



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134908

(51) Int. Cl.² C 07 D 213/74

(21) Patensøknad nr. 2191/71

(22) Inngitt 10.06.71

(23) Løpedag 11.11.70

(62) Avdelt fra søknad nr. 4294/70

(41) Alment tilgjengelig fra 13.05.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 27.09.76

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

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
terapeutisk aktive pyridin- og pyridonforbindel-
ser.

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

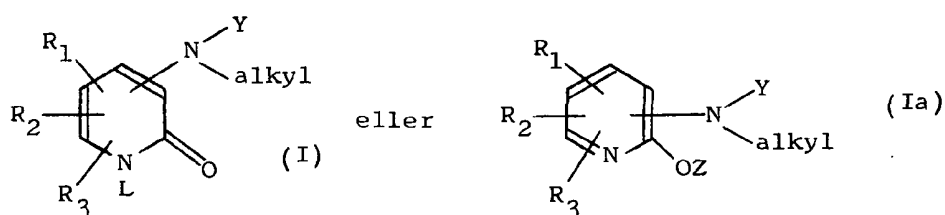
(72) Oppfinner BRUCE EDWARD WITZEL, Westfield, N.J.,
TSUNG-YING SHEN, Westfield, N.J.,
PATRICIA MCCLOSKEY GRAHAM, Mountainside, N.J.,
ROBERT LONG CLARK, Woodbridge, N.J.,
ARSENIO ALESSANDRO PESSOLANO, Colonia, N.J.,
USA.

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

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

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

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



hvor Y er hydrogen, cycloalkyl-lavere alkyl eller alkyl, Z er hydrogen eller lavere alkyl, R₁ er trifluormethyl, lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl, lavere alkylsulfonyl, lavere alkoxy, hydroxy-lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl, benzylthio, lavere alkyl eller halogen, R₂ er hydrogen, halogen eller lavere alkyl, og R₃ er hydrogen eller lavere alkyl, og L er hydrogen eller lavere alkyl, med det forbehold at hvis i pyridonet med formel I en enkelt R er halogen, er minst én R forskjellig fra hydrogen og alkyl; og syreaddisjonssalter derav.

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

134908

2

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

Representative for fremgangsmåteforbindelsene er følgende:

3-dimethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 118,5-120°C
3-dimethylamino-4-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 119-122°C
5-dimethylamino-4,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 173-175°C
3-dimethylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 187-190°C
3-dimethylamino-4-ethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 154,5-156°C
2,4-dimethoxy-3-dimethylamino-6-picolin (nafthalen-disulfonat),
smp. 208-209°C
6-klor-5-dimethylamino-2-pyrindinol, smp. 122,5-124,5°C

- 3-butylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 92-93,5°C
5-methyl-3-methylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 136-140°C
4,5,6-trimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 203,5-207,5°C
3,4-dimethyl-5-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 156-157°C
3-dimethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 120,5-122°C
5-dimethylamino-3-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 133-137,5°C
4,6-dimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 137-139°C
3-diethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon (ikke renset)
3-dimethylamino-6-methyl-5-i-propyl-2-[1H]-pyridon, smp. 119-122°C
3-dimethylamino-6-ethyl-5-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 168-170°C
3-dimethylamino-5-ethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 125-126,5°C
3-dimethylamino-6-isobutyl-2-[1H]-pyridon, smp. 108-109°C
3-dimethylamino-1,5-dimethyl-2-[1H]-pyridon (hemi-nafthalen-disulfonat), smp. 277-279°C
3-dimethylamino-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 84-87°C
3-methylamino-5-methyl-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 185°C
3-methylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 207,5-210°C
3-methylamino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 131-134°C
5-dimethylamino-4-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 128-131°C
5-dimethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 151-154,5°C
3-diethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 133,5-136°C
3-n-butylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 156-157,5°C
5-dimethylamino-4-ethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 95-99°C
4,5-diklor-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, gule krystaller, smp. ikke tatt
5-dimethylamino-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 123-128,5°C
4-t-butyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 173-177,5°C
4-t-butyl-5-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, smp. 149-151°C
2-dimethylamino-6-methoxypyridin (hydrokloridhydrat), smp. 97-97°C
3-dimethylamino-6-methoxypyridin, smp. 223°C spaltn.
5-dimethylamino-6-i-butyl-2-[1H]-pyridon, smp. 124-126°C
3-dimethylamino-1,5,6-trimethyl-2-[1H]-pyridon, voks
5-dimethylamino-3-ethyl-2-[1H]-pyridon (heminafthalen-disulfonat-hydrat), hygroskopisk fast
1,6-dimethyl-3-dimethylamino-5-methoxy-2-[1H]-pyridon (nafthalen-disulfonat), smp. 219-221°C
3-dimethylamino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 126,5-129°C
5-n-butyl-3-dimethylamino-5-n-propyl-2-[1H]-pyridon (hydroklorid) (fri base smp. 76 - 78°C), smp. 203-205°C
3-diethylamino-6-ethyl-5-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 140-144°C
3-dimethylamino-5-methoxy-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 133-134°C
3-dimethylamino-6-ethyl-4-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 103-110°C

134908

4

- 6-ethyl-5-methyl-3-[(di-n-octyl)-amino]-2-[1H]-pyridon
(hemi-naftalen-disulfonat), smp. 238-240°C spaltn.
- 5-dimethylamino-6-ethyl-4-methyl-2-[1H]-pyridon, smp. 155-157,5°C
- 3-dimethylamino-6-methyl-5-methylsulfonyl-2-[1H]-pyridon,
smp. 231-232,8°C
- 6-ethyl-5-methyl-3-n-octylamino-2-[1H]-pyridon (hemi-naftalen-
disulfonat), smp. 203-205°C
- 3-(cyclohexylmethylamino)-6-ethyl-5-methyl-2-[1H]-pyridon,
smp. 153-154°C
- 3-dimethylamino-5-ethoxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon, smp.
smp. 88-95°C
- 3-dimethylamino-6-(α-methoxyethyl)-5-methyl-2-[1H]-pyridon,
smp. 108-110°C
- 3-dimethylamino-5-methoxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon,
smp. 136,5-138,5°C
- 3-(eller 5)-dimethylamino-6-methyl-4-trifluormethyl-2-[1H]-
pyridon, smp. 138-139°C
- 3-dimethylamino-5-hydroxymethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon,
smp. 167-171°C spaltn.
- 5-dimethylamino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon, smp. 194,5-195,5°C

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

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

De farmasøytiske preparater inneholdende den aktive bestanddel kan være i en form egnet for oral anvendelse, f.eks. som tabletter, pastiller, vandige eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller korn, emulsjoner, hårde eller myke kapsler eller siruper eller eliksirer.

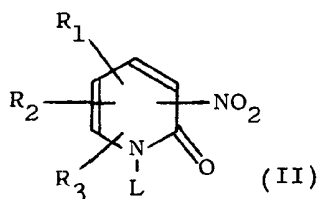
Doser av størrelsesorden 10 mg - 7 g pr. dag er nyttige ved behandling av ovennevnte tilstander. Eksempelvis behandles inflammasjon effektivt og antipyretisk og analgetisk aktivitet gir seg tilkjenne ved administrasjon av fra 0,3 - 100 mg fremgangsmåteforbindelse pr. kg legemsvekt pr. dag. Dagsdoser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

Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærer-materialene for å få en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som skal behandles og den spesielle administrasjonsmåte som anvendes. Eksempelvis kan en formulering beregnet på oral administrasjon til mennesker inneholde fra 5 mg - 5 g aktiv forbindelse sammen med en passende og bekvem mengde bærer-materialer som kan variere fra 5 - 95% av totalpreparatet. Doseenhetsformer vil i alminnelighet inneholde mellom 25 mg til 500 mg aktiv bestanddel.

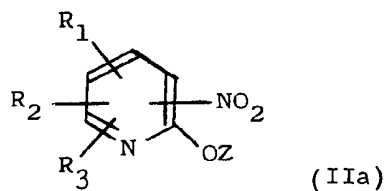
Det spesielle doseringsnivå for en spesiell pasient vil imidlertid være avhengig av en rekke faktorer innbefattende aktiviteten av den spesielle forbindelse som anvendes, alderen, legemsvekten, den alminnelige helsetilstand, kjønn, diett, administrasjonstid, administrasjonsvei, utskillelseshastighet,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

Forbindelsene med formel I og Ia fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at

a) en forbindelse med formelen:



eller

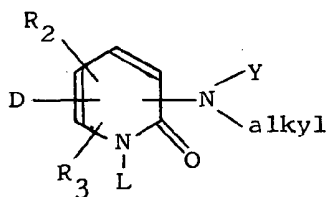


134908

6

hvor R_1 , R_2 , R_3 , Z og L er som ovenfor angitt, underkastes reduserende alkylering, eller

b) en forbindelse med formel I hvor R_1 er benzylthio eller lavere alkylthio, og R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, fremstilles ved at en forbindelse med formelen:



hvor L og Y er som ovenfor angitt, D er halogen, og R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, omsettes med benzylmercaptan eller et lavere alkylmercaptid, og om ønskes, oxyderes den erholdte thioforbindelse til den tilsvarende sulfinyl- eller sulfonylforbindelse

og at et erholdt pyridon, som er usubstituert i 1-stillingen, eventuelt alkyleres, og/eller en erholdt forbindelse overføres til et syreaddisjonssalt.

En bekvem metode ved fremstilling av fremgangsmåteforbindelsene som illustrert i prosesskjema I, innbefatter generelt oxydasjon av et pyridin (A) til det tilsvarende N-oxyd (F). N-oxynet kan overføres til 2-[1H]-pyridonet ved oppvarmning med et lavere alkansyreanhydrid eller aktivt uorganisk halogenid, hvilket fører til dannelsen av 2-acyloxy- eller 2-halogen-pyridinet, som ved sur, nøytral eller basisk hydrolyse gir 2-[1H]-pyridon (E). Nitrering av pyridonet (E) vil gi det tilsvarende nitropyridon (D). Nitropyridonet (D) kan fremstilles på en alternativ måte ved aminering av pyridinet (A) for å danne aminopyridinet (B). Aminopyridinet (B) kan enten nitreres for å danne et amino-nitropyridin (C) som så diazoteres til nitropyridonet (D) eller alternativt overføres aminopyridinet først til pyridonet (E) og nitreres så for å danne nitropyridonet (D). Reduksjon av nitropyridonet (D) til aminopyridonet (H) fulgt av alkylering av aminet vil føre til dannelsen av alkylaminopyridonet (G). Aminopyridonene kan bekvemt overføres til det 1-substituerte materiale (M) ved å omsette forbindelser (G) med en sterk base som natriumhydrid i en inert atmosfære for å aktivere 1-nitrogenet. Tilsetning av et passende alkyleringsmiddel, etc., fører til dannelsen av det tilsvarende N-substituerte materiale (M). De 1-

substituerte pyridoner fremstilles også ved substitusjon på 1-stillingen av pyridonforbindelsene (D og E) fulgt av nitrering og/eller reduksjon for å få (M).

Prosesskjema II

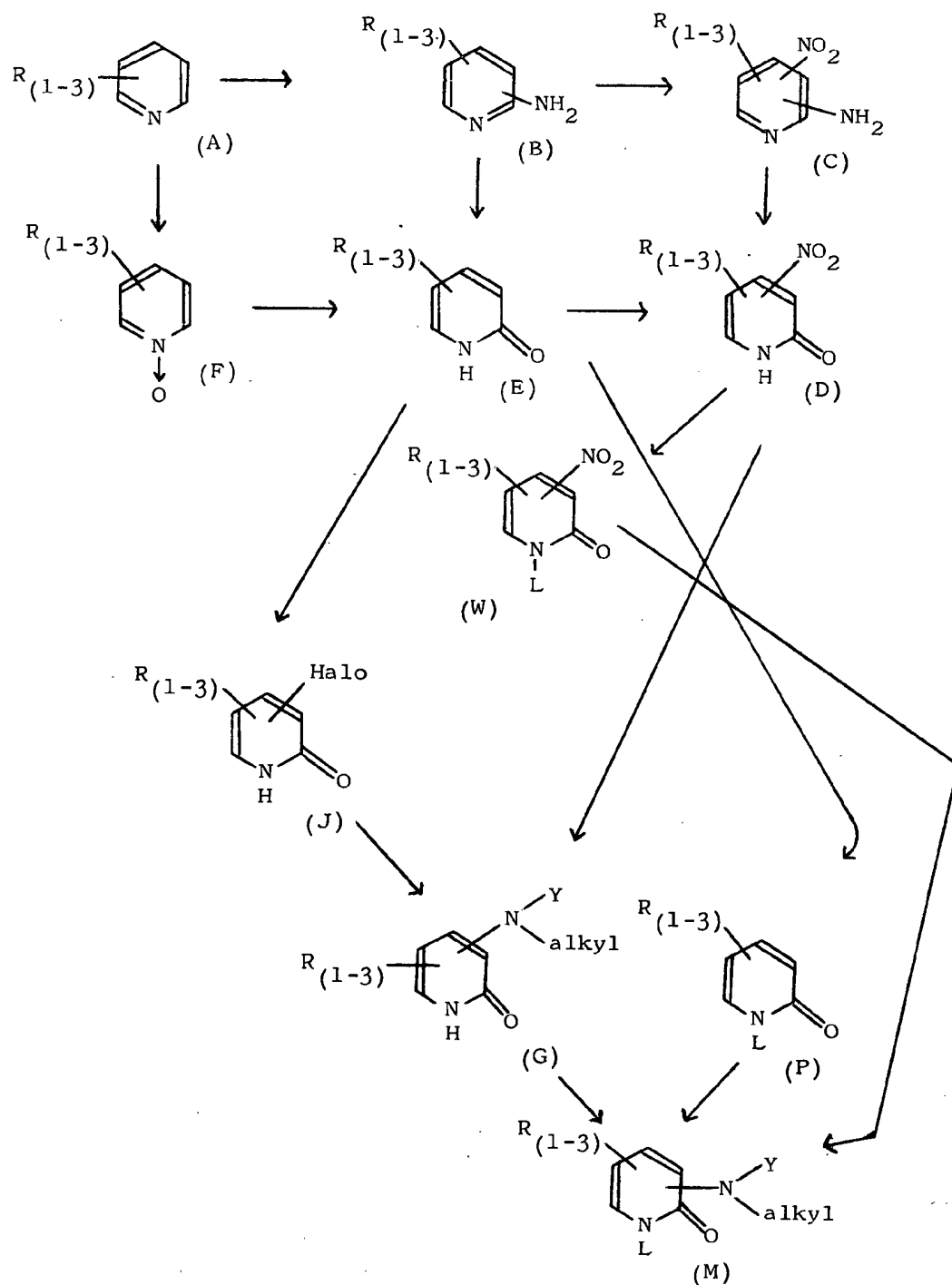
Enoletherne av pyridonene kan fremstilles ad en rekke alternative veier innbefattende alkylering med diazoalkaner, alkylering av sølvsaltene og erstatning i et halogenpyridin med et alkoxyd.

Eksempelvis fremstilles et 2-halogennitropyridin (T) ved halogenering av nitropyridonet (D). Omsetning med et metallalkoxyd gir nitropyridinet av formel (R). Reduserende alkylering av (R) gir enoletherne (U). Spaltning av etherne (U) fører til dannelse av de tilsvarende pyridoner (G).

134908

8

Prosesskjema I

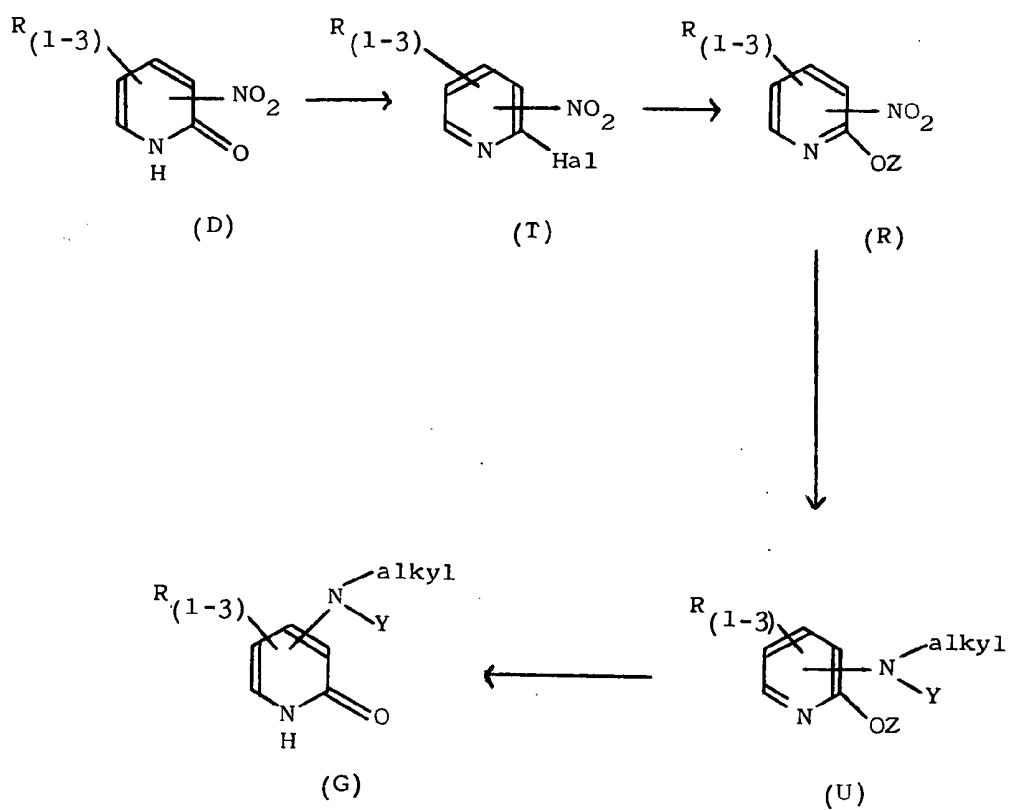


L, R_1 , R_2 , R_3 og Y er som ovenfor angitt.

134908

9

Prosessskjema II



134908

10

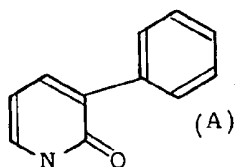
Ved edema-prøven (Carrageenan-Induced Foot Inflammation. Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. 111: 544-547, 1962) injiseres 0,05 ml 1%-ig oppløsning av carrageenin i plantarvevene på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

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

11
Forsøksresultater

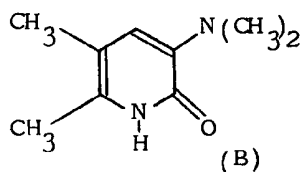
134908

Forbindelse	Dose (mg/kg)	Edema % inhi- bering	Dose (mg/kg)	Analgesia mm Hg
3-fenyl-2-[1H]- pyridon	3,3 10 30 90	16 (3x) 30 (3x) 33 (5x) 41	32 64 128	19/29 37/32 26/29, 59/36

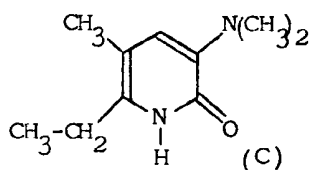


(DOS 1.810.822)

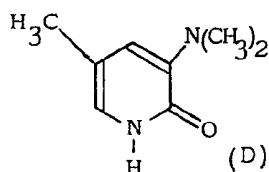
3-dimethylamino- 5,6-dimethyl- 2[1H]-pyridon	10 30 90	29 (2x) 47 (3x) 81	2 5 8 10 16 32 64	13/35 17/39 29/35 22/37 27/33 (2x) 47/33 (2x) 44/35 (2x)
--	----------------	--------------------------	-------------------------------------	--



3-dimethylamino- 5-methyl-6-ethyl- 2[1H]-pyridon	3,3 10 30 90	14 (7x) 31 (7x) 39 (8x) 77	32 64 128	22/38 39/50 47/48
--	-----------------------	-------------------------------------	-----------------	-------------------------



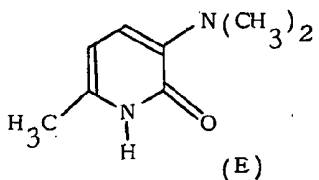
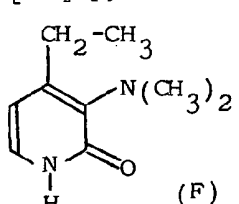
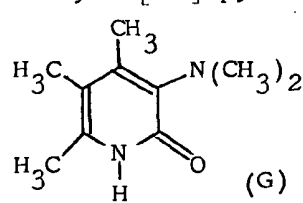
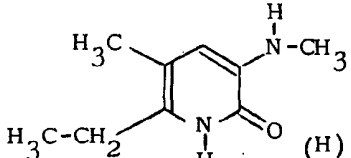
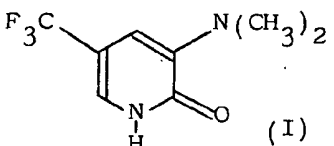
3-dimethylamino- 5-methyl-2[1H]- pyridon	1,1 3,3 10 30 90	14 27 (3x) 37 (3x) 44 (2x) 54	30 128	26/30 40/33
--	------------------------------	---	-----------	----------------



134908

12

Forsøksresultater (forts.)

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

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

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

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

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

En blanding av 0,82 g (4,2 mmol) 4-t-butyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon, 6 ml iseddik, 48 ml methanol, 2,6 ml 37%-ig formaldehyd-oppløsning og 1/4 teskje Raney-nikkel omsettes i en 2,8 kg/cm² hydrogenatmosfære ved værelsetemperatur inntil litt over den teoretiske mengde hydrogen er absorbert. Etter filtrering tilsettes et lite overskudd av fast natriumbicarbonat, og blandingen omrøres og inndampes i vakuum til en fast skorpe. Residuet ekstraheres så med kloroform, og kloroformekstraktene tørres, filtreres og inndampes i vakuum til et råprodukt. Omkrystallisasjon fra aceton gir 4-t-butyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon med smeltepunkt 173 - 177,5°C.

Når nitropyridonene fra metode C og F, og 3-, 4-, 5- og 6-nitro-2-[1H]-pyridoner behandles som illustrert ovenfor, fåes de tilsvarende dimethylaminopyridoner.

Eksempelvis fører behandling av nitropyridonene i tabell IV ved fremgangsmåten i eksempel 1 til dannelsen av aminopyridonene i tabell V.

Tabell V

3-dimethylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 187-190°C)
3-dimethylamino-5-methyl-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 168-170°C)
3-dimethylamino-6-isobutyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 108-109°C)
3-dimethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 120,5-122°C)
3-dimethylamino-4-ethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 154,5-156°C)
3-dimethylamino-5-isopropyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 119-122°C)
3-dimethylamino-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 84-87°C)
3-dimethylamino-5-ethyl-6-methyl-2-[1H]-pyridon (smp. 125-126°C)
3-dimethylamino-5-methyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 118,5-120°C)
3-dimethylamino-4,5,6-trimethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 203,5-207,5°C)
3-dimethylamino-4-methyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 119-122°C)
3-diethylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 133-136°C)
3,4-dimethyl-5-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, (smp. 156-157°C)
4-methyl-5-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, (smp. 128-131°C)

Når acetaldehyd anvendes istedenfor formaldehyd i ovenstående reaksjonsblanding, fåes det tilsvarende diethylamino-2-[1H]-pyridon. Andre katalysatorer som palladium-på-carbon kan

anvendes istedenfor Raney-nikkel.

Når en begrenset mengde aldehyd anvendes, f.eks. 1 ekvivalent formaldehyd, og blandingen kromatograferes på silicagel, fås den tilsvarende monomethylamino-forbindelse: f.eks. gir 5-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon 5-methyl-3-methylamino-2-[1H]-pyridon, (smp. 136-140°C) ved ovenstående fremgangsmåte ved anvendelse av formaldehydoppløsning. De følgende pyridoner kan følgelig fremstilles ved denne fremgangsmåte:

3-methylamino-5-methyl-6-ethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 185°C)

3-methylamino-5,6-dimethyl-2-[1H]-pyridon, (smp. 207,5-210°C)

Eksempel 2

Fremstilling av 3-n-butylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 1,54 g (0,01 mol) 6-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon, 1,0 ml (0,011 mol) butylaldehyd, 100 ml methanol, 0,3 g 5%-ig palladium-på-carbon og 0,001 ml svovelsyre omsettes i en 2,8 kg/cm² hydrogenatmosfære under langsom opphetning til 70°C. Når hydrogenopptagelsen er opphørt, avkjøles blandingen, filtreres, og natriumbicarbonat tilsettes for å nøytralisere svovelsyren. Blandingens konsentreres i vakuum til et fast stoff, ekstraheres med metylenklorid og ekstraktene tørres og inndampes til lite volum. Blandingens avkjøles så og filtreres, hvorved man får 3-n-butylamino-6-methyl-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra methanol gir analytisk rent materiale som smelter ved 156 - 157,5°C.

Eksempel 3

Fremstilling av 3-dimethylamino-5-methylthio-4-t-butyl-2-[1H]-pyridon

0,05 mol 3-dimethylamino-5-brom-4-t-butyl-2-[1H]-pyridon tilsettes til en blanding av kobber-methylmercaptid (fra 0,05 mol kobber) i 30 ml 2,4-lutidin, og den erholdte blanding kokes under tilbaketilbake i 20 timer. Etter fjernelse av lutidinet i vakuum taes residuet opp i 2,5 N natriumhydroxydoppløsning, vaskes med kloroform, den vandige oppløsning nøytraliseres og ekstraheres med kloroform. Kloroformoppløsningen tørres og inndampes i vakuum til et residuum. Kromatografi av residuet på en silicagelkolonne under anvendelse av et methanol-metylenkloridsystem (0 - 15 vol% methanol) som elueringsmiddel gir 3-dimethylamino-5-

methylthio-4-t-butyl-2-[1H]-pyridon.

Når brompyridonene fra metode G omsettes med mercaptid som ovenfor, fåes det tilsvarende methylmercaptopyridon.

Når andre alkylmercaptider, f.eks. kobber-ethyl-, propyl-, butyl-, etc. mercaptid anvendes istedenfor kobber-methylmercaptid i ovenstående eksempel, fåes det tilsvarende alkylthiopyridon.

Eksempel 4

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

Til en isavkjølt oppløsning av 0,01 mol 5-methylthio-6-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon i methanol-aceton tilsettes en oppløsning av 0,012 mol natriummetaperjodat i et minimum av vann. Blandingen omrøres under 8°C inntil felning av natriumjodat er fullstendig. Natriumjodatet fjernes så ved filtrering, oppløsningsmidlene fjernes i vakuum, residuet taes opp i kloroform, og kloroformoppløsningen tørres, filtreres og inndampes til rått 5-methylsulfinyl-6-methyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon. Det rå materiale renses ved omkrystallisasjon eller kromatografi på en silicagelkolonne. Reduksjon av nitroforbindelsen i henhold til læren i eksempel 1 gir 5-methylsulfinyl-6-methyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon med smp. 231-232,8°C.

Anvendelsen av overskudd av metaperjodat ved forhøyet temperatur fulgt av kromatografering, gir 5-methylsulfonyl-4-ethyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon. Sulfonylforbindelsen kan også fåes ved å anvende peroxyd i eddiksyre.

Alkylthiopyridonene fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12, gir sulfoxydet eller sulfonet ved omsetning som ovenfor. Eksempelvis gir 5-methylthio-3-nitro-2-[1H]-pyridon 5-methylsulfinyl-3-nitro-2-[1H]-pyridon og det tilsvarende sulfon, etc.

Eksempel 5

Fremstilling av 3-dimethylamino-5-methyl-2-methoxypyridin

A. En blanding av 0,04 mol 3-nitro-5-methyl-2-[1H]-pyridon, 0,02 mol fosforpentaklorid og 20 ml fosforoxyklorid oppvarmes på dampkjegle i 3 timer. Blandingen avkjøles så, tilsettes til 100 ml knust is og filtreres, hvorved man får 2-klor-3-nitro-5-methylpyridin med smp. 45-46,5°C.

B. Klorpyridinet fra A og methanolisk natriummethoxyd (fra 1,1 g natrium og 50 ml methanol) kokes sammen under tilbakeløp i 12 timer, filtreres, filtratet inndampes i vakuum, og residuet taes opp i kloroform, kloroformen vaskes med vann, tørres og inndampes i vakuum, hvorved man får 3-nitro-5-methyl-2-methoxypyridin med smp. $72 - 74^{\circ}\text{C}$ (petrolether).

Når natriummethoxyd i ethanol, natrium-n-propoxyd i propanol, etc. anvendes istedenfor natriummethoxyd, fåes den tilsvarende 2-alkoxyforbindelse. Diazoalkaner kan også anvendes for å danne O-alkyletherne.

Når produktet fra punkt B underkastes reduserende methylering som i eksempel 1, fåes 3-dimethylamino-2-methoxy-5-methylpyridin som en olje.

Eksempel 6

Fremstilling av 6-benzylthio-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon

En blanding av 13 g 6-klor-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon, 13 g benzylmercaptan, 15 ml triethylamin og 150 ml benzen i en rustfri stålbombe oppvarmes ved 170°C i 8 timer. Blandingen får lov til å avkjøles og benzenen og overskudd av reagenser får lov til å fordampe i avtrekk. Residuet fordeles mellom kloroform-vann, skilles og det kloroformoppløselige materiale kromatograferes på silicagel, hvorved man får 6-benzylthio-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon.

Eksempel 7

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

A. En blanding av 29 g (0,184 mol) 6-klornicotinsyre, 130 g svoveltetrafluorid og 18 ml hydrogenfluorid oppvarmes i en rustfri stålbombe ved 150°C i 16 timer. Etter lufting gjøres residuet forsiktig alkalisk med 2,5 N natriumhydroxydoppløsning (idet temperaturen holdes under 30°C under utvendig isavkjøling), ekstraheres med kloroform, og kloroformskiktet tørres og inndampes til 17 g gul olje som gir 3-trifluormethyl-6-klorpyridin.

B. En blanding av 10 g av pyridinet fra punkt A, 11 g sølvacetat og 125 ml iseddik kokes under tilbakeløp under nitrogen i 50 timer og filtreres varm. 40 ml vann tilsettes til filtratet, den vandige blanding oppvarmes på dampkjegle i 0,5 timer og inndampes derpå i vakuum til 11 g gulbrunt fast stoff. Det faste stoff fordeles så mellom kloroform og fortynnet natriumbi-

carbonatopløsning og filtreres. Skiktene skilles under anvendelse av tørr kloroform og inndampes i vakuum, hvorved man får 5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra aceton gir rent materiale med smp. 145 - 147,8°C.

C. Til 0,95 liter rykende salpetersyre ($d = 1,5$) ved værelsetemperatur tilsettes 29 g av pyridonet fra punkt B i porsjoner i løpet av 1 time, blandingen omrøres ved den omgivende temperatur i 75 timer tilkorket. Etter at overskuddet av syre har fått fordampe i avtrekk, taes det faste residuum opp i aceton, overføres til et begerglass, og blandingen inndampes under nitrogen til et volum på ca. 60 ml. Den kolde blanding filtreres, filtratet blåses ned til ca. 38 ml, filtreres, og de to satser fast stoff forenes, hvorved man får 3-nitro-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon. Omkrystallisasjon fra metylenklorid gir materiale som smelter ved 184,5 - 186°C.

D. Reduserende methylering av nitropyridonet ved fremgangsmåten i eksempel 1 gir 3-dimethylamino-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon med smp. 126,5 - 129°C (hexan).

Eksempel 8

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

A. Til en omrørt kald blanding av 110 ml konsentrert svovelsyre og 110 ml rykende salpetersyre tilsettes 19 g 3-methoxy-2-picolin i løpet av ca. 30 minutter, idet den innvendige temperatur holdes under 15°C. Blandingens får lov til å oppvarmes til værelsetemperatur, anbringes på et oljebad, badet oppvarmes til 60°C, holdes ved denne temperatur i 6 timer, avkjøles, og den sure blanding tilsettes til 1,1 kg isvann. Etter omrøring i ca. 2 timer filtreres blandingen, hvorved man får 3-methoxy-6-nitro-2-picolin med smp. 97,5 - 99,5°C.

B. En blanding av 8,4 g (0,05 mol) av ovenstående nitroforbindelse, 500 ml methanol og 2 g 5%-ig palladium-på-trekull omsettes i en 2,8 kg/cm² hydrogenatmosfære inntil hydrogenopptagelsen opphører. Filtrering og fordampning av methanolen gir 6-amino-3-methoxy-2-picolin som et lysegrått fast stoff.

C. Ved å anvende diazoteringsmetoden i metode C, idet temperaturen holdes under 5°C, fåes 5-methoxy-6-methyl-2-[1H]-pyridon med smp. 145,5 - 148°C.

D. Ved nitreringsmetoden i metode F, idet temperaturen holdes ved eller under 5°C, fåes 3-nitro-5-methoxy-6-methyl-2-[1H]-pyridon.

E. Reduserende methylering av nitropyridonet fra trinn D ved fremgangsmåten i eksempel 1 gir 5-methoxy-6-methyl-3-dimethyl-amino-2-[1H]-pyridon med smp. 133 - 134°C.

Eksempel 9

Fremstilling av 3-dimethylamino-6-(α -methoxyethyl)-5-methyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 6,5 g (0,03 mol) 3-brom-6-ethyl-5-methyl-2-pyridon, 4,9 g (0,09 mol) natriummethoxyd og 150 ml methanol oppvarmes i et forseglet rør ved 180°C i 5 dager. Det uorganiske faste stoff frafiltreres, og filtratet inndampes i vakuum. Residuet ekstraheres med benzen, og mere uorganisk fast stoff fjernes. Benzenen fordampes, og residuet føres over aluminiumoxyd med 5%-ig methanol i metylenklorid for å få det rene 6-(α -methoxyethyl)-5-methyl-2-pyridon som smelter ved 136 - 138°C. $C_9H_{13}NO_2$.

Nitrering av 6-(α -methoxyethyl)-5-methyl-2-pyridonet ved fremgangsmåten i metode F gir 3-nitro-6-(α -methoxyethyl)-5-methyl-2-pyridon som så underkastes reduserende methylering ifølge eksempel 1 for å få 3-dimethylamino-6-(α -methoxyethyl)-5-methyl-2-[1H]-pyridon med smp. 108 - 110°C.

Eksempel 10

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

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

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

Reduksjon ifølge eksempel 1 eller 2 gir 5-methoxy-1,6-dimethyl-3-dimethylamino-2-[1H]-pyridon med smp. 219 - 221°C.

UtgangsmaterialerA. Fremstilling av 2-amino-4-t-butylpyridin

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

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

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

TABELL I - PYRIDINER

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

TABELL II - AMINOPYRIDINER

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

B. Fremstilling av 2-amino-4-t-butyl-3-nitropyridin

Til en isavkjølt omrørt blanding av 29 g (0,19 mol) 2-amino-4-t-butylpyridin fra metode A i 120 ml konsentrert svovelsyre tilsettes 15,2 ml konsentrert salpetersyre i 30 ml svovelsyre i løpet av ca. 1,3 timer, mens temperaturen av blandingen holdes under 6°C. Etter oppvarming til værelsetemperatur oppvarmes blandingen langsomt til 92°C og holdes ved denne temperatur i 3 timer. Blandingens avkjøles så, tilsettes til 2 liter is, og gjøres basisk med konsentrert ammoniumhydroxyd. Den erholdte olje ekstraheres med kloroform, kloroformen fjernes i vakuum, og residuet dampdestilleres. Destillatet oppsamles inntil destillasjonskolben er fri for mere flyktig isomer (ca. 14 liter). Ekstraksjon av destillatet med metylenklorid gir et gult fast stoff, hvis NMR viser mere enn 3:1 av 3-nitroisomeren, dvs. 2-amino-4-t-butyl-3-nitropyridin.

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

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

Når 2-aminopyridin anvendes, fåes nitro-pyridylaminene.

Nitrering av aminopyridinene fra metode A fører til dannelsen av det tilsvarende aminonitropyridin. Eksempelvis gir erstatning

av 2-amino-4-t-butylpyridin i ovenstående fremgangsmåte med amino-pyridinene i tabell II de følgende aminonitropyridiner i tabell III.:

TABELL III - AMINONITROPYRIDINER

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

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

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

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

Når nitro-aminopyridinene fra metode B eller aminopyridinene fra metode A diazoteres som ovenfor, fåes de tilsvarende alkylnitropyridoner og alkylpyridoner.

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

TABELL IV - NITROPYRIDONER

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

D. Fremstilling av 3-nitro-5-trifluormethyl-2-[1H]-pyridon

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

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

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

Overføring til aminopyridonforbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, utføres ved fremgangsmåten i eksempel 1.

E. Fremstilling av 4-t-butyl-2-[1H]-pyridon

En blanding av 12 g (0,08 mol) 4-t-butylpyridin-N-oxyd fra metode H og 35 ml eddiksyreanhydrid omrøres og oppvarmes under forsiktig tilbakesløp i 18 timer (nitrogenatmosfære). Etter avkjøling

tilsettes blandingen til 300 ml isvann. Fast natriumbicarbonat tilsettes så for å gjøre blandingen alkalisk, og blandingen avkjøles og filtreres, hvorved man får 4-t-butyl-2-[1H]-pyridon. Ekstraksjon av de vandige morluter med kloroform gir ytterligere produkt. Omkrystallisasjon fra aceton gir et rent materiale med smeltepunkt 139 - 140,5°C.

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

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

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

Når pyridonene fra metode C og E nitreres som ovenfor, fåes de tilsvarende nitropyridoner.

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

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

Til en omrørt oppløsning av 6,5 g (0,06 mol) 5-methyl-2-[1H]-pyridon i 200 ml kloroform ved 20°C tilsettes 20 ml av en kloroformoppløsning inneholdende 9,6 g (0,06 mol) brom i løpet av 75 minutter mens temperaturen holdes under 5°C. Efter tilsetningen får blandingen lov til å oppvarmes til værelsetemperatur over natten. 40 ml vann tilsettes fulgt av fast kaliumcarbonat inntil det vandige skikt er svakt alkalisk. Kloroformskiktet fraskilles, tørres, filtreres og inndampes, hvorved man får 3-brom-5-methyl-2-[1H]-

pyridon. Omkrystallisasjon fra benzen-petrolether gir analytisk rent materiale med smeltepunkt $154 - 158^{\circ}\text{C}$.

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

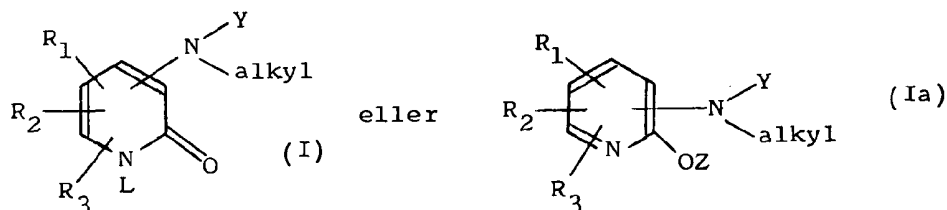
Behandling av pyridonene fra metode C, E og F ved ovenstående fremgangsmåte vil føre til dannelsen av de tilsvarende 3- (eller 5-) brompyridoner.

H. Fremstilling av 4-t-butylpyridin-N-oxyd

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

P a t e n t k r a v

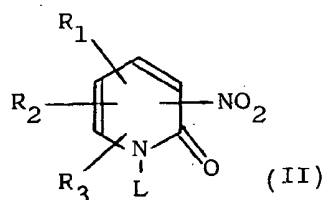
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen:



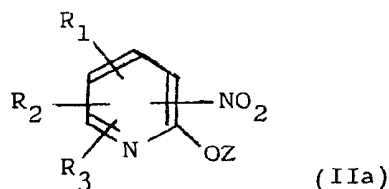
hvor Y er hydrogen, cycloalkyl-lavere alkyl eller alkyl, Z er hydrogen eller lavere alkyl, R_1 er trifluormethyl, lavere alkylthio,

lavere alkylsulfinyl, lavere alkylsulfonyl, lavere alkoxy, hydroxy-lavere alkyl, lavere alkoxy-lavere alkyl, benzylthio, lavere alkyl eller halogen, R_2 er hydrogen, halogen eller lavere alkyl, og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, og L er hydrogen eller lavere alkyl, med det forbehold at hvis i pyridonet med formel I en enkelt R er halogen, er minst én R forskjellig fra hydrogen og alkyl, og syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t . v e d a t

a) en forbindelse med formelen:

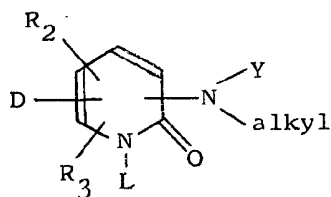


eller



hvor R_1 , R_2 , R_3 , Z og L er som ovenfor angitt, underkastes reduserende alkylering, eller

b) en forbindelse med formel I hvor R_1 er benzylthio eller lavere alkylthio, og R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, fremstilles ved at en forbindelse med formelen:



hvor L og Y er som ovenfor angitt, D er halogen, og R_2 og R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, omsettes med benzylmercaptan eller et lavere alkylmercaptid, og, om ønskes, oxyderes den erholdte thioforbindelse til den tilsvarende sulfinyl- eller sulfonylforbindelse,

og at et erholdt pyridon, som er usubstituert i 1-stillingen, eventuelt alkyleres, og/eller en erholdt forbindelse overføres til et syreaddisjonssalt.