



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166321

(51) Int. Cl. C 07 D 401/12

(83)

(21) Patentsøknad nr. 864665  
(22) Inngivelsesdag 21.11.86  
(24) Løpedag 21.11.86  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.  
(71)(73) Søker/Patenthaver HOECHST AKTIENGESellschaft,  
DW-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 25.03.87  
(44) Utlegningsdag 25.03.91  
(72) Oppfinner ULRICH ELBER, Wiesbaden,  
HIRISTO ANAGHOS TOPULOS, Teubenstein,  
ROBERT R. BARTLETT, Darmstadt,  
DE

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo.

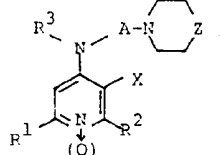
(30) Prioritet begjært 23.11.85, DE, nr. 3541428.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV  
TERAPEUTISK AKTIVE PYRIDINFORBINDELSER.

(57) Sammendrag

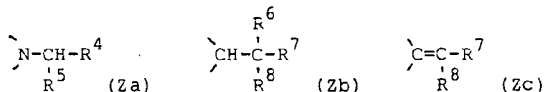
Pyridinforbindelse med formel I

(56) Anførte publikasjoner Ingen.



(I)

hvor  $R^1$  og  $R^2$  uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller alkyl med 1 til 4 C-atomer,  $R^3$  betyr hydrogen, en alkyl med 1 eller 2 C-atomer og A betyr rettlinjet eller forgrenet alkylen med 2 til 4 C-atomer, n har verdiene 0 eller 1, Z betyr en gruppe med formel Za, Zb eller Zc



idet  $R^4$  betyr hydrogen og  $R^5$  betyr fenyl eller cinnamyl, eller  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  og  $R^8$  betyr uavhengig av hverandre resp. pyridyl eller fenyl, idet fenyl eventuelt har en eller to like eller forskjellige substituentter fra gruppen halogen, og alkoksy med 1 eller 2 C-atomer,  $R^6$  betyr hydrogen eller hydroksey, og X betyr hydrogen, cyan-, amino- eller nitrogruppen eller resten  $-CO-R^9$ , hvori  $R^9$  betyr hydroksey eller alkoksy med 1 til 4 C-atomer og de fysiologisk tålbare salter av disse forbindelser.

Det omtales også fremgangsmåter til fremstilling av forbindelsene som har antiallergisk virkning.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyridinforbindelser som rapporteres å ha en hittil ukjent optimal virkningsprofil og som finner anvendelse ved behandling av allergisk kondisjonerte sykdommer.

En i den menneskelige organisme ved allergener utløst allergisk reaksjon av såkalt "straks-type" ytrer seg allerede få sekunder etter allergenkontakt for eksempel som dermatitis, Rhinitis eller hoste og åndenød (astma). Disse symptomer frembringes ved de antigen-antistoffer-reaksjonen fra vevmastcellene (Gewebmastzellen), eksplosjonsaktig frigjorte, spasmogent virkende mediatorer som histamin, bradykinin, PAF (platelet activating factor), leukotrien ( $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ), prostaglandin ( $D_2$ ) og andre, idet ved anafylaktiske antistoffer tilhører immunglobulin-E-klassen (IgE). Mens de første tre av de nevnte mediatorer i mastcellene foreligger i lagret form, dannes leukotrienene og prostaglandinene først i løpet av den anafylaktiske øyeblikkelige reaksjon i cellemembranen fra arachidonsyre eksessivt.

En resultatlovene allergiterapi må følgelig ta sikte på virksomt å avbryte den kaskadeaktige forløpende selvødeleggende prosess av IgE-formidlene immunreaksjon på minst et av flere mulige angrepspunkter. Hertil byr det seg prinsipielt to terapiprinsipper, nemlig den kausale og den symptomatiske behandling. Den kausale terapi består i posisjonskarens overfor allergen eller en spesifikk hypsensibilisering av allergikeren. Ifølge klinisk erfaring er imidlertid bare inntil 15 % av alle pasienter som lider av eksogen-allergiske sykdommer som kan behandles på denne måte.

I forgrunnen av allergiterapien står derfor den symptomatiske behandling med legemidler som enten hindrer frigjøringen av spasmogene mediatorer, eller hindrer deres vekselvirkning med deres spesifikke reseptor. En dominerende rolle spiller herved de som  $H_1$ -reseptor antagonistisk kjente antihista-

166321

2

minika. Da imidlertid organismen ikke bare er utrustet med  $H_1$ -reseptorer perifert som for eksempel i bronchialsystemet, men også i sentralnervesystemet, fører ikke selektivt angripende antihistaminika over den samtidig blokade av de sentrale reseptorer til en utpreget sedasjon (tretthet) som påvirker som graverende bivirkning av det daglige kretsløp av pasienten. Et klassisk eksempel herpå er forbindelsen ketotifen.

Optimale terapimuligheter ved allergisk kondisjonerte sykdommer av IgE-formidlede straks-typer byr følgelig slike farmaka som vedvarende hemmer frigjøringen av histamin og de andre innledningsvis nevnte allergimediatorer utelukkende blokkerer perifere  $H_1$ -reseptorer og samtidig meget hurtig utfolder sin virkning også etter oral administrering.

I DE-OS 29 00 504 (= US-PS 4 289 765) åpenbares broncho-spasmolytisk virksomme pyridinforbindelser som riktignok har antihistaminisk aktivitet som det vises i den farmakologiske forsøksdel av foreliggende søknad ved sammenligningsundersøkelser ikke har virkning mot den IgE-formidlede frigjøring av allergimediatorer fra mastceller, og følgelig ikke er anvendbar for terapien av eksogen-allergiske sykdommer.

De i britisk patent 1 144 905 som mastcelle stabiliserende stoff omtalt Cromoglicinsyre kan riktignok anvendes inhalativt, men ikke oralt, og fremfor alt bare profylaktisk. Den tricykliske forbindelse Ketotifen og benzimidazolonderivatet Oksatomid disponerer i tillegg antagonistiske egenskaper overfor histamin og leukotriener, kan imidlertid ikke administreres inhalativt. Da Oksatomid utfolder sin virkning etter flere dager, må det spesielt forbli forbeholdt behandlingen av kroniske allergitilfeller. Dessuten frembringer begge preparater en utpreget sedasjon, som uønsket virkning hos dyr og mennesker. Derimot skal butanolderivatet Terfenadin og benzimidazolforbindelsen Astemizol ikke ha

sederende bivirkning. Begge preparater er imidlertid på grunn av deres vannoppløselighet ikke anvendbare inhalativt og fører som også andre antihistaminika til en uønsket vektøkning ved permanentterapi.

For alle ovennevnte virksomme stoffer gjelder at det ikke foreligger injeksjonsoppløsninger som i akutte situasjoner ville muliggjøre et hurtig inngrep ved parenteral applikasjon.

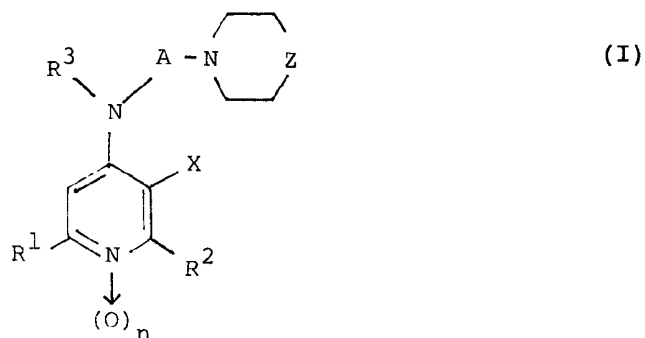
Overraskende er det nu funnet at ved innføring av bestemt basisk funksjonalisert alkylaminogrupper i 4-stilling av 3-substituerte 2,6-dialkylpyridiner og deres 1-oksyder, får man nye forbindelser som på grunn av sine verdifulle farmakologiske egenskaper egner seg meget godt til behandling av allergisk kondisjonerte sykdommer av den IgE-formidlede straks-typen. De viser en utpreget hemmevirkning overfor spasmogen histamin, bradykinin, plateaktiverende faktor (PAF) og leukotriener, hemmer over deres mastcelleprotektive effekt vedvarende frigjøringen av de allergimediatorer, har ingen sederende bivirkning og kan administreres parenteralt, inhalativt og oralt, idet det er sikret en hurtig virkningsinntrøden. De har følgelig en hittil ukjent optimal virkningsprofil, og muliggjør derfor en meget mer effekt terapi mot de allergiske sykdommer enn preparater som hører til teknikkens stand, og som bare har delaktiviteter av de ovenfor omtalte ideelle virkningsspektre.

Dessuten egner forbindelsen ifølge oppfinnelsen seg også som utgangsstoffer for syntesen av ytterligere verdifulle farmaka.

Oppfinnelsens gjenstand er således som innledningsvis nevnt en analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv pyridinforbindelse med den generelle formel I:

166321

4



der

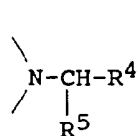
$\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,

$\text{R}^3$  betyr hydrogen eller  $\text{C}_{1-2}$ -alkyl, og

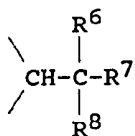
A betyr rettlinjet eller forgrenet  $\text{C}_{2-4}$ -alkylen,

$n$  har verdi 0 eller 1,

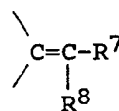
Z betyr en gruppe med formel Za, Zb eller Zc:



(Za)



(Zb)



(Zc)

idet

$\text{R}^4$  betyr hydrogen, og

$\text{R}^5$  betyr fenyl eller cinnamyl, eller

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  og  $\text{R}^8$  uavhengig av hverandre betyr pyridyl eller fenyl, idet fenyl eventuelt har en til to like eller forskjellige substituenten fra gruppen halogen, og  $\text{C}_{1-2}$ -alkoksy;

$\text{R}^6$  betyr hydrogen eller hydroksy, og

X betyr hydrogen, en cyan-, amino- eller nitrogruppe eller resten  $-\text{CO}-\text{R}^9$ , der  $\text{R}^9$  betyr hydroksy eller  $\text{C}_{1-4}$ -alkoksy, og farmasøytisk akseptable salter derav.

Foretrukket er derved slike forbindelser med formel I og deres salter, der restene  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  sammen ikke inneholder mer

166321

5

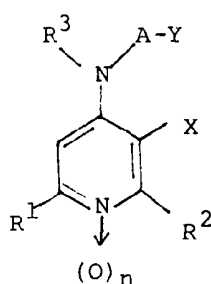
enn 6 og spesielt ikke mer enn 2 C-atomer, og/eller halogen, hvis det er til stede på fenyrlingen betyr fluor, klor eller brom, og/eller alkylenbro A betyr etylen.

Blant disse forbindelser er å fremheve de og deres salter, der  $R^1$  og  $R^2$  betyr metyl,  $R^3$  betyr hydrogen, A betyr etylen, Z betyr gruppen med formel Za eller Zb, og X betyr cyan eller nitrogruppe.

Spesielt fortjener de og deres salter, spesiell interesse, der Z betyr gruppen med formel Za, og  $R^4$  og  $R^5$  har betydningen av fenyl, som eventuelt er substituert med inntil to like eller forskjellige halogenatomer.

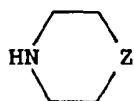
I denne foretrukne forbindelsesgruppe skal spesielt nevnes 3-nitro- og 3-cyan-2,6-dimetyl-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin og deres 1-oksyder samt salter av disse forbindelser.

Forbindelsen med formel I fremstilles ved at:  
a) en forbindelse med formel II:



(II)

omsettes med et cyklisk amin med formel III



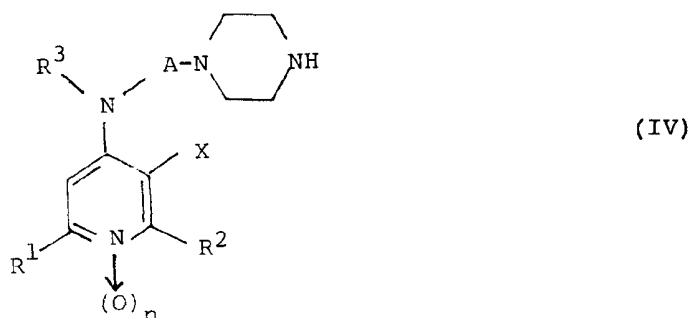
(III)

166321

6

idet  $R^1$  til  $R^3$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $A$  og  $Z$  med  $R^4$  til  $R^8$  har den ovenfor  
nevnte betydning, og  $Y$  betyr en avspaltbar gruppe,  
spesielt halogen eller

b) en forbindelse med formel IV:

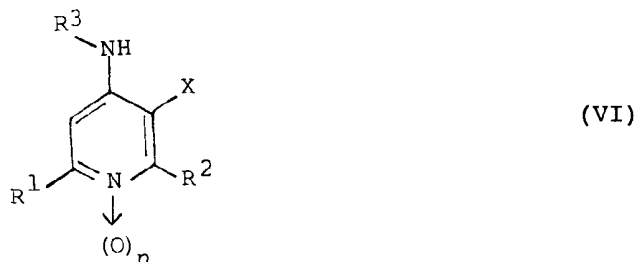


omsettes med en forbindelse med formel V:



til en forbindelse med formel I med strukturelementet  $Za$ ,  
idet  $R^1$  til  $R^5$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $A$  og  $Y$  har den ovenfor nevnte  
betydning, eller

c) en forbindelse med formel VI:



omsettes med et cyklisk amin med formel VII:

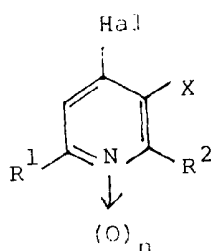


166321

7

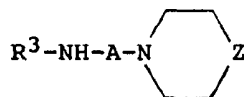
idet  $R^1$  til  $R^3$ , n, X, A og Z med  $R^4$  til  $R^8$ , og Y har den ovenfor nevnte betydning, eller

d) en forbindelse med formel VIII:



(VIII)

omsettes med et amin med formel IX:



(IX)

idet  $R^1$  til  $R^3$ , n, X, A og Z med  $R^4$  til  $R^8$  har den ovenfor nevnte betydning, og Hal betyr et halogenatom og det ifølge fremgangsmåtevariant a), b), c) eller d) oppnådde produkt isoleres, idet om ønsket

i) i en forbindelse med formel I, der X betyr aminogruppen, også kan fremstilles idet en ifølge a), b), c) eller d) dannede 3-nitroforbindelser med formel I reduseres, eller

ii) en forbindelse med formel I, der X betyr karboksylgruppen også kan fremstilles, idet en ifølge a), b), c) eller d) oppnådd 3-karboksylsyreester med formel I hydrolyseres, eller

iii) forbindelse med formel I med strukturtrekket Zc, også kan fremstilles idet en ifølge a), b), c) eller d)

166321

8

oppnådd forbindelse med formel I med strukturelementet Zb, hvori  $R^6$  betyr hydroksy, dehydratiseres, idet forbindelsene med formel I enten isoleres i fri form eller de omdannes med egnede syrer, eller for det tilfellet at X betyr en karboksylgruppe også med egnede baser i farmasøytisk akseptable salter.

For fremstilling av syreaddisjonssalter av forbindelsene av formel I kommer for eksempel på tale mineralsyrer som svovel- eller fosforsyre eller halogenhydrogensyre, spesielt saltsyre, og organiske syrer, som en- til trebasiske karboksylsyrer, for eksempel eddik-, melke-, malein-, fumar-, oksal-, vin-, sitron- eller glukonsyre, eller andre farmasøytisk akseptable syrer som sulfonsyrer, for eksempel p-toluen-sulfon-, metansulfon-, trifluormetylsulfon- og cykloheksyl-amidosulfonsyre.

Forbindelsene med formel I der X betyr en karboksylgruppe, kan også med basiske reagenser som hydroksyder, alkoholater, karbonater og hydrogenkarbonater, danne stabile vannoppløselige alkali- og jordalkalisalter.

Utgangsstoffene med formel II til IX er for det meste handelsvanlige og/eller litteraturkjente, eller også lett fremstillbare etter i litteraturen omtalte metoder.

Egnede forbindelser med formel II er for eksempel de fra DE-OS 29 00 504 kjente 3-substituerte i 2,6-stilling usubstituerte mono- eller dialkylerte 4-[N-( $\omega$ -halogenalkyl)-amino]-pyridiner, som 4-[N-(2-kloretyl eller 3-klorpropyl)-amino]-2,6-dimetyl-3-nitropyridin, -3-cyanpyridin og -3-etoksykarbonylpyridin og deres 2,6-dipropylderivater, 4-[N-(2-kloretyl eller 3-klorpropyl)-metyl-amino]-2,6-dimetyl (eller -dipropyl)-3-nitropyridin, -3-cyanpyridin og -3-etoksykarbonylpyridin samt 1-oksydene av disse pyridinforbindelser, som lar seg fremstille ved N-oksydasjon etter de i DE-OS 35 14 073 omtalte metoder.

Som cykliske aminer ifølge formel III kommer blant annet i betraktning 1-difenylmetyl-, 1-(4-klor- eller 4,4'-diklor-difenylmetyl)-, 1-(4-fluor eller 4,4'-difluor-difenylmetyl)-, 1-(4-klor-4'-fluor-difenyl-metyl)-, 1-(fenyl-4-(3- eller 2)-pyridyl-metyl)-, 1-(4-klorfenyl-4-pyridylmetyl)- og 1-(4-metoksy- eller 4,4'-dimetoksy-difenylmetyl)-piperazin, samt 4-(difenyl-hydroksymetyl)-piperidin (Z = Zb, US-PS 2 804 422) og 4-difenylmetylen-piperidin (Z = Zc: FR-PS 2 042 313). Til fremstilling av de ovennevnte piperaziner kan man benytte den i DE-OS 27 14 437 (= GB-PS 1 579 365) omtalte fremgangsmåter ifølge hvilke 1-formylpiperazin omsettes med en forbindelse med formel V, for eksempel difenyl-, 4-klorfenyl-fenyl-, bis-(4-fluorfenyl)-, 4-klorfenyl-4-fluorfenyl-, fenyl-4-pyridyl- og 4-metoksyfenyl-fenyl-klormetan, og derefter avspaltes formylgruppen under alkaliske betingelser.

Utgangsforbindelsene med formel IV er tilgjengelige på samme måte ved omsetning av forbindelser med formel II med 1-formylpiperazin og etterfølgende eliminering av formylbeskyttelsesgruppen ved alkalisk hydrolyse.

Som egnede pyridylderivater med formel Vi kommer for eksempel på tale 3-substituerte, 2,6-usubstituerte, mono- eller dialkylerte forbindelser med 4-plassert amino-, metylamino- eller etylaminogrupper og deres 1-oksyder som man fordelaktig kan fremstille fra tilsvarende litteraturkjente 4-halogenforbindelser med formel VIII (for eksempel DE-OS 29 00 504 og DE-søknad P 35 14 073) ved omsetning med ammoniakk, metyl- eller etylamin.

De videre som utgangsstoffer anvendte cykliske aminer med formlene VII og IX er for en stor del kjent eller også er fremstillbare etter litteraturmetoder fra ovennevnte forbindelser med formel III.

Omsetningen av de respektive reaksjonsdeltagere II til IX tilsvarende fremgangsmåtevariantene a), b), c) og d),

166321

10

gjennomføres hensiktsmessig i et overfor reaksjonsdeltagerne inerte oppløsnings- eller fordelingsmiddel. Hertil kommer for eksempel på tale alkoholer som metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, de forskjellige butanoler som blandinger av disse, eller også deres blandinger med etere som tetrahydrofuran og dioksan eller hydrokarboner som benzen, toluen og xylen, samt aprotiske oppløsningsmidler som pyridin, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksyd og heksametylfosforsyretriamid.

Ved disse kondensasjonsreaksjoner arbeider man fordelaktig i nærvær av et minst to-ganger molar mengde av det anvendte amin, også anvendelsen av ekvimolare mengder av begge reaksjonsdeltagere er mulig, imidlertid lønner det seg da å tilsette et syrebindende middel, for eksempel et alkali- eller jordalkalihydroksyd eller -karbonat eller også en organisk base som trietylamin, i minst støkiometrisk mengde. Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved temperaturer mellom 0°C og reaksjonsmediets kokepunkt, fortrinnsvis mellom 20 og 100°C, idet reaksjonstiden kan utgjøre inntil flere dager.

Den eventuelle omdanning av 3-nitroforbindelsene med formel I til de tilsvarende 3-aminoforbindelser med formel I ifølge fremgangsmåtevariant i), foregår på vanlig måte for eksempel med reduserende metallsalter som jern(II)salter, jern(II)-ammoniumkomplekser, sulfitter, sulfider, tionitter eller titan(III)forbindelser, eller ved katalytisk reduksjon med hydrazin eller fortrinnsvis hydrogen, over nikkel-, platina-, ruthenium- eller fortrinnsvis palladiumkatalysatorer. Reaksjonen foretas som vanlig i et overfor reaksjonsdeltagerne inerte oppløsnings- eller fortynningsmiddel, fortrinnsvis vann, en alkohol som metanol, etanol eller isopropanol, eller et halogenert hydrokarbon som diklormetan, kloroform eller tetraklormetan, eller også en blanding av disse oppløsningsmidler, idet det anvendes reaksjonstemperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis mellom 20 og 80°C. Den katalytiske hydrogenering kan foretas ved høyere trykk, for

eksempel i en Parr-apparatur under et overtrykk på ca. 10 bar, fortrinnsvis under atmosfæretrykk i en rysteapparat, vanligvis ved 0 til 100°C, fortrinnsvis ved værelses-temperatur.

5 Hydrolysen av 3-karboksylsyreestere med formel I til de tilsvarende 3-karboksylsyrer med formel I ifølge fremgangs-  
måtevariant ii), gjennomføres fortrinnsvis under alkaliske  
betingelser, eventuelt ved forhøyede temperaturer. Fortrinns-  
10 vis arbeider man i et oppløsningsmiddel som vann, en eter,  
keton eller lavere en- eller toverdige alkoholer som  
dietyleter, diisopropyleter, aceton, metyletylketon,  
metylisobutylketon, metanol, etanol, de forskjellige  
propanoler og butanoler, monometyl- eller monoetyleter av  
15 etylenglykol, de to propandioler, fortrinnsvis imidlertid  
etylenglykol. Det alkaliske medium lar seg for eksempel  
innstille ved hjelp av alkalihydroksyder eller -karbonater,  
spesielt natrium- eller kaliumhydroksyd.

20 Dehydratiseringen av de tertiære alkoholer med formel I med  
strukturelementet med formel Zb, der R<sup>6</sup> betyr en hydroksy-  
gruppe til de umettede forbindelser med formel I med  
strukturelementet Zc ifølge fremgangsmåtevariant iii) foretas  
likevel fordelaktig i et oppløsningsmiddel som fortynnede  
25 vandige mineralsyrer eller i med hydrogenklorid umettede  
lavere en- eller toverdige alkoholer, fortrinnsvis etanol ved  
temperaturer på 0°C til reaksjonsblandingens kokepunkt,  
fortrinnsvis ved værelsestemperatur.

30 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen med formel I og deres  
farmasøytisk akseptable salter kan på grunn av deres  
farmakologiske egenskaper finne anvendelse som legemidler,  
spesielt som slike til profylaktisk og/eller kurativ behand-  
ling av atopiske luftveissykdommer, som allergisk rhinitis,  
35 allergisk astma og anafylaktisk sjokk, samt av allergisk  
dermatider og allergiske konjunktivitis, idet man admini-  
strerer dem enten alene, for eksempel i form av mikrokapsler

166321

12

i blandinger med hverandre eller i kombinasjon med egnede hjelpestoffer, for eksempel bærere.

Forbindelsen kan administreres oralt, parenteralt, inhalativt, rektalt og eventuelt også epikutant. Egnede faste og flytende galeniske tilberedningsformer er eksempelvis granulater, pulvere, tabletter, dragéer, (mikro)kapsler, tapper, siruper, emulsjoner, suspensjoner, salver, aerosoler, dråper eller injiserbare oppløsninger i ampulleform, transdermale applikasjonssystemer som preparater med protahert virksom stoff-frigivning, ved hvis fremstilling det finner anvendelse vanlige hjelpemidler som bærere, spreng-, binde-, overtrekks-, svelle-, glide- eller smøremidler, smaksstoffer, søtningsmidler, bufferstoffer, antioksydanter, oppløsningsformidlere. Som hyppig anvendte hjelpestoffer skal for eksempel nevnes magnesiumkarbonat, titandioksyd, laktose, mannitt eller andre sukkere, talkum, melkehvite, gelatin, stivelse, vitaminer, cellulose og deres derivater, animalske og vegetabiliske oljer, polyetylenglykoler og oppløsningsmidler, som for eksempel sterilt vann, alkoholer, glyceroler og andre flerverdige alkoholer.

Fortrinnsvis fremstilles og administreres de farmasøytiske preparater i doseringsenheter, idet hver enhet som aktiv bestanddel inneholder en bestemt dosis av en forbindelse med formel I, eventuelt i form av et farmasøytisk godtagbart salt. Ved faste doseringsenheter som tabletter, suppositorier og kapsler kan denne dosis utgjøre inntil 100 mg, fortrinnsvis imidlertid 5 til 50 mg, og ved injeksjonsoppløsningen inntil 20 mg, fortrinnsvis 1 til 15 mg, idet mengdeangivelsen refererer seg til forbindelsen I som sådanne.

For den inhalative anvendelsen kommer det på tale aerosoler med et innhold av aktiv bestanddel på maksimalt 2%, fortrinnsvis 0,5 til 1%.

For behandling av en voksen pasient er alt etter virkning av forbindelsene ifølge formel I og deres salter, induserte dagsdoser ved oral eller rektal administrering på 5 til 100 mg aktiv bestanddel, fortrinnsvis 10 til 60 mg, og ved intravenøs eller inhalativ applikasjon 1 til 40 mg, fortrinnsvis 3 til 30 mg.

Man kan imidlertid også benytte høyere eller lavere dagsdoser. Administrering av dagsdosen kan foregå ved engangsinngivning i form av enkel doseringsenhet, i flere mindre doseringsenheter eller ved flere ganger inngivning av oppdelte doser.

Endelig kan de nye forbindelser ifølge formel I og deres salter ved fremstillingen av ovennevnte galeniske tilberedningsformer også formuleres sammen med andre egnede aktive bestanddeler, for eksempel corticosteroider, bronchospasmodytica og mucokinetica.

Med "vakuum" menes i de følgende eksempler vannstrålepumpevakuum. DC betyr tynnsjikt-kromatografi.

#### Eksempler

Strukturen av de nedenfor omtalte forbindelser ble vist ved element samt IR- og  $^1\text{H}$ -NMR-spekteret.

1. 2,6-dimetyl-3-nitro-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-1-oksyd-trihydrokloriddihydrat:

11 g (0,045 mol) 4-(2-kloretylamino)-2,6-dimetyl-3-nitropyridin-1-oksyd, 14,8 g (0,059 mol) 1-difenylmetyl-piperazin og 6 g (0,06 mol) trietylamin ble ifølge fremgangsmåtevariant a) oppvarmet i 200 ml isopropanol 80 timer under koking. Oppløsningsmiddelblandingen ble avdestillert i vakuum og resten utrustet mellom diklormetan og vann. Den organiske fase ble inndampet i tørrhet, resten oppløst i etanol, og denne oppløsning blandet med etanolisk HCl. Etter avdestillering av etanolen ble

166321

14

trihydrokloridet utkrystallisert fra isopropanol:diisopropyleter (4:1, vol):

$C_{26}H_{34}Cl_3N_5O_3 \times 2H_2O$  (MG: 606,95), smeltepunkt 219°C under spalting.

Analyse:

Beregnet: C 51,45 H 5,65 Cl 17,52 N 11,54

Funnet: C 51,23 H 5,50 Cl 17,79 N 11,28

Forbindelsene kunne også fremstilles av 2,6-dimetyl-3-nitro-4-[(2-(1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-1-oksyd og bromdifenylmetan ifølge fremgangsmåtevariant b).

2. 4-[(2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-2,6-dimetyl-3-nitropyridin-trihydroklorid:

13,3 g (0,05 mol) 4-(2-kloretylamino)-2,6-dimetyl-3-nitropyridin, 8,56 g (0,075 mol) 1-formylpiperazin og 10 g (0,1 mol) trietylamin ble oppvarmet i 300 ml isopropanol i 10 timer til koking. Væskene ble avdestillert i vakuum, og den gjenblivende faste rest utrustet mellom diklormetan og vann. Diklormetanfasen ble inndampet, resten omkrystallisert en gang fra isopropanol, og oppvarmet 2 timer i 6N saltsyre til koking. Med 10 %-ig natronlut ble oppløsningen derefter innstilt på pH 7, og vannet avdestillert. Den faste rest ble rensert på kiselgel med diklormetan:metanol (8:2 vol). Man får 4,5 g (0,016 mol) [31,8% av det teoretiske] av 2,6-dimetyl-3-nitro-4-[(2-(1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin (smeltepunkt av hydrokloridet: 128-129°C) som ble oppvarmet med 2,15 g (0,017 mol) benzyklorid og 2 g (0,02 mol) trietylamin ifølge fremgangsmåtevariant b) i 100 ml isopropanol i 6 timer under tilbakesløp. Oppløsningsmidlet ble avdestillert, og den oljeaktige rest utrørt med eddiksyreetyl-ester, filtrert, og filtratet inndampet til tørrhet. Resten ble opptatt i etanol, blandet med etanolisk HCl og inndampet til tørrhet. Inndampingsresten ble omkrystallisert fra isopropanol:isopropyleter (4:1 vol). Utbytte: 6,2

g (81% av det teoretiske).

$C_{20}H_{30}Cl_3N_5O_2$  (MG: 478,85), smeltepunkt 230°C.

Analyse:

|           |         |        |          |         |
|-----------|---------|--------|----------|---------|
| Beregnet: | C 50,17 | H 6,31 | Cl 22,21 | N 14,63 |
| Funnet:   | C 50,02 | H 6,07 | Cl 21,93 | N 14,51 |

Forbindelsen lar seg også fremstille analogt fremgangsmåtevariant d) av 4-klor-2,6-dimetyl-3-nitropyridin og 1-(2-aminoetyl)-4-benzylpiperazin.

3. 2,6-dimetyl-3-nitro-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-trihydroklorid:

Ifølge fremgangsmåtevariant c) ble det i en 500 ml rundkolbe oppløst 10 g (0,08 mol) 1-(2-kloretyl)-4-difenylmetyl-piperazin, 13,4 g (0,08 mol) 4-amino-2,6-dimetyl-3-nitropyridin og 10 g (0,1 mol) trietylamin i 300 ml isopropanol og det hele ble oppvarmet 10 timer til koking. Man avkjølte til værelsestemperatur og frasugde utfellingen. Det ble utrørt med eddiksyreetyler, filtrert og filtratet inndampet til tørrhet. Den gjenværende rest ble opptatt i etanol og blandet med etanolisk HCl. I vakuum ble oppløsningen inndampet til tørrhet og resten omkrystallisert fra isopropanol:diisopropyleter (4:1 vol.).

Utbytte: 18,7 g (39,4% av det teoretiske).

$C_{26}H_{34}Cl_3N_5O_2$  (MG: 554,95), smeltepunkt 248-250°C (under spalting).

Analyse:

|           |         |        |          |         |
|-----------|---------|--------|----------|---------|
| Beregnet: | C 56,27 | H 6,18 | Cl 19,17 | N 12,62 |
| Funnet:   | C 56,03 | H 6,17 | Cl 19,05 | N 12,64 |

Forbindelsene ble også dannet ved omsetning av 4-(2-kloretylamino)-2,6-dimetyl-3-nitropyridin med 1-difenylmetyl-piperazin ifølge fremgangsmåten a) i utbytter inntil 70%.

166321

16

4. 3-amino-2,6-dimetyl-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-trihydroklorid-dihydrat:

13,5 g (0,03 mol) base av nitroforbindelse av eksempel 3 ble ifølge fremgangsmåtevariant i) oppløst i en blanding av 100 ml metanol og 70 ml diklormetan, og hydrogenert over 1 g palladium (10 %) på aktivkull i et rysteapparat ved værelsestemperatur med hydrogen. Etter at det ikke mere var til stede nitroforbindelse (DC-kontroll), ble katalysatoren frafiltrert, oppløsningsmiddelblandingen ble avdestillert. Den amorfe rest ble utrystet mellom diklormetan og vann som med 1N saltsyre ble bragt til pH 6. Den inndampede organiske fase ble oppløst i etanol og blandet med etanolisk HCl, den dannede utfelling frasuges og omkrystalliseres fra isopropanol.

Utbytte: 7,2 g (42,8% av det teoretiske).

$C_{26}H_{36}Cl_3N_5 \times 2H_2O$  (MG: 564,97), smeltepunkt 210-212°C

Analyse:

|           |         |        |          |         |
|-----------|---------|--------|----------|---------|
| Beregnet: | C 55,27 | H 7,14 | Cl 18,83 | N 12,40 |
| Funnet:   | C 54,98 | H 7,02 | Cl 18,90 | N 12,41 |

5. 2,6-dimetyl-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-3-karboksylsyre-trihydroklorid-dihydrat:

En blanding av 8 g (0,017 mol) 2,6-dimetyl-4-[(2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)-etyl)-amino]-pyridin-3-karboksylsyreetyler (eksempel 11) og 1,4 g (0,025 mol) kaliumhydroksyd ble ifølge fremgangsmåtevariant ii) oppvarmet 2 timer i etylenglykol ved 170°C. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble oppløsningen med 4N saltsyre innstilt på pH 4. Den derved dannede utfelling ble suget fra, vasket med vann, tørket, og med etanolisk HCl overført til hydroklorid. Ved tilsetning av diisopropyleter falt det ut trihydroklorid-dihydrat og dette ble omkrystallisert fra isopropanol:diisopropyleter (4:1 vol.).

Utbytte: 6,5 g (65% av det teoretiske).

$C_{27}H_{35}Cl_3N_4O_2 \times 2H_2O$  (MG. 589,96), smeltepunkt 248-249°C

166321

17

(under spalting).

Analyse:

Beregnet: C 54,97 H 6,66 Cl 18,03 N 9,50

Funnet: C 54,72 H 6,92 Cl 17,90 N 9,57

Forbindelsen var også tilgjengelig ved omsetning av 4-(2-kloretylamino)-2,6-dimetyl-pyridin-3-karboksylsyre og 1-difenylmetylpiperazin ifølge fremgangsmåtevariant a).

6. 2,6-dimetyl-3-nitro-4-[(2-(4-difenylmetylen-1-piperidyl)-etyl)-amino]-pyridin-dihydroklorid-dihydrat:

10 g (0,02 mol) 4-[(2-(4-(hydroksy-difenyl-metyl)-1-piperidyl)-etyl)-amino]-2,6-dimetyl-3-nitro-pyridin-dihydroklorid (eksempel 17) ble ifølge fremgangsmåtevariant iii) oppløst i 100 ml etanol, og mettet med HCl-gass under isavkjøling.

Denne oppløst ble hensatt natten over og oppvarmet 1 time ved tilbaketilbake. Oppløsningsmidlet ble avdestillert, den gjenblivende rest omkrystallisert flere ganger fra isopropanol:isopropyleter (8:2 vol.).

Utbytte: 3,5 g (31% av det teoretiske).

$C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_2 \times 2H_2O$  (MG: 551,49), smeltepunkt 225-226°C

Analyse:

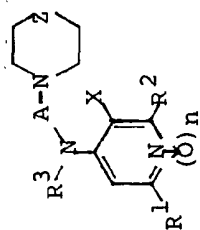
Beregnet: C 62,91 H 6,26 N 10,87

Funnet: C 63,07 H 6,24 N 11,12

Forbindelsene finnes også ved omsetningen av 4-(2-kloretylamino)-2,6-dimetyl-3-nitropyridin med 4-difenylmetylenpiperidin ifølge fremgangsmåtevariant a).

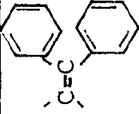
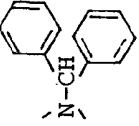
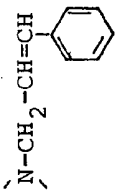
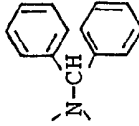
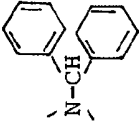
De ovenfor nevnte og på analog måte fremstilte forbindelser er sammenfattet i tabell 1.

Tabell 1: forbindelser ifølge formel I

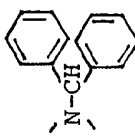
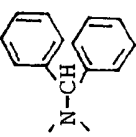
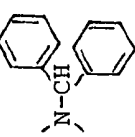
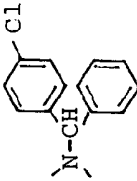
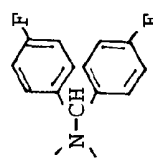


| Eks. | $R^1$           | $R^2$           | $R^3$ | A                                | Z | n | X                 | isoleret<br>som             | sm.p. °C           |
|------|-----------------|-----------------|-------|----------------------------------|---|---|-------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | 1 | NO <sub>2</sub>   | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 219 (spalting)     |
| 2    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | 0 | NO <sub>2</sub>   | 3 HCl                       | 230                |
| 3    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>   |   | 0 | NO <sub>2</sub>   | 3 HCl                       | 248-250 (spalting) |
| 4    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | 0 | NH <sub>2</sub>   | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 210-212            |
| 5    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H     | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | 0 | CO <sub>2</sub> H | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 248-249 (spalting) |

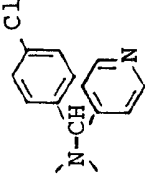
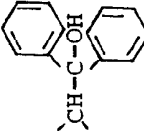
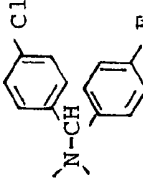
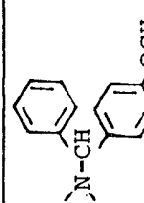
Tabell 1 (forts.)

| Eks. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | A                                | Z                                                                                     | n | X               | isolerat<br>som               | sm.p. °C |
|------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|-------------------------------|----------|
| 6    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub> | 2 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O   | 225-226  |
| 7    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub> | 3 HCl                         | 203-204  |
| 8    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub> | 3 HCl<br>2,5 H <sub>2</sub> O | 225-226  |
| 9    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | 0 | CN              | 3 HCl                         | 225-227  |
| 10   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |  | 1 | CN              | 3 HCl<br>1 H <sub>2</sub> O   | 219      |

Tabell 1 (forts.)

| Eks. | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>                | R <sup>3</sup>  | A                                | Z                                                                                     | n | X                                             | isolerat<br>som             | sm.p. °C       |
|------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 11   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 220            |
| 12   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H               | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub>                               | 2 HCl                       | 222            |
| 13   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub>                               | 3 HCl<br>1 H <sub>2</sub> O | 214            |
| 14   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |    | 0 | NO <sub>2</sub>                               | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 210 (spalting) |
| 15   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |  | 0 | NO <sub>2</sub>                               | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 197            |

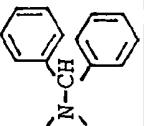
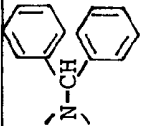
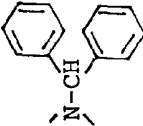
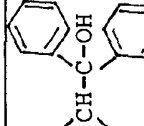
Tabell 1 (forts.)

| Eks. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | A                                | Z                                                                                    | n | X               | isolert<br>som              | sm.p. °C |
|------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|-----------------------------|----------|
| 16   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | NO <sub>2</sub> | 4 HCl                       | 105      |
| 17   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | NO <sub>2</sub> | 2 HCl                       | 217-219  |
| 18   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | NO <sub>2</sub> | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 205      |
| 19   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |  | O | NO <sub>2</sub> | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 155-158  |

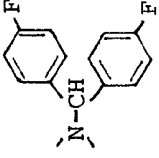
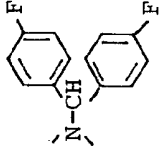
166321

22

Tabell 1 (forts.)

| Eks. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | A                                | Z                                                                                    | n | X                               | isolert<br>som              | sm.p. °C       |
|------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 20   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | H                               | 3 HCl                       | 195-196        |
| 21   | H               | H               | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | NO <sub>2</sub>                 | 3 HCl<br>1 H <sub>2</sub> O | 198-199        |
| 22   | H               | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |   | O | NO <sub>2</sub>                 | 3 HCl                       | 237 (spalting) |
| 23   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - |  | O | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 3 HCl                       | 227-228        |

Tabell 1 (forts.)

| Eks. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | A                                           | Z                                                                                   | n | X                 | isolert<br>som              | sm.p. °C       |
|------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------|-----------------------------|----------------|
| 24   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup> |  | O | CO <sub>2</sub> H | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 161 (spalting) |
| 25   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup> |  | O | NH <sub>2</sub>   | 3 HCl<br>2 H <sub>2</sub> O | 190-197        |

Farmakologiske undersøkelser og resultater.1. Antagonistisk virkning overfor allergimediatorene (på narkotiserte marsvin).

Undersøkelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres hemmevirkning overfor de spasmogene aminer histamin og bradykinin foregikk med den av H. Konzett og R. Rössler omtalte forsøksanordning ("Arch. Exper. Path. u. Pharmak." 195 (1940), side 71) i sammenligning med de viktigste representanter av den i teknikkens stand hørende broncho-spasmolytisk virksomme pyridinrekker ifølge DE-OS 29 00 504 4-(2,6-dimetyl-3-nitro-4-pyridyl)-tiomorfolinhydroklorid (eksempel 1).

Ved denne metode undersøkes hemmingen eksperimentelt med intravenøs (i.v.) administrering av histamin og bradykinin oppløst bronchospasmer på marsvin av hannkjønn i uretan-narkose (1,25 g/kg i.p.). Forbindelsen ble administrert i vandig oppløsning intravenøst i et injeksjonsvolum på 1 ml/kg. Som vurderingskriterium for hemmevirkningen tjente ED<sub>50</sub>-verdier henholdsvis -områdene, hvorunder hver dose forstås i mg/kg, hvormed de eksperimentelt frembragte spasmer kunne nedsettes til halvparten i forhold til de ubehandlede kontroller.

2. Hemming av frigjøringen av allergimediatorer (mastcelleprotektiv effekt).a) Passiv kutan anafylaksi (PCA) på rotte (PCA-prøve).

Den passive kutane anafylaksi er en IgE-formidlet allergi av "straks-typen" (type-I). I denne modell reagerer til mastceller og basofile granulocytter bundne antistoffer med et intravenøst applisert antigen under eksessiv frigjøring av allergimediatorene. Derved frigjort histamin lar seg synliggjøre ved samtidig inngivning av evansblå på rottenes barberte flanker.

Ved fotometrisk vurdering av farveintensiteten ble det bestemt en mastcelleprotektiv effekt av forbindelsen

ifølge oppfinnelsen etter oral administrering ved hjelp av den prosentuelle hemming av mediatorfrigjøring sammenlignet med ubehandlede kontroll dyr. Ved denne undersøkelse ble det med anvendt den ovenfor nevnte forbindelse fra eksempel 1 av DE-OS 29 00 504, idet den viser seg uvirksom og derfor uegnet for terapi-allergiske sykdommer.

b) Med kalsium-ionofor A 23 187 induisert histaminfrigjøring på isolerte rottemastceller.

Ved hjelp av bestemte midler, for eksempel av kalsium-ionoforer A 23 187 og basiske peptider, kan man energisere mastceller på samme måte som ved IgE-formidlet immunreaksjon til eksessiv frigjøring av allergimediatorer, hvorav det i mediet overtrådte histamin relativt enkelt lar seg påvise kvantitativt.

Over hemmingen av denne kunstig induerte histaminfrigjøring fra peritoneale rottemastceller, ble det bestemt mastcelleprotektiv virkning av forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen. Hertil ble  $10^4$ -celler suspendert til vevkulturmediet Clicks/RPMI (50:50, vol. Fra Serva, Heidelberg), inkubert 15 minutter med forbindelsen og derefter behandlet med kalsium-ionoforen A 23 187 i en konsentrasjon på  $10^{-6}$  g/ml. Bestemmelsen av det frigjorte histamin foregikk ved høytrykkskromatografi (HPLC). Som mål for hemmevirkningen tjente  $IC_{50}$ -verdiene som er de molare konsentrasjoner (mol/l) hvormed den induerte histaminfrigjøring ble nedsatt til rundt halvparten i forhold til ikke-forbehandlede celler. Herved gjelder  $IC_{50}$ -verdier over  $10^{-5}$  mol/l fra terapeutisk synspunkt som irrelevant. Følgelig viser det seg sammenligningspreparater ifølge eksempel 1 fra DE-OS 29 00 504 også som inaktivt i denne prøve.

3. Akutt toksisitet.

Bestemmelsen av  $LD_{50}$ -verdien foregikk standardmessig ved den i løpet av 7 dager ved NMRI-mus (NMRI = Naval Medical

166321

26

Research Institute) etter engang intraperitoneal (i.p.) administrering opptredende mortalitet.

Resultatene av disse undersøkelsene er oppstilt i tabell 2 og 3.

I undersøkelsen i Konzett-Rössler-modell var det påfallende at forbindelsene ifølge eksempel 4 og 5 i tillegg har en sterk anticholinergisk virkning, således at disse preparater også egner seg til behandling av bronchospasmer og ikke-allergisk genese.

Også i ytterligere spesialforsøk kunne det inntrykksfullt vises at forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen har den innledningsvis nevnte optimale virkningsprofil og derfor er entydig overlegen alle til teknikkens stand nevnte preparater.

På den på presensibiliserte marsvin med ovalbumin (1 mg/kg i.v.) utløste allergiske bronchospasmus, utøver forbindelsene med formel I og deres saler likeledes en sterk hemmevirkning. Således ligger for eksempel ED<sub>50</sub>-verdien for forbindelsene med eksempel 3 mellom 0,1 og 0,3 mg/kg i.v.

Virkningen av forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen ved inhalativ anvendelse er påvist ved hemming av den med histamin induserte allergisk astma på våkne marsvin. Således førte inhalasjonen for eksempel av forbindelsen ifølge eksempel 3 i form av en bare 0,3 %-ig aerosol til en sterk undertrykking av de eksperimentelt utløste astmaanfall.

Tabell 2 Antagonistisk virkning overfor allergimediatorerne  
og akutt toksisitet

| 5  | Forbindelse<br>ifølge eks.                    | Hemnevirkning<br>ED <sub>50</sub> i mg/kg i.v.)<br>ifølge overfor<br>histamin   bradykinin |        | Akutt toksisitet<br>LD <sub>50</sub> (mus i.p.)<br>i mg/kg |
|----|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------|
|    |                                               |                                                                                            |        |                                                            |
|    | 1                                             | 0,3 - 1                                                                                    | 1 - 3  | >150                                                       |
| 10 | 3                                             | 0,3                                                                                        | 0,15   | 300 - 600                                                  |
|    | 5                                             | 1-3                                                                                        | 3      | 300 - 600                                                  |
|    | 6                                             | 1-3                                                                                        | 3-6    | 600 - 1200                                                 |
| 15 | 7                                             | 3                                                                                          | 3-10   | 150 - 300                                                  |
|    | 8                                             | 3                                                                                          | 3-10   | 75 - 150                                                   |
|    | 9                                             | 0,3 - 1                                                                                    | 3-10   | 300 - 600                                                  |
| 20 | 10                                            | 0,1 - 0,3                                                                                  | 1 - 3  | 75 - 150                                                   |
|    | 13                                            | 1 - 3                                                                                      | 10     | 150 - 300                                                  |
|    | 14                                            | 1 - 3                                                                                      | 3 - 10 | 150 - 300                                                  |
| 25 | 15                                            | 1 - 3                                                                                      | 3 - 6  | 300 - 600                                                  |
|    | 16                                            | 1                                                                                          | 1      | 300 - 600                                                  |
|    | 17                                            | 0,3                                                                                        | 3 - 10 | 75 - 150                                                   |
| 30 | 21                                            | 0,02                                                                                       | 0,03   | 150 - 300                                                  |
|    | Forb. ifølge DE-<br>OS 29 00 504 *)<br>eks. 1 | 1,05                                                                                       | 3,16   | 150 - 300                                                  |

\*) 4-(2,6-dimetyl-3-nitro-4-pyridyl)-tiomorfolin-hydroklorid

166321

28

Tabell 3: Hemming av frigjøringen av allergimediatoresene  
(mastcelleprotektiv virkning)

\*) i.p. betyr ikke prøvet.

5

10

15

20

25

30

35

| Forb.<br>ifølge<br>eks.                       | PCA-prøve<br>dosis i<br>mg/kg p.o. | Hemming av PCA<br>i % | Hemvirkning i Ca-iono-<br>for-prøve IC <sub>50</sub> i mol/l |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1                                             | 50                                 | 91                    | $10^{-7}$                                                    |
| 2                                             | 50                                 | 67                    | $10^{-5}$                                                    |
| 3                                             | 50<br>25<br>12,5                   | 85<br>61<br>26        | $10^{-8}$                                                    |
| 4                                             | 50                                 | 73                    | $5 \cdot 10^{-8}$                                            |
| 5                                             | 50                                 | 91                    | $10^{-7}$                                                    |
| 6                                             | 50                                 | 91                    | i.p. *)                                                      |
| 7                                             | 50                                 | 55                    | $10^{-8}$                                                    |
| 8                                             | 50                                 | 60                    | $10^{-7}$                                                    |
| 9                                             | 50                                 | 64                    | $10^{-8}$                                                    |
| 10                                            | 50                                 | 91                    | $< 10^{-8}$                                                  |
| 12                                            | 50                                 | 61                    | i.p. *)                                                      |
| 13                                            | 50                                 | 68                    | $< 10^{-8}$                                                  |
| 14                                            | 50                                 | 55                    | $10^{-6}$                                                    |
| 15                                            | 50                                 | 59                    | $10^{-7}$                                                    |
| 16                                            | 50<br>25                           | 75<br>46              | $10^{-7}$                                                    |
| 17                                            | 50                                 | 91                    | $< 10^{-8}$                                                  |
| forb. i-<br>flg. eks.<br>1 DE-OS<br>29 00 504 | 50<br>25<br>12,5                   | 13<br>0<br>0          | $> 10^{-4}$                                                  |

Forbindelsene med formel I og deres salter viser videre en utpreget hemmevirkning overfor den småplateaktiverende faktor (PAF) og leukotriener som likeledes i løpet av den anafylaktiske straks-reaksjonen frigjøres som spasmogene mediatorer fra mastceller. Den på narkotiserte rotter ved PAF-administrering frembragte bronchospasmus lar seg for eksempel antagonisere ved forbindelsene ifølge eksempel 3 ved intravenøs administrering en  $ED_{50}$  av 1-3 mg/kg. De til teknikkens stand hørende kjente preparater som oksatomid, ketotifen og terfenadin, er virkningsløse i denne prøve. De ved hjelp av kalsiumionofor A 23 187 på isolerte lungestrimler og den isolerte marsvin-trachea induserte kontraksjoner, ble for eksempel hemmet av forbindelsen ifølge eksempel 3 med en  $IC_{50}$  på 0,1 til 0,3  $\mu\text{g/ml}$ . Da kalsiumionofor A 23 187 stimulerer lipoksygenasen og dermed forserer dannelsen av spasmogene leukotriener, kan resultatet av dette forsøk interpreteres dithen at forbindelsen som fremstilles ifølge oppfinnelsen er potente leukotrienhemmere.

Påvirkning av en umiddelbar antagonistisk virkning overfor leukotrienene lykkes endelig med en prøveanordning hvor det på den isolerte trachea av marsvin med leukotrien  $D_4$  (10 pg/ml) ble frembragt en langsom stigende og langvarig spasmus som på tross av hemmer eksempelvis med forbindelsene ifølge eksempel 3 i konsentrasjonsområdet på 3 til 6  $\mu\text{g/ml}$  rundt 50%.

I grundige psykofarmakologiske undersøkelser kunne det sikres at forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen ikke har noen sedativ bivirkning. Som uttrykk for en sentral sedasjon nedsetter for eksempel ketotifen spontanmotiliteten av mus etter oral administrering av bare 1 mg/kg allerede tydelig, mens forbindelsen ifølge formel I ikke påvirker denne parameter selv i høy dose inntil 50 mg/kg pr. os.

Pletysmografisk undersøkelse på våkne marsvin med eksperimentelt ved inhalasjon av 0,3 %-ig histamin-aerosol frembragt

166321

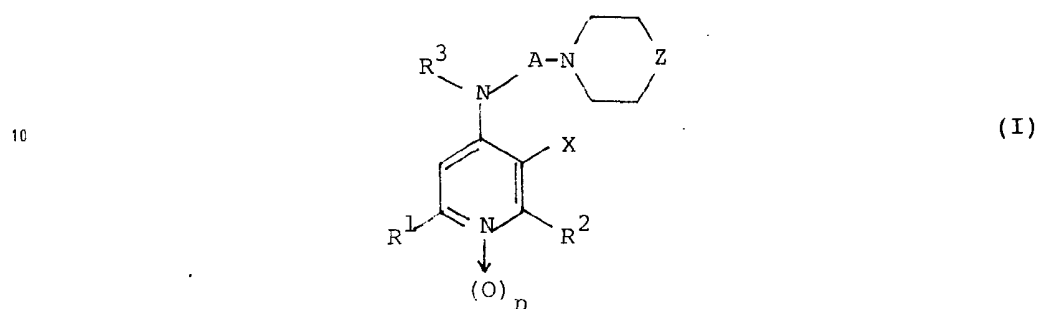
30

luftveisobstruksjon har vist at forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen meget hurtig utfolder sin hemmevirkning også etter oral applikasjon. Således oppnådde eksempelvis forbindelsene ifølge eksempel 3 med en ED<sub>50</sub> på bare 3,15 mg/kg p.o., hvis virkningsmaksimum allerede 30 minutter post applikasjonen, mens for eksempel for preparatet oksatomid ble de tilsvarende verdier funnet til 25 mg/kg p.o. og 90 minutter.

Endelig påvirker ikke forbindelsene ifølge eksempel 3 den normale vekstutvikling på rotter i et subkronisk 14-dagers forsøk, selv i høye orale doser. Derav fremgår at forbindelsen med formel I i motsetning til mange andre anti-histaminika ikke har noen appetittstimulerende virkning.

P a t e n t k r a v

5 Analogifremgangsmåte til fremstilling av en terapeutisk aktiv pyridinforbindelse med formel (I):



der

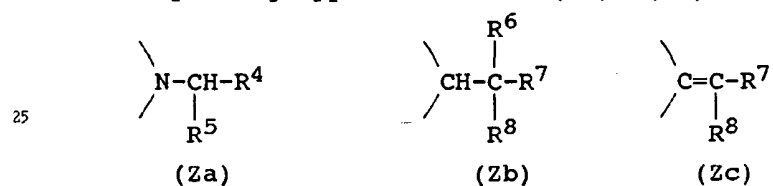
$R^1$  og  $R^2$  uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl,

$R^3$  betyr hydrogen eller  $C_{1-2}$ -alkyl, og

20 A betyr rettlinjet eller forgrenet  $C_{2-4}$ -alkylen,

n har verdi 0 eller 1,

Z betyr en gruppe med formel (Za), (Zb) eller (Zc)



idet

$R^4$  betyr hydrogen, og

30  $R^5$  betyr fenyl eller cinnamyl, eller

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  og  $R^8$  uavhengig av hverandre betyr pyridyl eller fenyl, idet fenyl eventuelt har en til to like eller forskjellige substituenten fra gruppen halogen, og  $C_{1-2}$ -alkoksy;

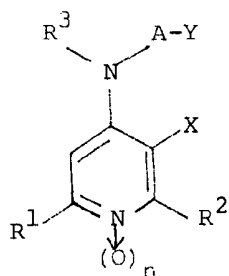
35  $R^6$  betyr hydrogen eller hydroksy, og

166321

32

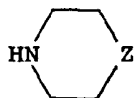
X betyr hydrogen, en cyan-, amino- eller nitrogruppe eller resten  $-CO-R^9$ , der  $R^9$  betyr hydroksy eller  $C_{1-4}$ -alkoksy, og farmasøytisk akseptable salter derav, karakterisert ved at

a) en forbindelse med formel (II):



(II)

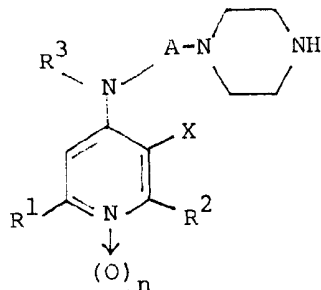
omsettes med et cyklisk amin med formel (III):



(III)

idet  $R^1$  til  $R^3$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $A$  og  $Z$  med  $R^4$  til  $R^8$  har den ovenfor nevnte betydning, og  $Y$  betyr en avspaltbar gruppe, spesielt halogen eller

b) en forbindelse med formel (IV):

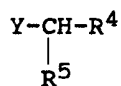


(IV)

omsettes med en forbindelse med formel (V):

166321

33

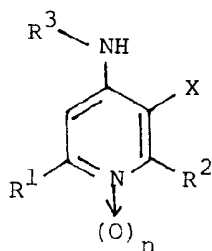


(V)

til en forbindelse med formel (I) med strukturelementet  
 5 (Za), idet  $\text{R}^1$  til  $\text{R}^5$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $A$  og  $Y$  har den ovenfor nevnte  
 betydning, eller

c) en forbindelse med formel (VI):

10



(VI)

15

omsettes med et cyklisk amin med formel (VII):

20



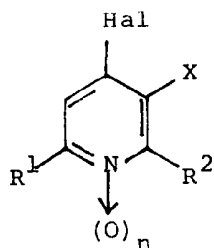
(VII)

idet  $\text{R}^1$  til  $\text{R}^3$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $A$  og  $Z$  med  $\text{R}^4$  til  $\text{R}^8$ , og  $Y$  har den  
 ovenfor nevnte betydning, eller

25

d) en forbindelse med formel (VIII):

30



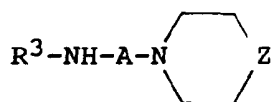
(VIII)

35

omsettes med et amin med formel (IX):

166321

34



(IX)

idet  $\text{R}^1$  til  $\text{R}^3$ , n, X, A og Z med  $\text{R}^4$  til  $\text{R}^8$  har den ovenfor  
 nevnte betydning, og Hal betyr et halogenatom og  
 det ifølge fremgangsmåtevariant a), b), c) eller d) oppnådde  
 produkt isoleres, idet om ønsket

i) i en forbindelse med formel (I), der X betyr amino-  
 gruppen, også kan fremstilles idet en ifølge a), b), c)  
 eller d) dannede 3-nitroforbindelser med formel (I)  
 reduseres, eller

ii) en forbindelse med formel (I), der X betyr karboksyl-  
 gruppen også kan fremstilles, idet en ifølge a), b), c)  
 eller d) oppnådd 3-karboksylsyreester med formel (I)  
 hydrolyseres, eller

iii) forbindelse med formel I med strukturtrekket (Zc), også  
 kan fremstilles idet en ifølge a), b), c) eller d)  
 oppnådd forbindelse med formel (I) med strukturelementet  
 (Zb), hvori  $\text{R}^6$  betyr hydroksy, dehydratiseres,  
 idet forbindelsene med formel (I) enten isoleres i fri form  
 eller de omdannes med egnede syrer, eller for det tilfellet  
 at X betyr en karboksylgruppe også med egnede baser i  
 farmasøytisk akseptable salter.