C 07 D 333/00)

(71) Ansøger: *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30; B-2340-Beerse, BE

(72) Opfinder: Eddy Jean Edgard *Freyn; BE, Alfons Herman Margaretha *Raeymaekers; BE, Marc Gaston *Venet; FR, Victor *Sipido; BE

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

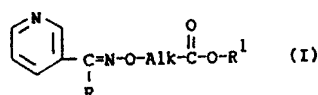
(54) [[[3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]alkansyrederivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5246-86

[[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]alkansyrer og -estere
deraf med formlen



hvor

R er hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, trifluormethyl, Ar eller Ar(C₁₋₁₀alkyl), hvor Ar er phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl eller thienyl, idet phenyl og naphthalenyl hver især eventuelt er substitueret med indtil 3 substituer, der hver især uafhængigt kan være C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, mono- og di(C₁₋₆alkyloxy)methyl, amino, C₁₋₆alkylcarbonylamino, carboxyl, formyl, halogen, hydroxy, nitro eller trifluormethyl,

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, og

Alk er en C₂₋₁₀alkandylgruppe,

under den forudsætning, at [[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy- og -COOR¹-grupperne ikke er bundet til samme carbonatom,

fortsættes

5246-86

eller en N-oxidform, et farmaceutisk acceptabelt syreaditions-, metal- eller aminsubstitutionssalt eller en mulig stereokemisk isomer form deraf, fremstilles.

Forbindelserne inhiberer den enzymatiske syntese af thromboxan A₂.

Et antal [[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy-derivater er blevet beskrevet i J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (3), 984-7 (1981) og i J. Med. Chem. 7 (6), 824-6 (1984) som mellemprodukter eller som forbindelser med plantevækst-inhiberende- og vitamin K-aktivitet.

5 I schweizisk patentskrift nr. 616.406 er beskrevet et antal [[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy-derivater, der kan anvendes som lipid-sænkende og plantebeskyttende midler.

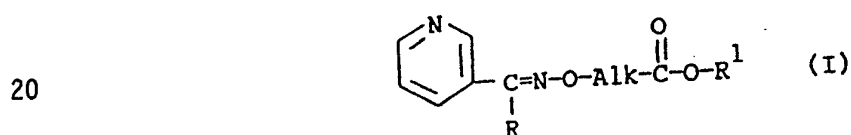
I US-patentskrift nr. 4.518.602 er beskrevet et antal vinylcarb-oxylsyrederivater med thromboxan A₂ syntetase inhiberende egenskaber.

10 I offentliggjort europæisk patentansøgning nr. 0.175.304 er beskrevet [[(methylen)amino]oxy]propansyrer.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig fra de anførte kendte forbindelser ved deres evne til specifikt at inhibere den enzymatiske syntese af thromboxan A₂ og ved de til

15 [(methylen)amino]oxygruppen bundne substituenters natur.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte [[[3-pyridinyl)-(methylen)amino]oxy]alkansyrederivater med den almene formel



hvor

R er hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, trifluormethyl, Ar eller Ar(C₁₋₁₀alkyl),
hvor Ar er phenyl, naphthalenyl, pyridinyl eller thienyl, idet phenyl
25 eventuelt er substitueret med indtil 3 substituenters valgt blandt C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆alkyloxy, mono- og di(C₁₋₆alkyloxy)methyl, amino, C₁₋₆alkyl-carbonylamino, formyl, halogen, nitro og trifluormethyl,

R¹ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, og

Alk er en C₂₋₁₀alkandiylgruppe,

30 idet dog [[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy- og -COOR¹-gruppen ikke er bundet til samme carbonatom,

samt N-oxider og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og alkali-metal- eller ammoniumsalte og stereokemisk isomere former deraf.

I de foregående definitioner er udtrykket "halogen" fælles for
35 fluor, chlor, brom og iod, "C₁₋₆alkyl" indbefatter ligekædede og forgrenede mættede carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer såsom fx. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1,-dimethylethyl, propyl, butyl, pentyl,

hexyl o.l., " C_{1-10} alkyl" indbefatter ligekædede og forgrenede mættede carbonhydridgrupper med fra 1 til 10 carbonatomer, og " C_{2-10} alkandiyl" indbefatter bivalente ligekædede eller forgrenede alkandiylgrupper med fra 2 til 10 carbonatomer.

- 5 De nævnte N-oxider af forbindelserne med formel (I) omfatter sådanne forbindelser med formel (I), hvori et eller flere pyridinnitrogenatomer er oxideret til den såkaldte N-oxid-form.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne, hvori [(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy- og $-COOR^1$ -gruppen er adskilt med mindst 3
10 og højst 6 carbonatomer.

Specielt foretrukne forbindelser er sådanne foretrukne forbindelser, hvori R er Ar eller $Ar(C_{1-4}alkyl)$.

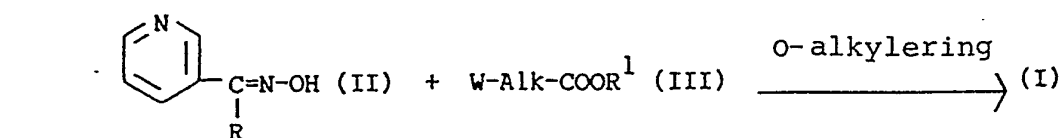
Mere specielt foretrukne forbindelser er sådanne specielt foretrukne forbindelser, hvori R^1 er hydrogen og R er phenyl eller naphthalenyl, hvori phenyl eventuelt er substitueret med indtil 2 substituent
15 valgt blandt $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyloxy$, $di(C_{1-6}alkyloxy)methyl$, formyl, halogen og trifluormethyl.

Særligt foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne mere specielt foretrukne forbindelser, hvori pyridinringen og $-O-Alk-COOR^1$ -
20 substituenterne på oximdelen har trans-konfiguration.

De mest foretrukne forbindelser er udvalgt fra gruppen bestående af (E)-5-[[[(3-pyridinyl)-[3-(trifluormethyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentansyre og (E)-5-[[[(3-methylphenyl)-(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, de farmaceutisk acceptable salte og N-oxider
25 deraf.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåde, der er ejendommelig ved det i krav 9's kendetegnende del angivne.

Forbindelserne med formel (I) kan således generelt fremstilles ved
30 omsætning af en oxim med formel (II) eller et N-oxid deraf med et mellem-produkt med formel (III) iht. kendte O-alkyleringsprocedurer.



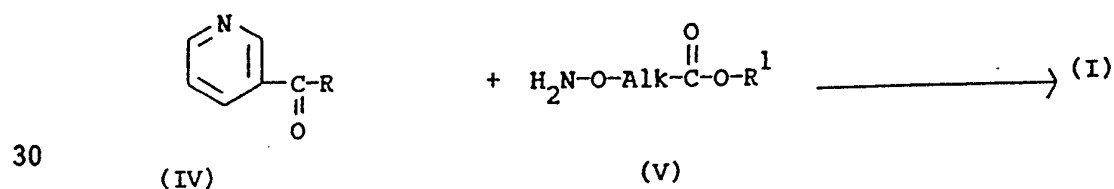
I (III) betegner W en passende reaktiv fraspaltelig gruppe såsom fx. halogen, fx. chlor, brom eller iod, eller en sulfonyloxygruppe, fx.

methylsulfonyloxy eller 4-methylphenylsulfonyloxy.

O-alkyleringsreaktionerne udføres konventionelt i et egnet reaktionsinert opløsningsmiddel eller en blanding af sådanne opløsningsmidler. Et egnet reaktionsinert opløsningsmiddel kan fx. være et aromatisk carbonhydrid, fx. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen, o.l., en lavere alkanol, fx. methanol, ethanol, 1-butanol, o.l., en keton, fx. 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon, o.l., en ether, fx. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran, o.l., et polært aprot opløsningsmiddel, fx. N,N-dimethylformamid (DMF), N,N-dimethylacetamid (DMA), hexamethylphosphortriamid (HMPT), dimethylsulfoxid (DMSO), nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinon, o.l. Tilsætning af en passende base som fx. et alkalimetallcarbonat eller hydrogencarbonat, natriumhydrid eller en organisk base som fx. N,N-diethylethanamin eller N-(1-methylethyl)-2-propanamin kan anvendes til opsamling af den syre, der frigøres under reaktionsforløbet. Let forhøjede temperaturer kan forøge reaktionshastigheden.

Det kan være fordelagtigt først at omdanne oximet med formel (II) til en metalsaltform deraf, fortrinsvis alkalimetalsaltformen, ved omsætning af udgangsoximet med fx. et alkalimetallhydrid eller et jordalkalimetallhydrid, fx. natriumhydrid, calciumhydrid o.l., eller et alkalimetallhydroxid, fx. natriumhydroxid, kaliumhydroxid o.l., og derefter at anvende denne metalsaltform ved omsætningen med (III).

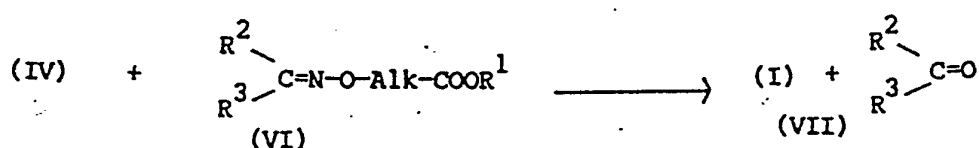
Forbindelserne med formel (I) kan også fremstilles ved omsætning af et aldehyd eller en keton med formel (IV) eller N-oxidet deraf med en (amino)oxysyre eller ester med formel (V), eller fortrinsvis en syreadditionssaltform deraf; eller, når R^1 er hydrogen, er det mest formålstjenligt at anvende alkalimetalsaltformen af (V).



Omsætning af (IV) med (V) kan udføres i et egnet reaktionsinert opløsningsmiddel såsom fx. vand, en lavere alkanol, fx. methanol, ethanol, 1-butanol o.l., en ether, fx. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran o.l., eller et aromatisk carbonhydrid, fx. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen o.l., samt blandinger af sådanne opløsningsmidler. Tilsætning af en passende base såsom fx. et alkalimetall-

hydroxid, carbonat eller hydrogencarbonat eller en organisk base såsom fx. en tertiær amin, fx. N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin o.l. eller pyridin er foretrukket.

Forbindelser med formel (I) kan også fremstilles ved transoximation af et aldehyd eller en keton med formel (IV) eller et N-oxid deraf og en oxim med formel (VI). Denne transoximationsreaktion kan passende udføres under omrøring og om ønsket opvarmning af alle reaktanterne i et surt opløsningsmiddel. Fortrinsvis fjernes biproduktet aldehyd eller keton med formel (VII) fra reaktionsblandingen på inden for teknikken kendte måder såsom fx. fraktioneret destillation o.l.



R^2 og R^3 i formel (VI) og (VII) er hver især uafhængigt hydrogen eller C_{1-6} alkyl.

En forbindelse med formel (I) kan på i og for sig kendt måde endvidere omdannes til en anden forbindelse med formel (I). Nogle eksempler herpå vil blive anført senere.

Forbindelserne med formel (I), som indeholder en estergruppe, kan omdannes til de tilsvarende carboxylsyrer ved inden for teknikken kendte forsæbningsprocedurer, fx. ved behandling af udgangsforbindelserne med en vandig alkalisk eller en vandig sur opløsning.

Omvendt kan carboxylsyregruppen omdannes til den tilsvarende estergruppe iht. inden for teknikken kendte forestringsmetoder. Carboxylsyren kan fx. omdannes til et reaktivt derivat, som derpå omsættes med den tilsvarende alkanol HOR^1 , eller carboxylsyren og alkanolen HOR^1 omsættes med et egnet reagens, som er i stand til at danne estere, fx. dicyclohexylcarbodiimid, 2-chlor-1-methylpyridiniumiodid o.l.

Forbindelserne med formel (I), som har en nitrosubstituent, kan omdannes til de tilsvarende aminer iht. inden for teknikken kendte nitro-til-amin reduktionsprocedurer såsom fx. omrøring i nærvær af natriumdithionit.

Aminosubstituenten kan om ønsket yderligere omdannes til forbindelser med formel (I), som har en C_{1-6} alkylcarbonylaminosubstituent, ved omsætning af aminen med et egnet acyleringsmiddel, fx. et acylhalogenid

eller et syreanhydrid.

Forbindelser med formel (I), som har en di(C₁₋₆alkoxy)methyl-substituent, kan deacetaliseres til opnåelse af den tilsvarende formyl-gruppe. Denne deacetalisering kan udføres iht. inden for teknikken vel-
5 kendte fremgangsmåder såsom fx. omsætning af udgangsmaterialerne i et surt vandigt medium.

Forbindelserne med formel (I) kan omdannes til de tilsvarende N-oxider ved inden for teknikken kendte fremgangsmåder til omdannelse af et pyridinylnitrogen til et N-oxid deraf. Sådanne N-oxidationsreaktioner
10 kan generelt udføres ved omsætning af udgangsforbindelsen med et passende organisk eller uorganisk peroxid. Passende uorganiske peroxider kan fx. være hydrogenperoxid, et alkalimetal- eller jordalkalimetal-peroxid, fx. natriumperoxid, kaliumperoxid, bariumperoxid o.l., passende organiske peroxider kan omfatte peroxysyrer såsom fx. benzencarboperoxosyre eller halogensubstitueret benzencarboperoxosyre, fx. 3-chlorbenzen-
15 carboperoxosyre o.l., peroalkansyrer, fx. peroeddikesyre o.l., alkylhydrogenperoxider, fx. t-butylhydroperoxid o.l. Egnede opløsningsmidler er fx. vand, lavere alkanoler, fx. methanol, ethanol, propanol, butanol o.l., carbonhydrider, fx. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen
20 o.l., ketoner, fx. 2-propanon, 2-butanon o.l., halogenerede carbonhydrider, fx. dichlormethan, trichlormethan o.l., samt blandinger af sådanne opløsningsmidler. For at forøge reaktionshastigheden kan det være passende at opvarme reaktionsblandingen.

Ved samtlige i det foreliggende anførte fremgangsmåder kan reaktionsproduktet isoleres fra reaktionsblandingen og om nødvendigt yderligere renses iht. inden for teknikken generelt velkendte metoder.

Det fremgår af formel (I), at forbindelserne ifølge opfindelsen kan være til stede i E- eller Z-form, idet denne E- og Z-notation er i overensstemmelse med de i "International Union of Pure and Applied
30 Chemistry: Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, afsnit E. Fundamental Stereochemistry", J. Org. Chem., 35, 2849-2867 (1970) beskrevne regler.

I afhængighed af naturen af substituenterne på oximdelene kan det være fordelagtigt at underkaste en given blanding af E- og Z- isomerer
35 en isomerisationsreaktion før separation af de rene geometriske isomerer. Nævnte isomerisationsreaktion er en ligevægtsreaktion, der generelt udføres i nærvær af en mineralsyre.

Rene stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) kan opnås ved anvendelse af inden for teknikken velkendte separationsmetoder såsom selektiv krystallisation og kromatografiske teknikker, fx. modstrømsfordeling, søjlekromatografi, HPLC o.l.

- 5 Stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) falder naturligvis inden for opfindelsens rammer.

Forbindelserne med formel (I) kan omdannes til deres terapeutisk aktive, ikke-toxiske syreadditionssaltform ved behandling med passende syrer såsom fx. uorganiske syrer såsom halogenbrintesyre, fx. saltsyre, 10 brombrintesyre o.l. og svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre o.l., eller organiske syrer såsom fx. eddikesyre, propansyre, hydroxyeddikesyre, 2-hydroxypropansyre, 2-oxopropansyre, ethandisyre, propandisyre, butandisyre, (Z)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroxybutandisyre, 2,3-dihydroxybutandisyre, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylsyre, methan- 15 sulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbenzensulfonsyre, cyclohexanaminosvovlsyre, benzoesyre, 3-phenyl-2-propensyre, α -hydroxybenzeneddikesyre, 2-hydroxybenzoesyre, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes til den fri baseform ved behandling med alkali.

- 20 Forbindelserne med formel (I), som indeholder ét eller flere sure protoner, kan også omdannes til de terapeutisk aktive, ikke-toxiske alkalimetal- eller ammoniumsalte deraf ved behandling med passende organiske eller uorganiske baser. Passende uorganiske baser kan fx. være ammoniak eller baser afledt af alkali- eller jordalkalimetaller, fx. 25 alkalimetal- eller jordalkalimetaloxyder eller -hydroxyder såsom lithiumhydroxid, natriumhydroxid, kaliumhydroxid, magnesiumhydroxid, calciumhydroxid, calciumoxid o.l., alkalimetal- eller jordalkalimetalhydrid, fx. natriumhydrid, kaliumhydrid o.l., alkalimetalhydrogencarbonater eller carbonater, fx. natriumcarbonat, kaliumcarbonat, 30 natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat o.l. Passende organiske baser kan fx. være primære, sekundære og tertiære alifatiske og aromatiske aminer såsom fx. methylamin, ethylamin, propylamin, isopropylamin, de fire butylaminisomerer, dimethylamin, diethylamin, diethanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-n-butylamin, pyrrolidin, piperidin, 35 morpholin, N-methylmorpholin, trimethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin, isoquinolin, diethanolamin og 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octan, eller kvaternære ammoniumbaser, fx. tetramethylammonium-

hydroxid, trimethylbenzylammoniumhydroxid, triethylbenzylammoniumhydroxid, tetraethylammoniumhydroxid og trimethylethylammoniumhydroxid. Omvendt kan saltformen omdannes til den fri syreform ved behandling med en syre.

5 Nogle mellemprodukter og udgangsmaterialer, der finder anvendelse ved nævnte fremgangsmåder, er kendte forbindelser, som kan fremstilles iht. inden for teknikken kendte metoder til fremstilling af de nævnte eller lignende forbindelser. Et antal sådanne fremstillingsmetoder vil herefter blive beskrevet mere detaljeret.

10 Forbindelserne med formel (I) og N-oxider, syreadditionssalte, alkalimetal- og ammoniumsalte samt stereokemisk isomere former deraf besidder nyttige farmakologiske egenskaber. Disse nyttige farmakologiske egenskaber kan fx. demonstreres i den i det følgende beskrevne "blodplademalondialdehyd (MDA) produktions"-test, som belyser de thromboxansyntetase-inhiberende egenskaber af forbindelserne ifølge opfindelsen.

Ud over det ovenfor anførte kan den selektive inhibitoriske virkning på bio-syntesen af thromboxan A_2 og den forøgede virkning på produktionen af prostacyclin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$ fx. demonstreres ved blodpladeaggregeringsforsøg under anvendelse af forskellige induktorer såsom fx. kollagen, arachidonsyre o.l., eller ved forsøg, der måler mellemprodukterne i arachidonsyremetabolismen under anvendelse af mærket arachidonsyre eller radio-immunoprøver.

P.g.a. deres nyttige farmakologiske egenskaber kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres til forskellige farmakologiske former til administreringsformål. Opfindelsen angår derfor også farmaceutiske præparater, som er ejendommelige ved at indeholde en effektiv mængde af den pågældende forbindelse på base- eller syreadditionssaltform som aktiv ingrediens i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer. Bæren kan antage mange forskellige former i afhængighed af den til administrering ønskede præparatform. Det er ønskværdigt, at disse farmaceutiske præparater er på enhedsdosisform, fortrinsvis til oral, rektal og percutan administrering eller administrering ved parenteral injektion. Eksempelvis kan der ved fremstilling af præparaterne på oral dosisform anvendes et hvilket som helst af de sædvanlige farmaceutiske medier såsom fx. vand, glycoler, olier, alkoholer o.l. i tilfælde af orale flydende præparater såsom suspensioner, siruper, eliksirer og opløsninger,

eller faste bærere såsom stivelsesarter, sukkerarter, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler o.l. i tilfælde af pulvere, piller, kapsler og tabletter. P.g.a. administreringens nemhed repræsenterer tabletter og kapsler den mest fordelagtige orale enhedsdosisform, i

5 hvilket tilfælde der selvfølgelig anvendes faste farmaceutiske bærere. Til parenterale præparater vil bæreren sædvanligvis omfatte sterilt vand, i det mindste i stor udstrækning, selvom andre ingredienser, fx. for at lette opløseligheden, også kan indgå. Eksempelvis kan der fremstilles injicerbare opløsninger, hvor bæreren omfatter en saltvandsop-

10 løsning, glukoseopløsning eller en blanding af saltvands- og glukoseopløsning. Der kan også fremstilles injicerbare suspensioner, i hvilket tilfælde der kan anvendes passende flydende bærere, suspensionsmidler o.l. I præparater, som er egnede til perkutan indgivelse, omfatter bæreren eventuelt et penetrationsforøgende middel og/eller et egnet befugtningsmiddel, eventuelt i kombination med egnede additiver af en hvilken

15 som helst art i mindre mængder, hvilke additiver ikke forårsager nogen signifikant skadelig virkning på huden. Nævnte additiver kan lette administreringen til huden og/eller kan være behjælpelige ved fremstillingen af de ønskede præparater. Disse præparater kan administreres på forskellige måder, fx. som transdermalt plaster, som spot-on eller som salve. Salte af (I) er p.g.a. deres forøgede vandopløselighed i forhold til den tilsvarende baseform bedre egnet til fremstilling af vandige præparater.

Det er specielt fordelagtigt at formulere de førnævnte farmaceutiske præparater i enhedsdosisform for at lette administrering og gøre doseringen mere ensartet. Den i det foreliggende beskrevne enhedsdosisform består af fysisk adskilte enheder, der er egnede som enkelt doser, idet hver enhed i forbindelse med den nødvendige farmaceutiske bærer indeholder en forudbestemt mængde aktiv ingrediens, som er beregnet til

30 at frembringe den ønskede terapeutiske virkning. Eksempler på sådanne enhedsdosisformer er tabletter (inklusive tabletter med kær og overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblater, injicerbare opløsninger eller suspensioner, teskefulde, spiseskefulde o.l. og adskilte multipler deraf.

35 Forbindelserne med formel (I) og N-oxider, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, alkalimetall- og ammoniumsalte og stereokemisk isomere former deraf udviser en selektiv inhibitorisk virkning på bio-

syntesen af thromboxan A_2 og også en forøget virkning på produktionen af prostacyclin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$, idet de både påvirker blodpladerne og på karvæggen.

- P.g.a. deres evne til selektivt at inhibere bio-syntesen af thromboxan A_2 og deres forøgende virkning på produktionen af prostacyclin og prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$ kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes til inhibering af vasokonstriktion og blodpladeaggregering, idet det er kendt, at disse virkninger påvirkes af thromboxan A_2 , prostacyclin og/eller prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$ (Science, 193, 1135-1137 (1976), Pharmacolog. Rev., 30, 293-331 (1979)).

- Således kan forbindelserne med formel (I) og N-oxider, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, alkalimetal- og ammoniumsalte og stereokemisk isomere former deraf anvendes til behandling af pattedyr og mennesker for sygdomme, som har forbindelse med produktionen af thromboxan A_2 , prostacyclin og/eller prostaglandin D_2 , E_2 og $F_{2\alpha}$. Disse sygdomme kan fx. være thrombosis i forskellige vaskulære områder eller iskæmiske sygdomme, fx. iskæmisk hjertelidelse, angina pectoris, slagtilfælde, kortvarige iskæmiske anfald, migræne, iskæmiske sygdomme i nyrer, lunge og andre organer, peptisk ulcus, vaskulære komplikationer i forbindelse med diabetes, samt cancer og dens spredning via blodstrømmen. Behandlingen omfatter systemisk indgivelse af en effektiv mængde af forbindelsen med formel (I), et N-oxid, et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, alkalimetal- eller ammoniumsalt eller en stereokemisk isomer form deraf, til pattedyr og mennesker.

- Fagfolk, som behandler de nævnte kliniske tilstande, vil let kunne bestemme den effektive mængde ud fra de i det følgende anførte testresultater. Generelt antages det, at en effektiv mængde er fra 0,005 mg/kg til 20 mg/kg legemsvægt, og mere foretrukket fra 0,01 mg/kg til 10 mg/kg legemsvægt.

- Opfindelsen belyses i det følgende nærmere ved hjælp af eksempler. Medmindre andet er angivet, er alle dele vægtdele.

A. Fremstilling af mellemprodukterEksempel 1

Til en omrørt og afkølet (-78°C) blanding af 50 dele 1-brom-2-(dimethoxymethyl)benzen og 245 dele 1,1'-oxybisethan sættes dråbevis 59 dele af en 2,5 M 1-butyllithiumopløsning i hexan. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 10 minutter ved stuetemperatur. En opløsning af 23,1 dele 3-pyridincarboxaldehyd i 42 dele 1,1'-oxybisethan sættes dråbevis til reaktionsblandingen. Efter endt tilsætning fik blandingen lov til at antage stuetemperatur. Blandingen optoges i isvand og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 56 dele (99,9%) α -[2-(dimethoxymethyl)phenyl]-3-pyridinmethanol som en remanens (mellemprodukt 1).

På lignende måde fremstilledes også:

α -[3-(dimethoxymethyl)phenyl]-3-pyridinmethanol som en remanens (mellemprodukt 2).

Eksempel 2

Til en omrørt og afkølet (-70 til -80°C) opløsning af 71,4 dele af en 1,6 M 1-butyllithiumopløsning i hexan i 105 dele 1,1'-oxybisethan sættes dråbevis en opløsning af 40,6 dele 3-brompyridin i 70 dele 1,1'-oxybisethan. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 15 minutter og en opløsning af 30 dele 2-(trifluormethyl)benzonitril i 35 dele 1,1'-oxybisethan tilsattes dråbevis ved denne lave temperatur. Efter endt tilsætning omrørtes blandingen i 3 timer ved denne lave temperatur. Blandingen opvarmedes til stuetemperatur og udhældtes i 84 dele af en 10 N saltsyreopløsning og lidt knust is. Det vandige lag fraskiltes og opvarmedes til kogepunktet. Efter afkøling gjordes blandingen basisk med en ammoniumhydroxidopløsning og produktet ekstraheredes med dichloromethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og koncentreredes. Remanensen rensedes ved filtrering over silicagel under anvendelse af trichloromethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet koncentreredes, hvilket gav 27,8 dele (63%) (3-pyridinyl)-[2-(trifluormethyl)phenyl]methanon som en olieagtig remanens (mellemprodukt 3).

På lignende måde fremstilledes også:

[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon som en

remanens (mellemprodukt 4).

Eksempel 3

Til en omrørt blanding af 12 dele magnesium og 70 dele 1,1'-oxybisethan sættes dråbevis 88 dele 1-bromoctan under afkøling og under nitrogen atmosfære. Efter endt tilsætning opvarmedes blandingen i 1 time ved tilbagesvalingstemperatur. 1,1'-oxybisethan fjernedes og en blanding af 40 dele 3-pyridincarbonitril og 180 dele benzen tilsættes. Det hele opvarmedes i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur og efter afkøling hældtes blandingen i 300 dele isvand. Den fraskilte vandige fase behandlede med ammoniumhydroxid og produktet ekstraheredes tre gange med 150 dele trichlormethan. De kombinerede ekstrakter tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 70,7 dele (83,9%) 1-(3-pyridinyl)-1-nonanon som en remanens (mellemprodukt 5).

15

Eksempel 4

En blanding af 19 dele α -[3-(dimethoxymethyl)phenyl]-3-pyridin-methanol, 36 dele aktiveret mangan(IV)oxid og 280 dele dichlormethan omrørtes weekenden over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen filtreredes over silicagel og filtratet filtreredes igen over diatoméjord og silicagel. Filtratet inddampedes og remanensen destilleredes i vakuum. Den ønskede fraktion opsamledes, hvilket gav 15,7 dele (82%) [3-(dimethoxymethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon (mellemprodukt 6).

På lignende måde fremstilledes også:

25 [2-(dimethoxymethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon, kgp. 142-147°C (mellemprodukt 7).

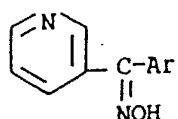
Eksempel 5

Til en omrørt og afkølet (0°C) opløsning af 70 dele 2-phenyl-1-(3-pyridinyl)ethanon i 225 dele N,N-dimethylformamid sattes dråbevis 46,9 dele 2-methyl-2-propanol, kaliumsalt under nitrogen atmosfære. Efter endt
5 tilsætning fortsattes omrøring i 30 minutter ved 0°C . Reaktionsblandingen fik lov til at antage stuetemperatur og der tilsattes 70 dele iodmethan. Reaktionsblandingen fik lov til at henstå ved stuetemperatur i 8 timer. Blandingen hældtes i isvand og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og
10 indampedes til tørhed, hvilket gav 30 dele (40%) 2-phenyl-1-(3-pyridinyl)-1-propanon som en remanens (mellemprodukt 8).

Eksempel 6

En blanding af 27,6 dele [3-(trifluormethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)ethanon, 8,3 dele hydroxylamin, hydrochlorid, 6,4 dele
15 natriumcarbonat og 160 dele ethanol omrørtes i 24 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afkøling frafiltreredes det udfældede produkt (sattes til side) og vaskedes med vand. Ethanollet koncentreredes og den resterende remanens vaskedes også med vand, kombineredes med den
20 første fraktion, der var blevet sat til side (se ovenfor) og krystalliseredes fra 120 dele 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 20 dele (68%) (E+Z)-(3-pyridinyl)-[3-(trifluormethyl)phenyl]methanon, oxim, smp. $185,4^{\circ}\text{C}$ (mellemprodukt 9).

På lignende måde fremstilledes også:



. base

5	Nr.Ar	Isomerisk 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	
10	13 1-naphthalenyl	E+Z	175.3
	14 2-naphthalenyl	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
15	17 3-thienyl	E+Z	

Eksempel 7

En blanding af 70 dele 1-(3-pyridinyl)-1-nonanon, 44,8 dele hydroxylamin,hydrochlorid, 88,2 dele kaliumcarbonat og 320 dele ethanol omrørtes i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Efter indampning til tørhed hældtes remanensen i 1000 dele vand og produktet ekstraheredes tre gange med 105 dele 1,1'-oxybisethan. De kombinerede ekstrakter tørredes, filtreredes og indampedes, hvilket gav 68,5 dele (91,6%) 1-(3-pyridinyl)-1-nonanon,oxim som en remanens (mellemprodukt 18).

På lignende måde fremstilledes også:

1-(3-pyridinyl)-1-heptanon,oxim som en remanens (mellemprodukt 19), og

(E+Z)-2-phenyl-1-(3-pyridinyl)-1-propanon,oxim (mellemprodukt 20).

Eksempel 8

Til en omrørt blanding af 4,3 dele (4-methoxyphenyl)-(3-pyridinyl)ethanon, 1,53 dele hydroxylamin,hydrochlorid og 80 dele ethanol sattes dråbevis 2,1 dele N,N-diethylethanamin ved stuetemperatur. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring natten over ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen indampedes. Remanensen optoges i vand under omrøring. Produktet frafiltreredes, vaskedes med vand og krystalliseredes to gange: først fra acetonitril og dernæst fra ethyl-

acetat. Produktet frafiltreredes, vaskedes med ethylacetat og 2,2'-oxybispropan og tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav 1,68 dele (36,8%) (E+Z)-(4-methoxyphenyl)-(3-pyridinyl)methanon,oxim, smp. 176,0°C (mellemprodukt 21).

5

Eksempel 9

Til en omrørt blanding af 54,2 dele (3-methylphenyl)-(3-pyridinyl)methanon, 25,2 dele natriumhydrogencarbonat og 480 dele ethanol sættes 20,8 dele hydroxylamin,hydrochlorid. Omrøring fortsættes natten over ved tilbagesvalingstemperatur. Det udfældede produkt frafiltreredes (filtratet sættes til side) og omrørtes i vand. Det filtrat, som var blevet sat til side (se ovenfor) inddampedes. Remanensen omrørtes i vand. De vandige opløsninger kombineredes. Produktet frafiltreredes, vaskedes med vand og 2,2'-oxybispropan og tørredes i vakuum ved 65°C, hvilket gav 52,1 dele (89,3%) (E+Z)-(3-methylphenyl)-(3-pyridinyl)methanon,oxim, smp. 167,0°C (mellemprodukt 22).

15

På lignende måde fremstilledes også:

(E)-[2-(dimethoxymethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon,oxim, smp. 124,2°C (mellemprodukt 23), og

(E+Z)-[3-(dimethoxymethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon,oxim, smp. 80,6°C (mellemprodukt 24).

20

Eksempel 10

En blanding af 9 dele [3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon, 2,09 dele hydroxylamin,hydrochlorid, 2,46 dele natriumacetat, 60 dele methanol og 50 dele vand omrørtes i 8 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Ethanolaget afdampedes. Det udfældede produkt frafiltreredes, vaskedes successivt i vand, 2-propanol og 2,2'-oxybispropan og tørredes, hvilket gav 7,6 dele (81%) [3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(3-pyridinyl)methanon,oxim, smp. 188°C (mellemprodukt 25).

30

På lignende måde fremstilledes også:

(E+Z)-(3-pyridinyl)-[2-(trifluormethyl)phenyl]methanon,oxim som en remanens (mellemprodukt 26).

35

Eksempel 11

En blanding af 40 dele 2-phenyl-1-(3-pyridinyl)ethanon, 36,8 dele 1-bromhexan, 25 dele 2-methyl-2-propanol, kaliumsalt og 200 dele dimethylsulfoxid omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur under nitrogen atmosfære. Produktet ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakten vaskedes med fortyndet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen optoges i 160 dele ethanol og 32 dele hydroxylamin, hydrochlorid tilsattes. Efter omrøring i 1 time ved 50°C inddampedes blandingen og produktet ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 7,8 dele (13%) (E+Z)-2-phenyl-1-(3-pyridinyl)-1-octanon, oxim som en remanens (mellemprodukt 27).

15

B. Fremstilling af slutprodukterEksempel 12

Til en omrørt blanding af 5 dele (E)-3-pyridincarboxaldehyd, oxim og 90 dele N,N-dimethylformamid sættes portionsvis 4,02 dele af en 50% natriumhydriddispersion ved stuetemperatur. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen ved 40°C indtil hydrogenudviklingen var ophørt. Efter afkøling tilsættes dråbevis ved 15°C en opløsning af 8,3 dele 6-bromhexansyre i 13,5 dele N,N-dimethylformamid. Efter endt tilsætning omrørtes reaktionsblandingen i 30 minutter. Den hældtes i vand og gjordes sur med saltsyre til pH 5. Det udfældede produkt frafiltreredes og krystalliseredes fra en blanding af vand og 2-propanol, hvilket gav 6,37 dele (65,9%) (E)-6-[[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]hexansyre, smp. 117,1°C (forbindelse 1).

30 På lignende måde fremstilledes også:

(E)-5-[[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, smp. 126,3°C (forbindelse 2), og

(E)-3-[[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]propansyre, smp. 155,5°C (forbindelse 3).

35

Eksempel 13

Til en omrørt blanding af 8 dele (E+Z)-phenyl-(3-pyridinyl)-methanon,oxim og 108 dele N,N-dimethylformamid sættes portionsvis 4,0 dele af en 50% natriumhydriddispersion ved stuetemperatur. Efter endt tilsætning fortsattes omrøringen indtil hydrogenudviklingen var ophørt.

5 En opløsning af 8,3 dele 5-brompentansyre i 18 dele N,N-dimethylformamid tilsættes dråbevis ved stuetemperatur. Efter endt tilsætning omrørtes reaktionsblandingen og opvarmedes natten over ved 80°C. Opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen optoges i en natriumhydrogencarbonatopløsning i

10 vand og ekstraheredes tre gange med dichlormethan. pH-værdien af den fraskilte vandige NaHCO₃-fase indstilledes til 5 med en saltsyreopløsning. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og

15 methanol (98,2 volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen optoges i 2-propanol og sidstnævnte afdampedes. Remanensen omrørtes i en blanding af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes (filtratet sættes til side), vaskedes med 2,2'-oxybispropan og tørredes i vakuum ved 70°C,

20 hvilket gav en første fraktion af 4,3 dele (35,8%) (E+Z)-5-[[[phenyl(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, smp. 97,4°C. Filtratet, som var blevet sat til side, inddampedes. Remanensen tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav en anden fraktion af 0,8 dele (6,6%) (E+Z)-5-[[[phenyl(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, smp. 92,4°C (forbindelse 4).

25 På lignende måde fremstilledes også:

(E+Z)-4-[[[phenyl(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]butansyre, smp. 88,2°C (forbindelse 5), og

(E+Z)-6-[[[phenyl(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]hexansyre, smp. 104,1°C (forbindelse 6).

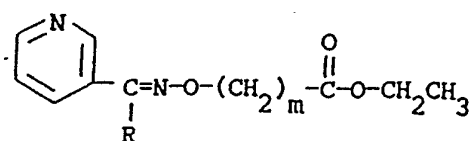
30

Eksempel 14

Til en omrørt blanding af 4,08 dele (E)-1-(3-pyridinyl)-ethanon,oxim og 45 dele N,N-dimethylformamid sættes portionsvis ved stuetemperatur 1,44 dele af en 50% natriumhydriddispersion. Blandingen

35 omrørtes til reaktionen var afsluttet og opvarmedes i et stykke tid i et vandbad ved 40-50°C. Efter afkøling tilsættes dråbevis ved stuetemperatur (exotermisk reaktion) 6,9 dele ethyl-5-brompentanoat. Efter endt

- tilsætning fortsattes omrøring i 10 minutter. Efter henstand natten over ved stuetemperatur inddampedes reaktionsblandingen og der tilsattes vand. Produktet ekstraheredes med methylbenzen. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi
- 5 over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 7,07 dele (89,5%) ethyl-(E)-5-[[[1-(3-pyridinyl)ethyliden]amino]oxy]pentanoat som en remanens (forbindelse 7).
- 10 På lignende måde fremstilledes også:



Nr.	R	m	Isomerisk 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	olie
12	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4	E+Z	.base	-
13	3-pyridinyl	4	-	.base	olie
14	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	E+Z	.base	olie
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-naphthalenyl	4	E+Z	.base	-
18	2-thienyl	3	E	.base	-
19	2-thienyl	4	E+Z	.base	-
20	CF ₃ -	4	E+Z	.base	olie
21	2-naphthalenyl	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	olie

På lignende måde fremstilledes også:

ethyl-5-[[[(3,4,5-trimethoxyphenyl)(3-pyridinyl)methylen]-
amino]oxy]pentanoat (forbindelse 34), og

ethyl-2-methyl-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]-
5 methylen]amino]oxy]pentanoat (forbindelse 36).

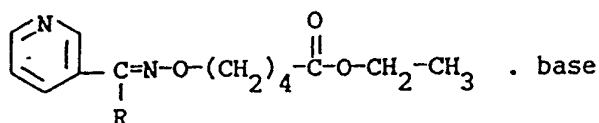
Eksempel 15

Til en omrørt blanding af 10,2 dele (E+Z)-(3-pyridinyl)-(3-thienyl)methanon,oxim og 67,5 dele N,N-dimethylformamid sættes
10 portionsvis ved stuetemperatur i løbet af 15 minutter 2,4 dele af en 50%
natriumhydriddispersion. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring
indtil hydrogenudviklingen var ophørt. 12,5 dele ethyl-5-brompentanoat
tilsattes dråbevis i løbet af 10 minutter. Efter endt tilsætning
fortsattes omrøring i 18 timer ved stuetemperatur. Efter inddampning i
15 vakuum omrørtes remanensen i vand og produktet ekstraheredes med tri-
chlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen
rensedes to gange ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse
af en blanding af trichlormethan og ethylacetat (90:10 volumen) som
elueringsmiddel. Den første fraktion opsamledes og elueringsmidlet
20 afdampedes i vakuum, hvilket gav 5,5 dele (33,0%) ethyl-(E)-5-[[[(3-
pyridinyl)-(3-thienyl)methylen]amino]oxy]pentanoat som en remanens
(forbindelse 37). Den anden fraktion opsamledes og elueringsmidlet
afdampedes i vakuum, hvilket gav 5 dele (30,0%) ethyl-(Z)-5-[[[(3-
pyridinyl)(3-thienyl)methylen]amino]oxy]pentanoat som en remanens
25 (forbindelse 38).

På lignende måde fremstilledes også:

30

35



5

10

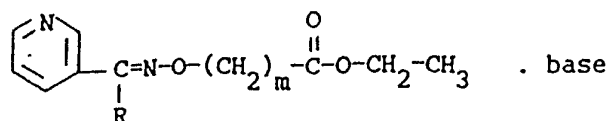
15

Nr.	R	Isomerisk form
39	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	E
40	2-thienyl	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-naphthalenyl	Z
46	1-naphthalenyl	E

Eksempel 16

En blanding af 7 dele 2-phenyl-1-(3-pyridinyl)ethanon,oxim, 8,7 dele ethyl-6-bromhexanoat, 10 dele kaliumcarbonat og 45 dele N,N-dimethylformamid omrørtes natten over ved stuetemperatur. Efter indampning optoges remanensen i ethylacetat. Den organiske fase vaskedes med en fortyndet natriumhydrogencarbonatopløsning i vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 12 dele (95%) ethyl-(E)-6-[[[2-phenyl-1-(3-pyridinyl)ethyliden]amino]-oxy]hexanoat som en remanens (forbindelse 47).

På lignende måde fremstilledes også:



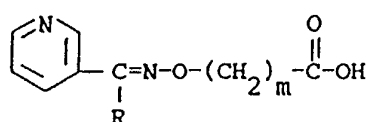
	Nr.	R	m	Isomerisk	Emp. (°C)
				form	
	48	CH ₃	5	-	-
10	49	CH ₃	3	E	olie
	50	n-C ₈ H ₁₇ -	4	E	-
	51	n-C ₆ H ₁₃ -	3	E	-
	52	n-C ₈ H ₁₇ -	5	E	olie
	53	n-C ₆ H ₁₃ -	4	E	-
15	54	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	3	E	-
	55	n-C ₆ H ₁₃ -	5	-	-
	56	n-C ₃ H ₇ -	3	E	-
	57	n-C ₈ H ₁₇ -	3	E	-
	58	(3-pyridinyl)(CH ₃) ₂ C-	4	-	-
20	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 En blanding af 10 dele (E+Z)-2-phenyl-1-(3-pyridinyl)-1-octanon, oxim, 7,5 dele ethyl-6-bromhexanoat, 10 dele kaliumcarbonat og 100 dele dimethylsulfoxid omrørtes natten over ved stuetemperatur. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen rensedes ved
- 30 søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 10 dele (68%) ethyl-(E+Z)-6-[[[2-phenyl-1-(3-pyridinyl)octyliden]amino]oxy]hexanoat som en remanens (forbindelse 62).

Eksempel 18

- En blanding af 4,3 dele ethyl-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluor-methyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentanoat, 25 dele af en 1 N natrium-hydroxidopløsning og 20 dele ethanol omrørtes i 2 1/2 time ved stuetem-
5 peratur. 25 dele 1 N saltsyreopløsning tilsattes og ethanolaget afdam-pedes. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og me-
10 thanol (98:2 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra en blanding af 2,2'-oxybispropan og hexan (2:1 på volumenbasis). Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 1,7 dele (42,2%) (E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]methylen]amino]oxy]-
pentansyre, smp. 70,3⁰C (forbindelse 63).
15 På lignende måde fremstilledes også:



Nr.	R	m	Isomerisk 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-naphthalenyl	4	E+Z	.base	115.1
75	2-thienyl	4	E	.base	121.9
76	2-thienyl	4	Z	.base	95.1
77	CF ₃ -	4	E+Z	.base	58.2
78	2-naphthalenyl	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
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-thienyl	4	E	.base	98.6
84	3-thienyl	4	Z	.base	90.5
85	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	4	Z	.base	84.7
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
91	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	4	Z	.base	110.0

5

92	$3,5-(\text{CF}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_3-$	4	E	.base	115.5
93	1-naphthalenyl	4	E	.base	128.8
94	$2-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	4	E+Z	.base	83.3
95	1-naphthalenyl	4	Z	.base	118.6

På lignende måde fremstilledes også:

- 2-methyl-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]methylen]-
 10 amino]oxy]pentansyre (forbindelse 98), og
 5-[[[(3,4,5-trimethoxyphenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]-
 pentansyre (forbindelse 100).

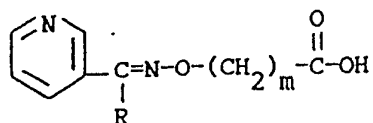
Eksempel 19

- 15 En blanding af 6 dele ethyl-5-[[[2-methyl-1,2-di(3-pyridinyl)-
 propyliden]amino]oxy]pentanoat og 80 dele af en 3 N natriumhydroxid-
 opløsning omrørtes i 12 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen
 gjordes sur med en 3 N saltsyreopløsning. Efter inddampning til tørhed
 optoges remanensen i methanol og udfældningen frafiltreredes. Filtratet
 20 inddampedes og remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel
 under anvendelse af en blanding af trichlormethan, methanol og myresyre
 (90:10:1 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner
 opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen omdannedes til
 ethandioatsaltet i en blanding af 2-propanon og methanol. Saltet
 25 frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 4,2 del (50%) 5-[[[2-methyl-1,2-
 di(3-pyridinyl)propyliden]amino]oxy]pentansyre, ethandioat (1:2), smp.
 134,8°C (forbindelse 101).

På lignende måde fremstilledes også:

30

35



5

	Nr. R	m	Isomerisk salt/		Smp. (°C)
			form	base	
10	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
15	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	.1 1/2 (COOH) ₂	117.4
	110 C ₆ H ₅ -CH ₂ -	5	E	.base	73.0
20	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	-	.1 1/2 (COOH) ₂	139.6
	114 1-(C ₆ H ₅)-n-heptyl	5	E+Z	.base	90.4

25

Eksempel 20

En blanding af 7,4 dele (E+Z)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluor-methyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentansyre, 2,16 dele svovlsyre, 80 dele methanol og 21,3 dele 2,2-dimethoxypropan omrørtes i 1 time ved

30 tilbagesvalingstemperatur. Efter koncentrering sættes knust is til konzentratet efterfulgt af tilsætning af ammoniumhydroxid. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og koncentreredes. Remanensen rensedes to gange ved søjlekromatografi over

35 nitril (80:20 og 85:15 på volumenbasis) som elueringsmidler. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 4,7 dele (61%) methyl-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]-

methylen]amino]oxy]pentanoat som en remanens (forbindelse 115).

Eksempel 21

En blanding af 2,6 dele ethyl-(E+Z)-5-[[[(3-(dimethoxymethyl)-
 5 phenyl]-(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentanoat, 15 dele af en 1 N
 saltsyreopløsning og 13,5 dele tetrahydrofuran omrørtes i 2 dage ved
 stuetemperatur (exoterm reaktion: temperaturen steg til 40°C). En anden
 portion af 15 dele af en 1 N saltsyreopløsning og 13,5 dele tetra-
 hydrofuran tilsattes. Efter reaktionens afslutning tilsattes 30 dele af
 10 en 1 N natriumhydroxidopløsning og dernæst afdampedes tetrahydrofuran-
 laget. Den vandige fase ekstraheredes med dichlormethan. Det organiske
 lag tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved
 søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af
 trichlormethan og methanol (90:10 volumen) som elueringsmiddel. De rene
 15 fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen fik lov
 til at krystallisere ved stuetemperatur. Produktet optoges i en blanding
 af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes, vaskedes
 med 2,2'-oxybispropan og tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav 0,55
 dele (26,3%) (E+Z)-5-[[[(3-formylphenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]-
 20 oxy]pentansyre, smp. 111,4°C (forbindelse 116).

Eksempel 22

En blanding af 5,7 dele ethyl-(E+Z)-5-[[[(4-nitrophenyl)-(3-
 pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentanoat, 13 dele natriumdithionit, 80
 25 dele ethanol og 65 dele vand omrørtes i 7 timer ved stuetemperatur (let
 exotermisk reaktion). Blandingen fik lov til at henstå natten over.
 Efter inddampning tilsattes vand og produktet ekstraheredes med dichlor-
 methan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og koncentreredes. Koncentratet
 rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en
 30 blanding af trichlormethan og methanol (95:5 på volumenbasis) som elue-
 ringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampe-
 des, hvilket gav 1,7 dele (33,1%) ethyl-(E+Z)-5-[[[(4-aminophenyl)(3-
 pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentanoat som en remanens (forbindelse
 118).

Eksempel 23

Til en omrørt opløsning af 1,7 dele (E+Z)-5-[[[(4-aminophenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre i 22,5 dele tetrahydrofuran
sattes dråbevis ved stuetemperatur 0,56 dele eddikesyreanhydrid. Efter
5 endt tilsætning fortsattes omrøring i 2,5 timer ved stuetemperatur.
Blandingen fik lov til at henstå weekenden over ved stuetemperatur.
Efter inddampning rensedes remanensen ved søjlekromatografi over
silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol
(90:10 på volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner op-
10 samledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen omrørtes i 100 dele
af en blanding af methylbenzen og 2,2'-oxybispropan (25:75 volumen).
Produktet frafiltreredes, vaskedes med 2,2'-oxybispropan og tørredes,
hvilket gav 1,2 dele (67,5%) (E+Z)-5-[[[4-(acetylamino)phenyl]-(3-
pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, smp. 112,9⁰C (forbindelse 119).

15

Eksempel 24

En blanding af 7,6 dele ethyl-(E+Z)-6-[[[2-phenyl-1-(3-pyridinyl)-
propyliden]amino]oxy]hexanoat og 100 dele af en 3 N natriumhydroxid-
opløsning omrørtes natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen
20 neutraliseredes med en 3 N saltsyreopløsning til pH 5,5. Reaktionsblan-
dingen koncentreredes og koncentratet opløstes i 2-propanon. De uorga-
niske salte frafiltreredes og filtratet tørredes, filtreredes og ind-
dampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under
anvendelse af en blanding af trichlormethan og ethylacetat (95:5 på
25 volumenbasis) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og
elueringsmidlet afdampedes. Remanensen opløstes i en opløsning af 0,56
dele natrium i methanol. Efter inddampning til tørhed suspenderedes
remanensen i 1,1'-oxybisethan i løbet af 1 time. Produktet frafiltre-
redes og tørredes i vakuum, hvilket gav 2,8 dele (38%) natrium-(E+Z)-6-
30 [[2-phenyl-1-(3-pyridinyl)propyliden]amino]oxy]hexanoat, smp. 190,7⁰C
(forbindelse 120).

Eksempel 25

Til en omrørt opløsning af 1 del (E)-5-[[[(3-pyridinyl)-[3-
35 (trifluormethyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentansyre i 40 dele methanol
sattes 2,94 dele af en natriummethoxidopløsning i methanol. Reaktions-
blandingen inddampedes. Det udfældede produkt frafiltreredes og tørredes

ved 60°C, hvilket gav 0,6 dele (56,5%) natrium-(E)-5-[[[(3-pyridinyl)-[3-(trifluormethyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentanoat, smp. 215,9°C (forbindelse 121).

På lignende måde fremstilledes også:

- 5 natrium-(E)-5-[[[phenyl(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentanoat, smp. 153,4°C (forbindelse 122), og

natrium-(E)-5-[[[(1-naphthalenyl)-(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentanoat, smp. 172,0°C (forbindelse 123).

10 Eksempel 26

- Til en omrørt opløsning af 1 del (E)-5-[[[(1-naphthalenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre i 75 dele trichlormethan sættes portionsvis ved 0-5°C 0,625 dele 3-chlorbenzencarboperoxosyre. Efter endt tilsætning fik reaktionsblandingen lov til at antage stuetemperatur
- 15 natten over. Efter inddampning krystalliseredes remanensen to gange fra ethylacetat. Produktet frafiltrerendes, vaskedes med ethylacetat og 2,2'-oxybispropan og tørredes i vakuum ved 50°C, hvilket gav 0,64 dele (61,1%) (E)-5-[[[(1-naphthalenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre, N-oxid, smp. 165,6°C (forbindelse 125).

20

C. Farmakologiske eksempler

Eksempel 27

Blodplademalondialdehyd (MDA) -produktion

- 25 Blodpladers MDA-produktion i plasma som indikator for thromboxan A₂ biosyntese bestemtes spektrofluometrisk. 0,4 ml citratbehandlet blodpladerigt plasma (250 x 10³ blodplader/μl) i nærvær af et opløsningsmiddel (0,2% dimethylsulfoxid) eller opløst forbindelse præ-inkuberedes i 10 minutter ved 37°C og dernæst tilsættes 50 μl CaCl₂ til en slutkon-
- 30 centration på 1 mM og 50 μl thrombin til en slutkoncentration på 20 N.I.H. U/ml. Efter 30 minutter ved 37°C afsluttedes reaktionen ved tilsætning af 1 ml 10% (vægt/volumen) trichloreddikesyre. Efter isolering af supernatanten ved centrifugering ved 320 g i 20 minutter udførtes thiobarbitursyrereaktionen for MDA under anvendelse af syre-
- 35 hydrolyseret 1,1,3,3-tetramethoxypropan som standard. Prøvernes fluorescens ved 553 nm efter excitation ved 510 nm målttes. Resultaterne beregnedes som nM MDA/10⁸ blodplader/30 minutter og blev udtrykt som den

af forbindelserne frembragte procentvis inhibering i forhold til MDA-dannelse efter thrombinstimulering i opløsningsmidlet. Ved in vitro forsøg anvendtes humane blodplader i plasma. Den procentvis inhibering beregnedes i forhold til opløsningsmiddelværdien. IC_{50} -værdier bestemtes som de doser i μM , der forårsagede 50% inhibering.

- 5 Ved in vivo forsøg underkastedes Wistar-hanrotter faste natten over. 2 timer før udtagning af blodprøver behandledes rotterne med testforbindelseopløsning/suspension eller opløsningsmidlet. En 50% inhibering i forhold til MDA-værdierne, der opnåedes med opløsnings-
- 10 midlet, blev anset for at være kriteriet på inhibitorisk aktivitet. ED_{50} -værdier bestemtes ved probitanalyse. IC_{50} - og ED_{50} -værdierne af en række forbindelser med formel (I) er vist i tabellen nedenfor.

Forbindelse nr.	MDA-produktion in vitro IC ₅₀ -værdier i μ M	MDA-produktion in vivo ED ₅₀ -værdier i mg/kg legemsvægt
4	0.10	0.059
9	<0.1	-
65	0.066	0.045
68	0.075	1.0
69	0.1	0.17
70	0.18	1.2
72	0.12	0.041
63	0.022	0.012
73	0.30	0.20
74	0.023	0.023
76	0.12	0.068
78	0.24	0.044
82	0.11	0.056
84	0.11	0.17
86	0.063	>0.16
87	0.024	>0.16
122	0.081	<0.16
89	0.043	0.02
90	0.024	0.013
92	0.033	0.01
116	0.1	-
93	0.010	0.014
94	0.032	-
123	0.018	-
121	0.014	0.015

D. Præparateksempler

De følgende formuleringer er eksempler på typiske farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen på enhedsdosisform, hvilket præparater er egnet til systemisk indgivelse til dyr og mennesker.

- 5 "Aktiv bestanddel" (A.I.), som anvendes i eksemplerne betyder en forbindelse med formel (I) eller farmaceutisk acceptable syreadditions-salte deraf.

Eksempel 28

10 Orale dråber

- 500 g A.I. opløstes ved 60-80°C i 0,5 l 2-hydroxypropansyre og 1,5 l polyethylenglycol. Efter afkøling til 30-40°C tilsattes 35 l polyethylenglycol og blandingen omrørtes grundigt. Dernæst tilsattes en opløsning af 1750 g natriumsaccharin i 2,5 l rensat vand og under omrøring tilsattes 2,5 l kakaoaroma og polyethylenglycol q.s. til et volumen på 50 l, hvilket gav en oral dråbeopløsning, der indeholdt 10 mg A.I. per ml. Den resulterende opløsning fyldtes på egnede beholdere.

Eksempel 29

20 Oral opløsning

- 9 g methyl-4-hydroxybenzoat og 1 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i 4 l kogende rensat vand. I 3 l af denne opløsning opløstes først 10 g 2,3-dihydroxybutandisyre og dernæst 20 g A.I. Sidstnævnte opløsning kombineredes med resten af førstnævnte opløsning og hertil sattes 12 l 1,2,3-propantriol og 3 l 70% sorbitolopløsning. 40 g natriumsaccharin opløstes i 0,5 l vand og 2 ml hindbær- og 2 ml stikkelsbæressens tilsattes. Sidstnævnte opløsning kombineredes med førstnævnte og vand tilsattes q.s. til et volumen på 20 l, hvilket gav en oral opløsning, der indeholdt 20 mg aktiv bestanddel per teskefuld (5 ml). Den resulterende opløsning fyldtes på egnede beholdere.

Eksempel 30

Kapsler

- 20 g A.I., 6 g natriumlaurylsulfat, 56 g stivelse, 56 g laktose, 0,8 g kolloidt siliciumdioxid og 1,2 g magnesiumstearat sammenblandedes under kraftig omrøring. Den resulterende blanding fyldtes dernæst i 1000 egnede hærdede gelatinekapsler, der hver indeholdt 20 mg aktiv ingre-

diens.

Eksempel 31

Filmovertrukne tabletter

- 5 En blanding af 100 g A.I., 570 g laktose og 200 g stivelse blandes grundigt og fugtedes derefter med en opløsning af 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidin ("Kollidon K 90^R") i ca. 200 ml vand. Den fugtige pulverblanding sigtedes, tørredes og sigtedes igen. Dernæst tilsattes 100 g mikrokrySTALLinsk cellulose ("Avicel^R") og 15 g
10 hydrogeneret vegetabilsk olie ("Sterotex^R"). Det hele blandedes grundigt og pressedes til tabletter, hvilket gav 10.000 tabletter, der hver indeholdt 10 mg aktiv bestanddel.

Overtrækning

- 15 Til en opløsning af 10 g methylcellulose ("Methocel 60 HG^R") i 75 ml denatureret ethanol sættes en opløsning af 5 g ethylcellulose ("Ethocel 22 cps^R") i 150 ml dichlormethan. Dernæst tilsattes 75 ml dichlormethan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyethylenglycol smeltedes og opløstes i 75 ml dichlormethan. Sidstnævnte opløsning sættes
20 til førstnævnte og dernæst tilsattes 2,5 g magnesiumoctadecanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml koncentreret farvesuspension ("Opaspray K-1-2109^R") og det hele homogeniseredes.

Tabletkernerne blev overtrukket med den således opnåede blanding i et overtrækningsapparat.

25

Eksempel 32

Injicerbar opløsning

- 1,8 g methyl-4-hydroxybenzoat og 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i ca. 0,5 l kogende vand til injektion. Efter afkøling til ca.
30 50°C tilsattes under omrøring 4 g mælkesyre, 0,05 g propylenglycol og 4 g A.I. Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og suppleredes med vand til injektion q.s. ad 1 l volumen, hvilket gav en opløsning af 4 mg A.I. per ml. Opløsningen steriliseredes ved filtrering (U.S.P. XVII p. 811) og fyldtes på sterile beholdere.

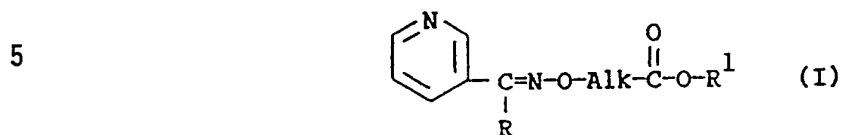
35

Eksempel 33Suppositorier

- 3 g A.I. opløstes i en opløsning af 3 g 2,3-dihydroxybutandisyre i 25 ml polyethylenglycol 400. 12 g overfladeaktivt middel ("SPAN^R") og
- 5 triglycerider ("Witepsol 555^R") q.s. ad 300 g smeltedes sammen. Sidstnævnte blanding blandedes grundigt med førstnævnte opløsning. Den således opnåede blanding hældtes i forme ved en temperatur på 37-38⁰C til dannelse af 100 suppositorier, der hver indeholdt 30 mg aktiv bestanddel.

PATENTKRAV

1. [[[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]alkansyrederivater med den almene formel



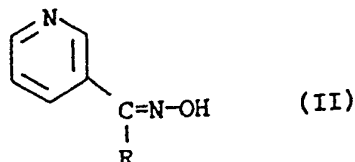
hvori

- R er hydrogen, C_{1-10} alkyl, trifluormethyl, Ar eller $\text{Ar}(\text{C}_{1-10}$ alkyl),
 10 hvori Ar er phenyl, naphthalenyl, pyridinyl eller thienyl, idet phenyl eventuelt er substitueret med indtil 3 substituenten valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, mono- og di(C_{1-6} alkyloxy)methyl, amino, C_{1-6} alkyl-carbonylamino, formyl, halogen, nitro og trifluormethyl, R^1 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og
 15 Alk er en C_{2-10} alkandiylgruppe, idet dog [[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy- og $-\text{COOR}^1$ -grupperne ikke er bundet til samme carbonatom, samt N-oxider og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og alkali-metal- eller ammoniumsalte og stereokemisk isomere former deraf.
 20 2. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at [[(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy- og $-\text{COOR}^1$ -grupperne er adskilt af mindst 3 og højst 6 carbonatomer.
 3. Forbindelse ifølge krav 2, **KENDETEGNET** ved, at R er Ar eller $\text{Ar}(\text{C}_{1-4}$ alkyl).
 25 4. Forbindelse ifølge krav 3, **KENDETEGNET** ved, at R^1 er hydrogen og R er phenyl eller naphthalenyl, hvori phenyl eventuelt er substitueret med indtil 2 substituenten valgt blandt C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, di(C_{1-6} alkyloxy)methyl, formyl, halogen og trifluormethyl.
 5. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er (E)-5-
 30 [[[(3-pyridinyl)[3-(trifluormethyl)phenyl]methylen]amino]oxy]pentansyre.
 6. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er (E)-5-[[[(3-methylphenyl)(3-pyridinyl)methylen]amino]oxy]pentansyre.
 7. Farmaceutisk præparat, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer og en effektiv mængde af et [[[(3-pyridinyl)-
 35 methylen]amino]oxy]alkansyrederivat ifølge krav 1.
 8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 7, **KENDETEGNET** ved, at R er Ar eller $\text{Ar}(\text{C}_{1-4}$ alkyl).

9. Fremgangsmåde til fremstilling af et [[[3-pyridinyl)methylen]-amino]oxy]alkansyrederivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at man

a) i et reaktionsinert opløsningsmiddel O-alkylerer en oxim med formlen

5



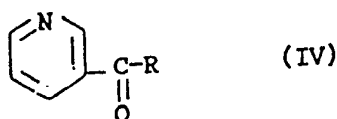
eller et N-oxid eller alkaimetalsalt deraf, med et mellemprodukt med

10



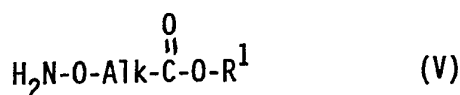
hvor W betegner en reaktiv fraspaltelig gruppe,

15 b) i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsætter et aldehyd eller en keton med formlen



20

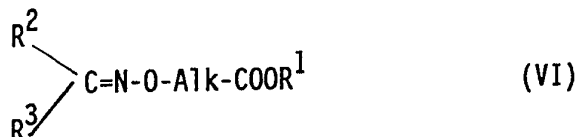
eller et N-oxid deraf, med en (amino)oxysyre eller -ester med formlen



25 eller

c) i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsætter et aldehyd eller en keton med formel (IV) eller et N-oxid deraf med en oxim med formlen

30



hvor R^2 og R^3 hver især uafhængigt er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, i hvilke formler (II)-(VI) R, R^1 og Alk har de i krav 1 angivne betydninger, hvorefter man eventuelt omdanner en forbindelse med formel (I) til en anden forbindelse med formel (I), og om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til et N-oxid deraf ved behandling med et

35

peroxid, fortrinsvis i et reaktionsinert opløsningsmiddel, og yderligere om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til et terapeutisk aktivt, ikke-toxisk syreadditions- eller alkalimetal- eller ammoniumsalt deraf ved behandling med en passende syre eller base, eller omvendt

5 omdanner et syreadditionssalt til den fri base med alkali eller omdanner et alkalimetal- eller ammoniumsalt til den fri syreform med en syre, og/eller fremstiller stereokemisk isomere former deraf.

10

15

20