

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 853866 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 853866

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D213/70

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.10.1985

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 04.10.1985

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 06.04.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

05.10.1984 HU 3775/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt, Gyömrői ut 19/21 Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • **Ezer, Elemer**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 2 • **Harsanyi, Kalman**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 3 • **Vikar(Petho), Hajnalka**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 4 • **Matuz, Judit**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 5 • **Szporny, Laszlo**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 6 • **Cholnoky, Eszter**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 7 • **Kuthi, Csaba**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 8 • **Trischler, Ferenc**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 9 • **Hegedus, Bela**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 10 • **Kapolnas(Pap), Marta**, Hungary, UNKARI, (HU)
- 11 • **Kallay (Sohonyai), Anna**, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

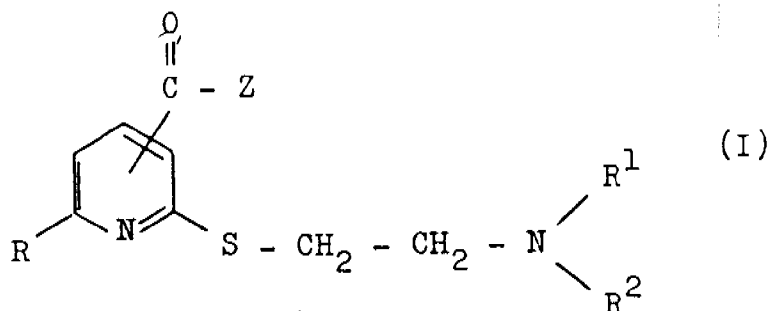
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

2-pyridiini-tioli-johdannaiset, menetelmäniiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät farmaseuttiset yhdisteet.

2-pyridin-tiol-derivat, förfarande för framställning av dessa samt farmaceutiska föreningar innehållande dess

2-PYRIDIINI-TIOLIJOHDANNAISET, MENETELMÄ NIITTEN VALMISTAMISEKSI JA NIITÄ SISÄLTÄVÄT FARMASEUTTISET SEOKSET

Keksintö kohdistuu uusiin 2-pyridiinitiolijohdannaisiin. Tarkemmin keksintö kohdistuu uusiin kaavan (I) mukaisiin 2-pyridiini-tiolijohdannaisiin ja sen happoadditiosuoloihin



jolloin

R on vety tai 1-4-hiilinen alkyyli,

Z on fenyyl, joka valinnaisesti voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla ja/tai 1-4-hiillisellä alkyyli-ryhmällä,

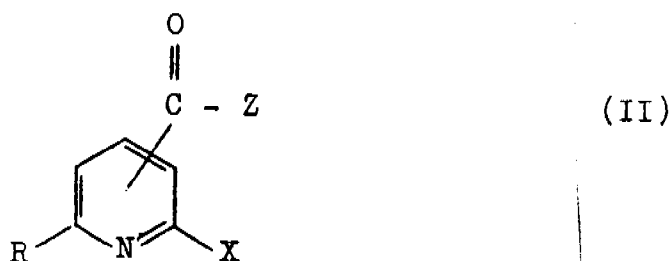
R¹ ja R² kumpikin itsenäisesti voi olla vety, 1-4-hiilinen alkyyl, alkyyli-fenyyl, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia tai ryhmä -C(=O)-R, jossa R:llä on edellä määritelty merkitys

ja $\text{-C}(=\text{O})\text{-Z}$ -substituentti on liittynyt pyridiinirenkaan 3- tai 4-asemaan,

kuitenkin sillä edellytyksellä, että jos R¹ ja R² ovat molemmat metyyliä ja Z on 4-kloorifenyyl, R on muu kuin vety,

Keksinnön toisen näkökannan mukaan saadaan aikaan menetelmä uusien yllä esitetyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja sen happoadditiosuolujen valmistamiseksi:

a) antamalla kaavan (II) mukaisten 2-halopyriidiinien

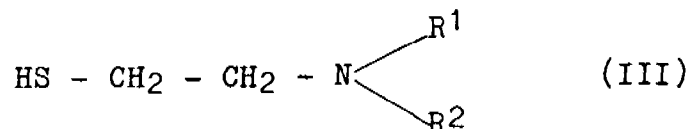


jolloin

R:llä ja Z:lla on edellä määritelty merkitys ja

X on halogeeni,

reagoida kaavan (III) mukaisen tiolihydriksen kanssa

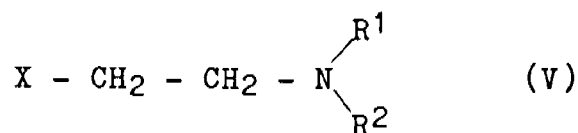


jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys, ja niitten happosuolojen kanssa;

b) antamalla kaavan (IV) mukaisten pyridiini-2-tioni-johdannaisten

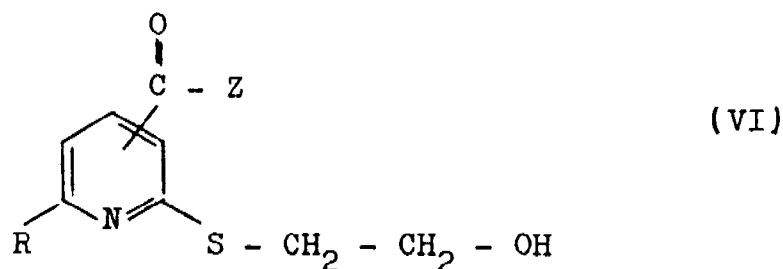


jossa R:llä ja Z:lla on yllä määritelty merkitys, reagoida kaavan (V) mukaisen 2-haloetyyliamiinijohdannaisen kanssa

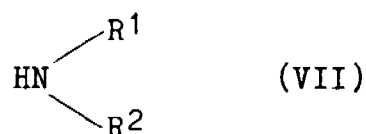


jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys ja X on halogeeni; tai sen happoadditiosuolan kanssa; tai

c) antamalla kaavan (VI) mukaisen 2-hydroksietyyliitio-pyridiinijohdannaisen tai sen happoadditiosuolan

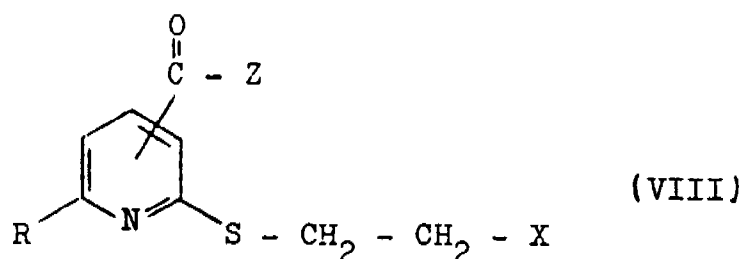


jossa R:llä ja Z:lla on edellä määritelty merkitys, reagoida kaavan (VII) mukaisen amiinin kanssa,



jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys; tai

d) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R¹ ja R² kumpinkin on vety, Z:llä ja R:llä on edellä määritelty merkitys, annetaan kaavan (VIII) mukaisten 2-haloetyylitio-pyridiini johdannaisten



jossa R:llä, Z:lla ja X:llä on edellä määritelty merkitys, reagoida ftalimidi-K:n kanssa ja eliminoidaanftaloyylisuoja-ryhmä sinänsä tunnetulla tavalla, ja

haluttaessa, kaavan (I) mukaisen yhdisteen, olipa se valmistettu millä tahansa edellä esitetyllä menetelmällä a), b), c) ja d) R¹ ja/tai R² muutetaan toiseksi ryhmäksi, jolloin R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys, vastaavasti, ja/tai

haluttaessa, muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste happoadditiosuolakseen tai vapautetaan se happoadditiosuolastaan.

Edellä esitetyissä määritelmissä termillä "alkyyli" sellaisenaan tai osana toista ryhmää, tarkoitetaan suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-ryhmää, esimerkiksi metyyliä, etyyliä,

n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, isobutyylä, sec-butyylä, tert-butyylä. R^1 :llä ja R^2 :lla alkyylifenyyli-ryhmässä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, tarkoitetaan edullisesti bentsyyliä.

Z:n määritelmässä fenyyli-ryhmä on edullisesti substituoimaton tai siinä on kaksi substituenttia. Erityisen edullisessa tapauksessa fenyylin substituentit ovat kloori ja metyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, erityisesti niillä on arvokasta gastrocytoprotektiivista aktiivisuutta. Vielä erään keksinnön mukaisen piirteen mukaan keksinnön avulla saadaan aikaan farmaseuttisia seoksia, joissa on aktiivisena aineena ainakin yksi kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävissä oleva happoadditiosuola, sekoitettuna farmaseuttisen kantaja-aineen ja/tai täyteaineen kanssa.

Rakenteellisesti vastaavantyyppisiä yhdisteitä on esitetty japanilaisessa patenttijulkaisussa no 55-2920, jonka julkaisunumero on 56-100765, jossa on esitetty äärimäisen laaja kemiallinen kaava (I), jonka sisään sovittuvat myös eräät kyseessä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet. Japanilaisessa hakemuksessa on esitetty vain yksi esimerkki (esimerkki 2), joka kuvaa sellaisen yhdisteen valmistusta, jossa aminoetyylisivuketju on liittynyt pyridiinirenkaaseen tioryhmän välityksellä: 2-(2-dimetyyliamino-etyylitio)-3-(4-klorobentsoyylipyridiini. Kaikki muut spesifioidut yhdisteet ovat alkyyli- ja dialkyyliaminoalkoksi- tai (suhteellisen pieni määrä) N' , N' -dialkyyliamino-N-alkyyliamino-pyridiini johdannaisia. Edelleen viitejulkaisuissa esitetyistä yhdisteistä on mainittu, että niillä on anti-apomorfiinista, lihaksia rentouttavaa, rauhoittavaa ja aivoverenkiertoa lisäävää aktiivisuutta, ilman että olisi annettu numeerisia farmakologisia tietoja. Ei myöskään ole esitetty pienintäkään viitettä, että näillä yhdisteillä olisi haavautumista vastustavaa, erityisesti mahasoluja suojaavaa (gastrocytoprotektiivista) aktiiviteettia.

Pyridiiniyhdisteistä tiettyjä pyridyylietikkahappotioamideja on toistaiseksi raportoitu käytettävän hyödyksi mahasuolihaavautumissa. Erityisesti tikinamidi.HCl:lla (Wy-24081) on vatsahappojen erityistä inhiboivaa aktiivisuutta, anti-gastriineiksi tiedetään ennestään α -phenyyli-2-pyridiini-etaani-tioamidi (Sc-15395) ja α -metoksi-N-metyyli-2-pyridiinietaanitioamidi (SKF-59377).Äskettäin ilmestyneessä julkaisussa (J. Med. Chem. 26, 538/1983/) on kuvattu 2-pyridyyli-ureajohdannaisten vatsahapon erityistä inhiboivaa aktiivisuutta. Kaikki nämä yhdisteet eroavat rakenteellisesti oleellisesti keksinnön mukaisista uusista yhdisteistä.

Lisäksi traditionaalisia anti-happo valmisteet, niin kutsutut sytoprotektiivit ovat äskettäin saaneet maailmanlaatuista mielenkiintoa. Termin "sytoprotektio" on määritellyt A. Robert (Gastroentrology, 77: 761-767 /1979/) prostaglandiiniin yhteydessä, mutta sytoprotektion mekanismia ei toistaiseksi ole täysin selvitetty. Robertsin mukaan sytoprotektiivisessä efektissä prostaglandiineilla olisi johtava osa, kun taas viime aikoina on osoitettu, että myös niin kutsutuilla sulfydryyleillä on tärkeä rooli (Szabó et al.: Science, 214, 208-2 /1981/).

Olemme yllättäen havainneet, että kaavan (I) mukaiset uudet 2-pyridiinitiolijohdannaiset, joilla ei ole mitään rakenteellista tekemistä prostaglandiinien kanssa, ovat erittäin potentiaalisia käsiteltäessä kokeellisesti aiheutettua haavauhmaa. Alhaisilla annostuksilla niillä näyttää olevan sytoprotektiivista aktiivisuutta, samoin 100-500 kertaa korkeammilla pitoisuuksilla vatsahapon erityis näyttää yhtä hyvin alanevan.

Uusein yhdisteiden farmakologista aktiivisuutta on tutkittu seuraavilla menetelmillä:

Happoa sisältävän etanolin avulla aiheutettu gastrinen necroosi (sytoprotektiivinen aktiivisuus)

RG-Wistar naarasrottia, joista kunkin paino oli noin 120-150 g pidettiin paastolla 24 tuntia. Vettä annettiin mielin mää-

rin. Tutkittavia yhdisteitä annosteltiin suun kautta, ja 30 minuuttia ennen suun kautta tapahtuvaa annostelua annettiin 0,5 ml/100 g ruumiin painoa kohti seosta, jossa oli 1 ml väkevää suolahappoa ja 50 ml absoluuttista alkoholia. Tuntia myöhemmin eläimet tapettiin eetterin yliannostuksella. Vatsalaukut poistettiin ja avattiin leikkaamalla pitkin isokaarretta. Puhdistuksen jälkeen vatsalaukkujen märkäpaino määritettiin ja laskettiin saatujen märkäpainojen ja käsittelemättömien vatsalaukkujen märkäpainon välinen ero mahan turvotuksen määrittämiseksi. Sen jälkeen vatsalaukut kuivattiin ja vatsan vahingot määritettiin visuaalisesti. Vaurioiden pituus mitattiin millimetreissä (Derelanko ja Long, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 166, 394 /1981/), ja saatiin keskimääräinen vaurio vatsalaukkaa kohti. Sytoprotektioaste ilmaistiin prosentteina kontrollin suhteen.

Tulosten tilastollinen arviointi suoritettiin oppilastyönä.

Edellä mainittujen testien tulokset ja erityisesti keksinnön mukaisten edullisten yhdisteiden ("A") tulokset on esitetty taulukossa 1, taulukossa 2 on puolestaan esitetty tiettyjen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ED₅₀-arvot:

Testattavat yhdisteet:

- A = 2-[(2-aminoetyyli) tio-]-3-bentsoyyli-pyridiini.HCl
 B = 3-bentsoyyli-2- { [2-(N,N-diasetyyliamino)-etyyli]-tio }-pyridiini
 C = 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(p-klorobentsoyyli)-pyridiini.HCl
 D = 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(2,5-dimetyyllibentsoyyli)-pyridiini.HCl
 E = 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-4-bentsoyyli-6-propyyli-pyridiini.2 HCl

Taulukko 1

Happoa sisältävän etanolin aiheuttama vatsan kuolio						
Esi-	N	Annostus	Turvotus	Inhibi-	vuoto-	Inhi-
käsitte-		(mg/kg)	(mg)	tio	vaurio	bitio
ly		p.o.		(%)	(mm)	(%)
happoasisäl-						
tävä eta-						
nolikont-						
rolli	25	-	379±43	-	85±15	---
A	8	0,05	307±42	19	48±19	45
A	10	0,1	209±51	45 ^x	38±18	56 ^x
A	12	1,0	72±28	82 ^{xx}	5±1,5	96 ^{xx}
A	12	10,0	22±12	95 ^{xx}	6±3	94 ^{xx}
simetidiini	8	25	441±82	-	82±21	2
simetidiini	8	100	301±42	21	42±13	46

$x_p < 0,05$ suhteessa kontrolliryhmään, jota on käsitelty
 $xx_p < 0,01$ happoasisältävällä etanolilla.

Taulukko 2

ED ₅₀ -arvo tietyille yhdisteille happoa sisältävässä etanolissa		
Testi	vatsan turvotuk-	verenvuotovaurion
yhdiste	sen inhibitio	inhibitio
	ED ₅₀ (mg/kg p.o.)	ED ₅₀ (mg/kg p.o.)
A	0,2	0,1
B	1,0	2,0
C	10,0	15,0
D	10,0	10,0
E	20,0	25,0

Vatsahapon erityksen inhibition aktiivisuus Shay-rotilla
 (Gastroenterology, 5, 43-46 /1945/)

Naaraspuolisia H-Wistar-rottia, joista kunkin paino oli noin 120-150 g pidettiin paastolla 24 tuntia. Vettä annettiin mielin määrin. Eläinten mahaportti sidottiin kevyen eetteri-narkoosin vaikutuksen alaisena. Testattavat lääkeaineet annosteltiin operaation aikana, osittain oraalisesti osittain intraperitoneaalisesti. Neljä tuntia käsittelyn jälkeen eläimet tapettiin eetterin yliannostuksella. Vatsalaukku poistettiin ja leikattiin pitkin isokaarretta. Tilavuus ja pH määritettiin ja kussakin tapauksessa määritettiin HCl-tuotanto titraamalla.

Saadut tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Shay-rottien vatsahapon erityksen inhibition aktiivisuus
(oraalinen ja intraperitoneaalinen käsittely)

Käsittely	N	Annostus (mg/kg)	HCl:n erityys/4h $\mu\text{mol}/100\text{g}$ ruumiin paino	HCl:n erityksen inhibitio (%)
Kontrolli	10	-	564 $\pm$ 42	-
A	5	5 p.o.	357 $\pm$ 35	37
A	15	10 p.o.	350 $\pm$ 38	38
A	15	20 p.o.	372 $\pm$ 40	34
A	5	40 p.o.	124 $\pm$ 27	70 ^x
A	5	6 i.p.	505 $\pm$ 29	11
A	10	12 i.p.	200 $\pm$ 30	65 ^x
A	5	25 i.p.	0	100

$x_p < 0,01$ suhteessa kontrolliryhmään ED₅₀: 50 mg/kg.

Indometasiini-indusoitu antraalinen ja intestinaalinen haavauma

Naaraspuolisia RG-Wistar-rottia, joista kunkin paino oli

120-150 g, pidettiin paastolla 24 tuntia. Vettä annettiin mielinmäärin. Eläimille annettiin sen jälkeen ruokaa tunnin ajan, ja 30 minuutin testiyhdisteen annostelun jälkeen annosteltiin oraalisesti n 15 mg/kg indometasiinia. 24 tuntia indometasiinikäsittelyn jälkeen eläimet tapettiin eetterin yliannostuksella. Vatsalaukku jo koko mahaportti poistettiin ja vatsalaukku avattiin pitkin pääkaarretta ja koko haavainen alue (haavautumisindeksi, mm²) määritettiin.

Mahaportin haavautuman kehittymisen arvioimiseksi käytettiin niin kutsuttua Ezerin ja Szpornyn inflaatiotekniikkaa (J. Pharm. Pharmacol. 27, 866 /1975/). Mahaportin seinämän vetolujuus ilmaistuna mmHg:nä heikkenee yhdensuuntaisesti haavautuman kasvun edistymisen kanssa. Tilastollinen käsittely suoritettiin opiskelija työnä. Saadut tulokset on esitetty taulukossa 4, sivulla 10.

Taulukko 4

Käsittely	N	Annostus (mg/kg	Intestinaali haavauma	Antraali haavauma	
			24 tuntia indometasiini- käsittelyn jälkeen (mmHg)	Haavauma- indeksi (mm ² / vatsa)	Rotat, joilla ei ollut haa- vaumaa
Indometasiini- kontrolli	50	15 + kantaja	147±11	14,8	15
Indometasiini+A	15	15 + 5	162±14	18,9	3
Indometasiini+A	20	15 + 25	198±9 ^x	4,0 ^x	12 ^x
Indometasiini+ pirentsymini	20	15 + 25	152±18	12,0	5
Indometasiini+ simettidiini	10	15 + 50	161±8	14,7	2

$x_p < 0,01$ suhteessa indometasiinilla käsiteltyyn kontrolliin
t.s.: vetolujuus

Aspiriini-indusoitu vatsan haavauman inhibitio

Naaraspuolisia H.Wistar rottia, joista kunkin paino oli 120-150 g pidettiin paastolla 24 tuntia. Vettä annettiin mielinmäärin. Vatsahaava aiheutettiin annostelemalla oraalisesti aspiriinia annoksena, jonka suuruus oli 100 mg/kg (Tween 80 suspensiona) Testattava lääke annettiin samanaikaisesti aspiriinin kanssa, oraalisesti. Eläimet tapettiin eetterin yliannostuksella, 4 tuntia käsittelyn jälkeen. Vatsalaukut poistettiin ja leikattiin pitkin isokaarretta. Rauhas-ten pinnalla havaittiin puna-ruskeaa syöpymää. Arvioitaessa testituloksia, määritettiin haavojen lukumäärä ja suhde kontrollieläimiin nähden vatsalaukkua kohti (haavauman inhibitio). Tulokset on esitetty Taulukossa 5.

Taulukko 5

Vatsan aspiriini-indusoidun haavauman inhibitio

käsittely	N	Annos (mg/kg per o.)	Haava/vatsa	Inhibitio (%)
Asp.kontr.	30	100+kant.	15,0 + 3,1	-
Asperiini+A	20	100+1	9,4 + 4,1	38
Asperiini+A	10	100+2	8,0 + 3,0	47 ^x
Asperiini+A	10	100+10	3,7 + 4,5	76 ^x

^xED₅₀ 2,1 mg/kg

Saaduista koetuloksista voidaan vetää se johtopäätös, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on gastrocytoprotektiivisia ominaisuuksia. Esimerkiksi yhdisteelle A vatsahapon erityksen inhibition aktiivisuuden havaittiin olevan vain noin 500-kertaa korkeampi annos, näin ollen yhdisteellä oli selektiivistä gastrocytoprotektiivista aktiivisuutta. Tämä aktiivisuus ei eliminoidu indometasiini esikäsittelyllä, näin ollen prosessi on riippumaton prostaglandiineista.

Kuten edellä on esitetty kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R:llä, Z:lla, R¹:lla ja R²:lla on edellä esitetty merkitys, voidaan valmistaa prosesseilla a) - c).

Prosessin a) mukaisesti kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan liuottimessa, edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Liuottimena käytetään edullisesti alempia alkoholeja, joissa on 1-4 hiiliatomia, vettä tai niitten seosta voidaan myös käyttää. Happoasitovana aineena käytetään edullisesti alkalimetallihydroksideja, karbonaatteja, alkoholaatteja tai orgaanisia emäksiä, kuten trietyyliamiinia tai kvartäärisiä ammoniumyhdisteitä. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajoissa rajoissa, riippuen käyteystä liuottimesta ja mahdollisista sivureaktioista. On kuitenkin edullista suorittaa reaktio lämpötilojen 25⁰ - 80⁰C välillä, jotta saataisiin hyväksyttävä reaktionopeus. Liuottimen sopivalla valinnalla voidaan varmistaa se, että reaktion päättymisen jälkeen epäorgaaniset suolat voidaan suodattaa pois. Reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen kiteinen tuote voidaan puhdistaa uudelleenkiteytyksellä ja tuotteet, joita ei voida kiteyttää emäksisessä muodossa voidaan eristää vesiliuoksestaan uuttamalla veteensekoittumattomalla, orgaanisella liuottimella, kuten klooratuilla hiilivedyillä, eetterillä tai etyyliasetaatilla ja haihduttamalla orgaaninen faasi. Haluttaessa voidaan tuote edelleen puhdistaa vakuumitislauksen avulla. Tuotteet, joiden kiteytyvyysominaisuudet emäksisessä muodossa ovat huonot voidaan muuttaa vastaavaksi, helposti kiteytyväksi happoadditiosuolaksi, edullisesti hydrokloridiksi.

Keksinnön mukainen menetelmä a) voidaan suorittaa myös happamassa väliaineessa. Tässä tapauksessa lähtöaineitten annetaan reagoida edullisesti väkevässä suolahapon vesiliuoksessa, reaktion kiehumispisteessä.

Menetelmässä b) reaktio suoritetaan oleellisesti siten, kuin on esitetty menetelmä a) ensimmäisessä vaihtoehdossa, emäksen läsnäollessa.

Menetelmässä c) käytetään kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisiä johdannaisia, edullisesti niitten halogeenijohdannaisia. Kaavan (VI) mukaisten reaktiokykyisten johdannaisten tai niitten happoadditiosuolojen annetaan reagoida kaavan (VII) mukaisen amiinin kanssa, jota käytetään ylimäärin, orgaanisessa liuottimessa, valinnaisesti paineen alaisena. Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä käytetään edullisesti 2-5 moolia ylimäärin, ja reaktiolämpötila on tavallisesti 50-150°C:een välillä. Liuottimena voidaan edullisesti käyttää alkoholeja, kloorattuja orgaanisia liuottimia tai happoamidityyppejä liuottimia, esimerkiksi dimetyyliformamidia.

Menetelmä d), jolla voidaan valmistaa primäärisiä amineja (jolloin sekä R^1 että R^2 ovat molemmat vetyjä), suoritetaan Gabrielin synteessin reaktio-olosuhteissa, inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti dimetyyliformamidissa, edullisesti hiukan kohotetussa lämpötilassa. Ftaloyylisuojarahma eliminoidaan edullisesti hydrolyysin avulla emäksen läsnäollessa, emäksenä voidaan edullisesti käyttää hyrdatsiinia tai metyyliamiinia.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä tunnetaan ennestään (ks. Eurooppa patentti nro 8010027,2, jonka julkaisunumero on 0032516) tai ne voidaan valmistaa helposti tunnetuilla kemiallisilla reaktioilla (Org. Synth. Coll. Vol. 4, 88 /1963/; Wolfenstein and Hartwich, Ber. 48, 2043 /1915/).

Menetelmässä a) käytettävät kaavan (III) mukaiset yhdisteet samoin kuin menetelmässä b) käytettävät kaavan (V) mukaiset yhdisteet ja menetelmässä c) käytettävät kaavan (VII) mukaiset yhdisteet (jolloin siis substituentteilla on edellä esitetty merkitys) samoin kuin ftalimidi-K tunnetaan ennestään, ovat ostettavissa tai helposti valmistettavissa, ennestään tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä tunnetaan osittain, osa niistä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ja niitten reaktiokykyisiä johdannaisia, esimerkiksi kaavan (VIII) mukaisia halogeeniyhdisteitä, voidaan valmistaa samanaikaisesti tämän hakemuksen kanssa jätetyssä unkarilaisessa hakemuksessamme nro 3777/84 (suomalainen hakemus nro 853 868) esitetyillä menetelmillä. Kloridit voidaan esimerkiksi valmistaa 3-bentsoyyli-2-(2-hydroksietyyli)tiopyridiinistä kloorausaineilla, jotka voivat korvata hydroksyyli-ryhmän, esimerkiksi tionyylikloridilla. Reaktio voidaan suorittaa alkamalla hydroksietyyliyhdisteen happoadditiosuolasta, orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, bentseenissä, asetonitriilissä; tai dipolaarissa aproottisessa liuottimessa. Edelleen reaktiokykyisiä estereitä voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena sulfonihappoklorideja, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappoklorideja tai metaanisulfonihappoklorideja, tai ne voidaan muuttaa happoadditiosuoloikseen, esimerkiksi, hydroklorideiksi.

Kuten jo edellä on esitetty kaavan (I) mukaisissa uusissa yhdisteissä, R_1 ja R_2 voidaan muuttaa toiseksi, R^1 ja R^2 :n edellä määritellyksi ryhmäksi, vastaavasti.

Esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 ja R^2 ovat molemmat vetyjä, voidaan muuttaa sellaisiksi vastaaviksi yhdisteiksi, jossa R^1 ja R^2 edustavat ryhmää $-C(=O)-R$ (R :llä on edellä esitetty merkitys) asyloimalla.

Asyyliyhdisteistä (R^1 ja/tai R^2 ovat $\begin{array}{c} R-C- \\ || \\ O \end{array}$ -ryhmä), jossa

R :llä on edellä määriteltä merkitys, voidaan asyyli-ryhmä vuorostaan eliminoida hydrolyysin avulla, tunnetulla tavalla, jolloin tuotteeksi saadaan vastaavia primäärisiä amiineja.

Pelkistävän kondensaation avulla voidaan kaavan (I) mukaisista primäärisistä amiineista, jolloin R^1 ja R^2 on kumpikin vety, aldehydeista ja ketoneista valmistaa sekundäärisiä tai toisella askelella, lisäämällä edelleen reaktanttia, tertiäärisiä amiineja (R^1 ja/tai R^2 on C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkyyli-fenyyliryhmä). Esimerkiksi kondensoimalla kaavan (IX) mukaista aldehydiä tai ketonia



kaavan (I) mukaisen primäärisen amiinin kanssa, pelkistävän yhdisteen läsnäollessa saadaan sekundääristä tai tertiääristä amiinia, jossa on vastaava R^1 tai R^2 ryhmä. Pelkistävänä aineena käytetään edullisesti muurahaishappoa tai sen johdannaista esimerkiksi natriumborohydridiä. Tämä menetelmä on erityisen sopiva, kun valmistetaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 ja/tai R^2 edustavat C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkyyli-fenyyli-ryhmää, edullisesti metyyli- tai bentsyyli-ryhmää.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa happoadditiosuoloikseen sopivalla hapolla. Tähän tarkoitukseen ovat sopivia farmaseuttisesti hyväksyttävät hapot.

Suolan muodostus voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alifaattisessa C_{1-6} -alkoholissa siten, että kaavan (I) mukainen yhdiste liuotetaan liuottimeen ja valittua happoa tai sen samaan liuottimeen tehtyä liuosta lisätään ensimmäiseen liuokseen, kunnes se tulee hiukan happameksi. Sen jälkeen happoliuos erotetaan ja voidaan poistaa reaktioseoksesta ja esimerkiksi saostamalla.

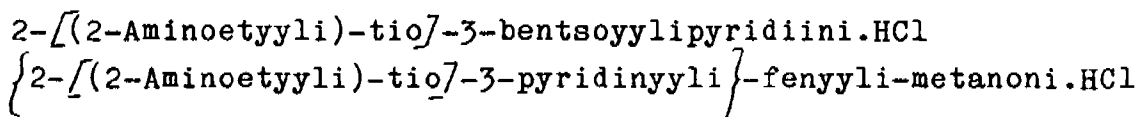
Kaavan (I) mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan formuloida terapeuttisiin tarkoituksiin sopiviksi. Siksi tämä keksintö kohdistuu myös farmaseuttisiin seoksiin, joissa aktiivisena aineksena on vähintään yksi kaavan (I) mukainen yhdiste, yhdessä farmaseuttisen kantaja-aineen ja/tai täyteaineen kanssa. Kantaja-aineina voidaan käyttää tavanomaisia tällaisiin tarkoituksiin ja parenteraalisesti ja enteraalisesti annosteltavia aineita, samoin muita lisäaineita voidaan käyttää. Kantaja-aineena voidaan käyttää kiinteitä tai nestemäisiä yhdisteitä esimerkiksi, vettä, gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, pektiiniä, magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, kasvisölyjä, kuten pähkinäöljyä, oliiviöljyä jne.

Nämä yhdisteet voidaan formuloida tavanomaisiksi farmaseuttisiksi formulaateiksi, esim. kiinteässä (pallomaiset ja kulkikkaat pillerit, rakeet, kapselit, kuten kovat gelatiinikapselit) tai nestemäisessä muodossa injektoitava öljymäinen tai vesiliuos tai suspensio. Kiinteän kantaja-aineen määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta edullisesti se on 25 mg ja 1 g:n välillä. Seokset sisältävät myös valinnaisesti tavanomaisia farmaseuttisia lisäaineita, kuten säilöntäaineita, kostutusaineita, suoloja osmoottisen paineen sovittamiseksi, puskureita, makuun ja tuoksuun vaikuttavia aineita. Farmaseuttiset seokset voidaan valmistaa tavanomaisesti käytettävillä tavoilla käsittäen suodatuksen, sekoituksen granuloinnin ja puristuksen. Saadut formulaatit voidaan sitten altistaa tavanomaiselle käsittelylle, kuten steriloinnille.

Keksintöä selitetään seuraavassa yksityiskohtaisemmin seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Chemical Abstractin nimistön mukaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet luokitellaan metanoneiksi tai happoamideiksi, riippuen karakteristisesta funktionaalisesta ryhmästä. Esimerkeissä yhdisteitä nimitetään mukavuussyistä substituoiduiksi pyridiineiksi (siitä syystä, että kaikissa yhdisteissä on pyridiinirengas), mutta myös Chemical Abstractin nimistön mukainen nimi annetaan.

Esimerkki 1



a) Kuumaan liuoksen, jossa oli 10,88 g (0,05 moolia) 3-bentsoyyl-2-kloropyridiiniä ja 8,51 g (0,075 moolia) sisteamiini.HCl:ää 100,0 cm³:ssä etanolia, lisättiin tiipoittain liuosta, jossa oli 9,88 g (0,15 moolia) 85%:sta kaliumhydroksidia 50,0 cm³:ssa etanolia, 30 minuutin kuluessa. Seosta kuumentettiin edelleen 30 minuuttia, epäorgaaninen suola suodatettiin ja liuos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen,

uutettiin 1,2-dikloorietaanilla pH:n ollessa 4 ja lisäksi pH:n ollessa 11 ja saatu uute pestiin ja vedellä haihdutettiin. Öljymäinen haihdutusjäännös muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi hydrokloridi-etanoliliuoksella ja saatu suola uudelleenkiteytettiin etanolista. Saatiin 9,90 g (67,2%) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyylipyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste on 190-192°C.

b) Suoritettiin reaktio 3-bentsoyylipyridiinin ja kysteamiini.HCl:n välillä väkevässä suolahapon vesiliuoksessa. Saatiin taas 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyylipyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 190-191°C.

c) 1,60g (0,04 moolia) natriumhydroksidia liuotettiin 25,0 cm³:iin vettä. Liuokseen lisättiin sitten 4,31 g (0,02 moolia) 3-bentsoyylipyridiini-2-tionia ja 2,32 g (0,02 moolia) 2-kloorietyyliamiini.HCl:ää ja reaktioseoksen annettiin kiehua 40 minuutin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen seosta uutettiin 1,2-dikloorietaanilla ensin pH 4:ssä ja sitten pH 11:ssä, minkä jälkeen jälkimmäinen dikloorietaanifaasi uutettiin suolahapon vesiliuoksella. Vesifaasi haihdutettiin ja kiteinen raakatuote uudelleenkiteytettiin etanolista. Saatu 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyylipyridiini.HCl sulii 190-191°C:ssa.

Analyysi C₁₄H₁₄N₂OS.HCl:lle (294,80)

Laskettu: C 57,04 %, H 5,13 %, Cl 12,02 %, N 9,5 %, S 10,88 %;

Saatu: C 56,94 %, H 5,22 %, Cl 11,57 %, N 9,67 %, S 10,72 %,

IR-spektri (KBr)	1648 cm ⁻¹	>C=O	
	1284 cm ⁻¹	-SCH ₂ -	
	1598, 788, 701 cm ⁻¹	-Ar	
	3200-2300 cm ⁻¹	-NH ⁺	
NMR-spektri (DMSO d ₆)	3,13 ppm	m	-S-CH ₂ -
	3,37 ppm	m	-N-CH ₂ -
	7,1 ppm	2xd	pyridiini 4,5-H
	7,2 - 7,7 ppm	m	fenyylirengas
	8,1 ppm		b ⁺ NH x)
	8,4 ppm	2xd	pyridiini 6-H

--

x)

b⁺ tarkoittaa leveää piikkiä

Esimerkki 2

3-Bentsoyyli-2- $\left\{ \left[2-(N,N\text{-diasetyyliamino})\text{-etyyli}\right]\text{-tio} \right\}$ pyridiini

N-Asetyyli-N- $\left\{ 2\left[(3\text{-bentsoyyli-2-pyridinyyli})\text{-tio}\right]\text{-etyyli} \right\}$ -asetamidi

16,54 g (0,056 moolia) 2- $\left[(aminoetyyli)\text{-tio}\right]$ -3-bentsoyyli-pyridiini.HCl:ää liuotettiin veteen. Liuos muutettiin alkaliseksi, emäs uutettiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin 50 cm³ (54,1 g, 0,53 moolia) etikkahappoa ja reaktioseoksen annettiin kiehua noin 30 minuuttia. Anhydridiylimäärä hajotettiin 50 cm³:llä vettä ja liuos haihdutettiin. Kiteinen jäännös trituroitiin eetterillä, suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin etanolista. Saatu 3-bentsoyyli-2- $\left\{ \left[2-(N,N\text{-diasetyyliamino})\text{-etyyli}\right]\text{-tio} \right\}$ pyridiini sulaa 104-105°C:ssa.

Analyysi C₁₈H₁₈O₃NS:lle (342,41):

Laskettu: C 63,14 %, H 5,30 %, N 8,18 %, S 9,36 %;

Saatu: C 63,21 %, H 5,56 %, N 8,16 %, S 9,21 %.

IR-spektri (KBr): 1704, 1692 cm⁻¹ $\geq$ C=O amidi
 1642 cm⁻¹ $\geq$ C=O ketoni
 1598, 787, 753, 708 cm⁻¹ -Ar

NMR-spektri (CDCl₃):

2,5 ppm	s	-Ac-CH ₃
3,4 ppm	m	-S-CH ₂ -
4,0 ppm	m	-N-CH ₂ -
7,2 ppm	2xd	pyridiini 4,5-H
7,6 ppm	m	fenyylirengas
8,7 ppm	m	pyridiini 6-H

Esimerkki 3

2- $\left[(Aminoetyyli)\text{-tio}\right]$ -3-(p-klorobentsoyyli)-pyridiini.HCl
 2- $\left\{ \left[(Aminoetyyli)\text{-tio}\right]\text{-3-pyridinyyli} \right\}$ -4-klorofenyylimetanoni.HCl

Liuokseen, jossa oli 16,2 g (0,05 moolia) 2-kloro-3-(p-kloro-

bentsoyyli)-pyridiiniä ja 8,52 g (0,075 moolia) kysteamiini.HCl:ää 30 cm³:ssä etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 9,9 g (0,15 moolia) 85 %:sta kaliumhydroksidia 35 cm³:ssä etanolia, tipoittain huoneen lämpötilassa 30 minuutin kuluessa. Suspensiota sekoitettiin 23 tuntia ja sitten se neutraloitiin väkevällä suolahapon vesiliuoksella. Epäorgaaninen suola suodatettiin pois ja etanoliliuos haihdutettiin.

Kiinteä jäännös liuotettiin veteen, alkaloitiin kunnes sen pH oli 10 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifaasi haihdutettiin ja öljymäinen jäännös muutettiin hydrokloridiksi suolahappoisella isopropanoliliuoksella ja suodatettiin, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin nitrometaanista. Saatiin 2-[(2-aminoettyli)-tio]-3-(p-klorobentsoyyli)-pyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 171-173°C.

Analyysi C₁₄H₁₃Cl N₂O.S.HCl:lle (329,24):

Laskettu: C 51,07 %, H 4,29 %, N 8,51 %, S 9,74 %;

Saatu: C 50,94 %, H 4,17 %, N 8,70 %, S 9,46 %.

IR-spektri (KBR): 3250-2300 cm⁻¹ -NH⁺

1655 cm⁻¹ >C=O

1088 cm⁻¹ -Ar-Cl

1590, 842, 815, 765 cm⁻¹ -Ar

NMR-spektri (CDCl₃+DMSO d₆)

3,4 ppm m -S-CH₂- ja -N-CH₂-

7,5 ppm m pyridiini 4,5-H ja
fenyylirengas

8,7 ppm 2xd pyridiini 6-H

Esimerkki 4

2-[(2-Aminoettyli)-tio]-3-(2,5-dimetyylibentsoyyli)-pyridiini.HCl

{2-[(2-Aminoettyli)-tio]-3-pyridinyyli}-2,5-dimetyyli-fenyyli-metanoni.HCl

Kuumaan liuokseen, jossa oli 24,6 g (0,1 moolia) 3-(2,5-dimetyylibentsoyyli)-2-kloro-pyridiiniä ja 17,04 g (0,15 moolia)

kysteamiini.HCl:ää 200 cm³:ssä etanolia lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 19,3 g (0,3 moolia) 85 %:sta kaliumhydroksidin vesiliuosta 100 cm³:ssä etanolia, tipoittain 30 minuutin kuluessa. Seoksen annettiin kiehua vielä 20 minuutin ajan ja se laimennettiin 450 m cm³:llä vettä. Liuoksen pH sovitettiin 2:ksi ja sitä uutettiin di-isopropyylieetterillä. Sen jälkeen pH sovitettiin 11:ksi ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifaasi haihdutettiin, öljymäisestä jäännöksestä

valmistettiin suola suolahappoisen isopropapanolin avulla, suola suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista. Saatiin 16,07 g (44,7 %) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(2,5-dimetyylibentsoyyli)-pyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 208-210 °C.

Analyysi C₁₆H₁₈N₂OS.HCl:lle (322,85):

Laskettu: C 59,53 %, H 5,93 %, N 8,68 %, S 9,93 %;

Saatu: C 59,70 %, H 6,10 %, N 8,74 %, S 9,77 %.

IR-Spektri (KBr):	1660	cm ⁻¹	>C=O
	3250 - 2400	cm ⁻¹	-NH ⁺
	1580, 810, 770	cm ⁻¹	-Ar
NMR-spektri (CDCl ₃):	2,3 ppm	s	-Ar-CH ₃
	3,6 ppm	s	-S-CH ₂ - ja
			-N-CH ₂ -
	7,3 ppm	m	pyridiini 4,5-H
			ja fenyyl
			3,4,6-H
	7,8 ppm	2xd	pyridiini 6-H
	8,9 ppm	xb	>N ⁺ H ₃

Esimerkki 5

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-4-bentsoyyli-6-propyyli-pyridiini.2HCl

{2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-6-propy-4-pyridinyyli}-fenyyli-metanoni.2HCl

Kuumaan liuokseen, jossa oli 23,37 g (0,09 moolia) 4-bentso-

yyli-2-kloro-6-propyyli-pyridiiniä ja 20,43 g (0,18 moolia) kysteamiini.HCl:ää 60 cm³:ssä etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 22,4 g (0,34 moolia) 85 %:sta kaliumhydroksidia 90 cm³:ssä etanolia. Saatua suspensiota kuumennettiin 4,5 tuntia ja sitten se laimennettiin 500 cm³:llä vettä. Liuos tehtiin happamaksi väkevän suolahapon avulla, kunnes liuoksen pH oli 1, liuosta uutettiin di-isopropyylieetterillä, vesifaasin pH sovitettiin 10:ksi ja vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifaasi haihdutettiin ja jäännös öljymäinen emäs muutettiin vastaavaksi hydroklorodiksi suolahapon etyyliasetaattiliuoksella ja suola uudelleenkiteytettiin n-butanolista.

Saatiin 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-4-bentsoyyli-6-propyyli-pyridiini.2HCl:ää, jonka sulamispiste oli 185°C.

Analyysi C₁₇H₂₀N₂O₈.2HCl:lle (373,33):

Laskettu: C 54,69 %, H 5,94 %, N 7,50 %, Cl 18,99 %;

Saatu: C 54,65 %, H 5,78 %, N 7,58 %, Cl 18,56 %.

IR-spektri (KBr):	3200-21	cm ⁻¹	-N ⁺ H
	1664	cm ⁻¹	>C=O
	1286	cm ⁻¹	-S-CH ₂ -
	1598, 802, 721, 692	cm ⁻¹	-Ar

NMR-spektri (D ₂ O)	1,3 ppm	t	Pr-CH ₃
	2,0 ppm	q	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
	3,2 ppm	t	Ar-CH ₂ -R
	3,9 ppm	m	-S-CH ₂ - ja -N-CH ₂ -
	8,0 ppm	m	Ar-H

Esimerkki 6

2-[(2-N,N-Dimetyyliaminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-pyridiini.HCl

2-[(2-N,N-Dimetyyliaminoetyyli)-tio]-3-pyridinyyli}-fenyyli-metanoni.HCl

14,75 g (0,05 moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-

pyridiini.HCl:ää liuotettiin veteen. Liuos tehtiin alkali-seksi ja ravisteltiin etyyliasetaatin kanssa. Etyyli-asetaattiuute haihdutettiin, jäännökseen lisättiin 13,5 g 85 %:sta muurahaishappoa ja lopuksi 9,4 g 35 %:sta formaliinia ja seosta kiehutettiin 20 tunnin ajan. Sen jälkeen seokseen lisättiin 4,3 cm³ väkevää suolahappoa ja liuos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen, alkaloitiin, ravisteltiin etyyliasetaatin kanssa ja kuivattiin. Vastaava hydrokloridi saostetaan syötettämällä seokseen suolahappokaasua. Saatiin 2-[(2-N,N-Dimetylaminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-pyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 146-148°C.

Analyysi C₁₆H₁₉ClN₂OS:lle (322,86):

Laskettu: C 59,52 %, H 5,93 %, Cl 10,98 %, N 8,68 %, S 9,93 %;
 Saatu: C 59,58 %, H 5,85 %, Cl 11,11 %, N 8,75 %, S 9,69 %.

IR-spektri (KBr)	2800-2000	cm ⁻¹	-N ⁺ H
	2810	cm ⁻¹	>N-CH ₃
	1650	cm ⁻¹	>C=O
	1280	cm ⁻¹	-S-CH ₂ -
	1588, 800, 760, 712	cm ⁻¹	-Ar

NMR-spektri (D ₂ O)	3,3 ppm	s	>N-CH ₃
	3,7 ppm	s	-S-CH ₂ + NC-H ₂
	7,8 - 7,9 ppm	m	fenyylirengas + pyridiini 4,5-H
	8,9 ppm	2xd	pyridiini 6-H

Esimerkki 7

N-(1-fenylyli-2-propyyli)-2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-pyridiini

1,32 g (0,02 moolia) 85 %:sta kaliumhydroksidia liuotettiin 8 cm³:iin metanolia, saatuun luokseen lisättiin 5,9 g (0,02

moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-pyridiinihydrokloridia ja 2,64 cm³ bentsyyylimetyyliketonia 20 cm³:ssä metanolia. Tämän jälkeen seokseen lisättiin 0,19 g (0,0005 moolia) natriumborohydridiä annoksittain 40°C:ssa, tunnin kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 10 tuntia ja sitä uutettiin kloroformilla, haihdutettiin jälleen ja käsiteltiin eetterillä. Eetteriin liuotetun tuotteen paino oli 3,41 g ja tuote kiteytyi nitrometaanista. Asetonitriilistä tapahtuvan uudelleenkiteytyksen jälkeen saatiin 0,7 g otsikossa mainittua yhdistettä, jonka sulamispiste oli 92 °C.

Analyysi C₂₃H₂₆N₂O₈:lle (378,53):

Laskettu: C 72,97 %, H 6,92 %, N 7,40 %, S 8,47 %;

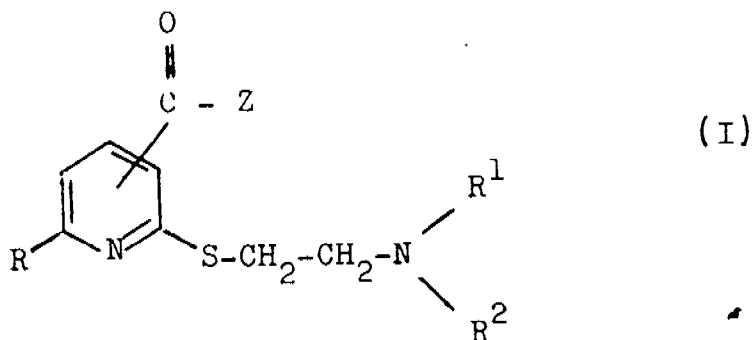
Saatu: C 72,90 %, H 7,00 %, N 7,25 %, S 8,90%.

IR-spektri (KBr):	3300-2200	cm ⁻¹	OH + NH
	1082	cm ⁻¹	C-OH
	1591, 1570	cm ⁻¹	Ar-runko
	783, 748, 700	cm ⁻¹	Ar H taiv.

NMR-spektri (CDCl ₃):	1,1 ppm	d	-CH ₃
	2,5 - 3,4 ppm	m	Ar-CH ₂
			S-CH ₂
			N-CH ₂
			N-CH
	6,0 ppm	s	O-CH
	6,8 - 8,3 ppm	m	Ar-H

PATENTTIVAATIMUKSET

1. 2-Pyridiini-tiolijohdannaiset ja niitten happoadditio-suolat, joilla on kaavan (I) mukainen rakenne



jolloin

R on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,
 Z on fenyyl, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla ja/tai alkyyli-ryhmillä, joissa on 1-4 hiiliatomia,
 R¹ ja R² ovat kumpikin vety, alkyyli, jossa 1-4 hiiliatomia, alkyyli-fenyyl, jonka alkyyli-osa on 1-4 hiiliatomia tai ryhmä -C(=)R, jolloin R:llä on yllä määriteltä merkitys

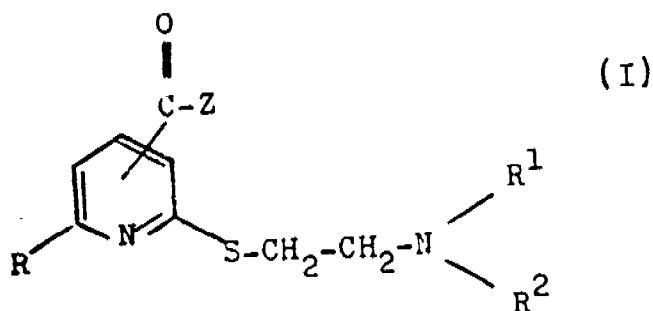
ja pyridiini-rengkaan 3 tai 4-asemaan on liittynyt -C(=O)-Z-substituentti,

sillä edellytyksellä, että kun R¹ ja R² ovat kumpikin metyyli ja Z on 4-klorofenyyl, R on muu kuin vety,

2. 2-(2-Aminoetyyl)-tio-3-bentsoyyl-pyridiini ja sen hydrokloridit.

3. 3-Bentsoyyl-2-(N,N-diasetylami)-etyyl -tio-pyridiini.

4. Menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



jolloin

R on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia,

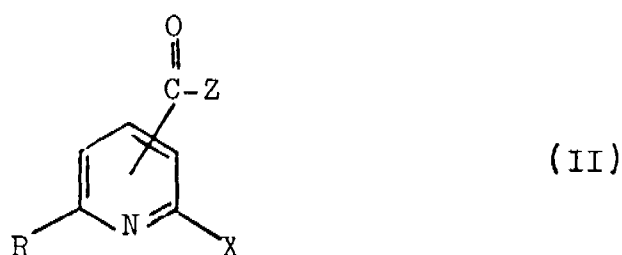
Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla ja/tai alkyyliryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia,

R¹ ja R² on kumpikin erikseen vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkyylifenyyli, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia tai ryhmä -C(=O)-R, jolloin R:llä on edellä määritelty merkitys,

ja $\begin{array}{c} \text{-C-Z} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ substituentti on liittynyt pyridiinirenkaan 3- tai 4-asemaan,

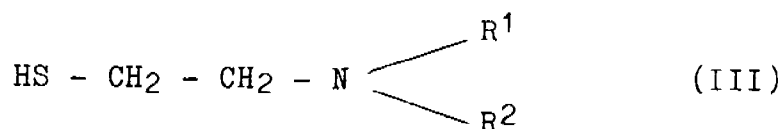
edellyttäen, että mikäli R¹ ja R² ovat molemmat metyylejä ja Z on 4-klorofenyyli, R on muu kuin vety, ja näitten happoadditiosuolat t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan kaavan (II) mukaisen 2-halopyridiinijohdannaisen



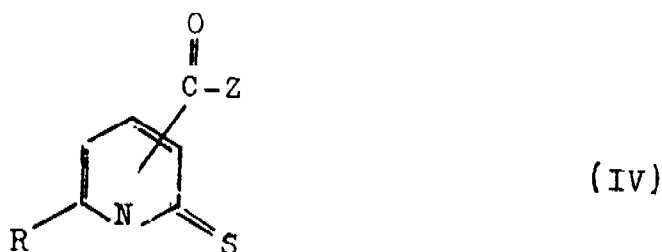
jossa R:llä ja Z:lla on edellä määritelty merkitys ja X on halogeeni,

reagoida kaavan (III) mukaisen tiolijohdannaisen tai sen happoadditiosuolan kanssa

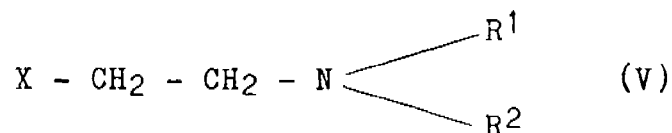


jossa R¹:llä ja R²:llä on edellä esitetty merkitys; tai

b) antamalla kaavan (IV) mukaisen pyridiini-2-tionijohdannaisen

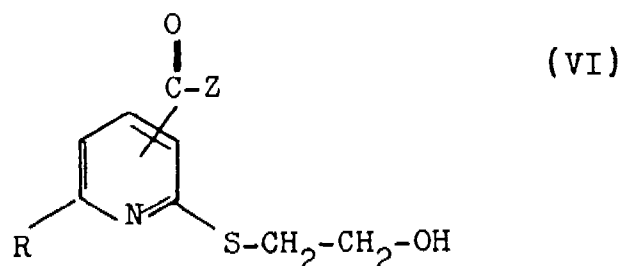


jossa R:llä ja Z:lla on yllä esitetty merkitys ,
reagoida kaavan (V) mukaisen 2-halo-etyyliamiinijohdannaisen
tai sen happoadditiosuolan kanssa



jossa R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys ja X
halogeeni,

c) antamalla kaavan (VI) mukaisen 2-hydroksietyylitio-
pyridiinijohdannaisen tai sen happoadditiosuolan

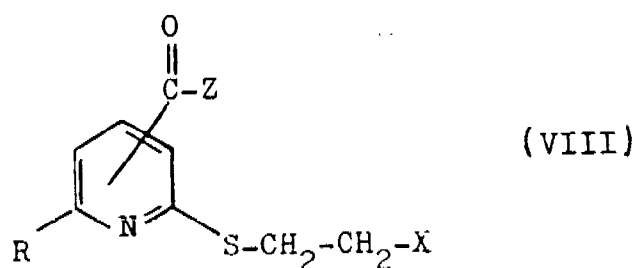


jossa R:llä ja Z:lla on edellä määritelty merkitys,
reagoida kaavan (VII) mukaisen amiinin kanssa



jossa R¹:llä ja R²:lla on yllä määritelty merkitys; tai

d) valmistetaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa R¹ ja
R² on ovat molemmat vetyjä ja Z:lla ja R:llä on yllä määri-
telty merkitys, antamalla kaavan (VIII) mukaisen 2-halo-
etyylitio-pyridiinijohdannaisen



jossa R:llä, Z:lla ja X:llä on edellä määritelty merkitys, reagoida ftalimidi-K:n kanssa ja eliminoimalla ftaloyyliryhmä sinänsä tunnetulla tavalla, ja

haluttaessa muuttamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen, joka on saatu jollain edellä esitetyllä menetelmällä a), b), c) tai d), R¹ tai R² toiseksi R¹ tai R² -ryhmäksi, jolla on jokin R¹:lle tai R²:lle edellä määritelty merkitys, ja/tai

haluttaessa muuttamalla kaavan (I) mukainen yhdiste happo-additosuolakseen tai vapauttamalla se happoadditosuolastaan.

5. Vaatimuksen 4 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että käytetään vaihtoehtoa a) ja suoritetaan reaktio liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa.

6. Vaatimuksen 5 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään alempaa alkoholia ja happoasitovana aineena alkalimetallihydroksidia.

7. Vaatimuksen 4 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että käytetään vaihtoehtoa a), jolloin reaktio suoritetaan väkevässä suolahapon vesiliuoksessa, reaktioseoksen kiehumispisteessä.

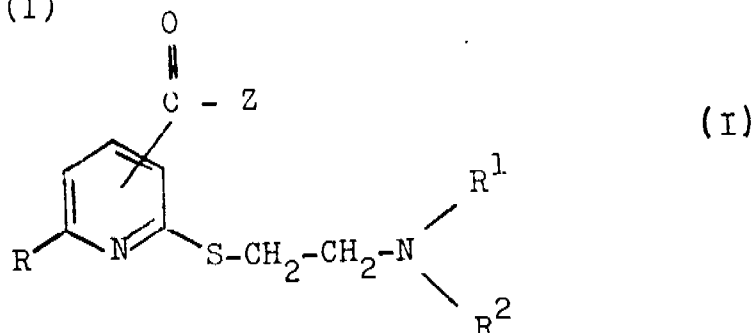
8. Vaatimuksen 4 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että käytetään vaihtoehtoa b), jolloin reaktio suoritetaan alemmassa alkoholissa, alkalimetallihydroksidin läsnäollessa.

9. Vaatimuksen 4 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että käytetään vaihtoehtoa c), jolloin kaavan (VI) mukaisen reaktiokykyisenä johdannaisena käytetään kaavan (VIII) mukaista halidia, jolloin R:llä, Z:lla ja X:llä on vaatimuksessa 5 määritelty merkitys.

10. Vaatimuksen 9 mukainen menetelmä t u n n e t t u siitä, että käytetty halidi on kloridi.

PATENTKRAV

1. 2-Pyridin-tiolderivat och syraadditionssalt därav, med formeln (I)



varvid

R betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer,

Z betecknar fenyl, som alternativt substituerats med en eller flera halogenatomer och/eller alkylgrupper med 1-4 kolatomer,

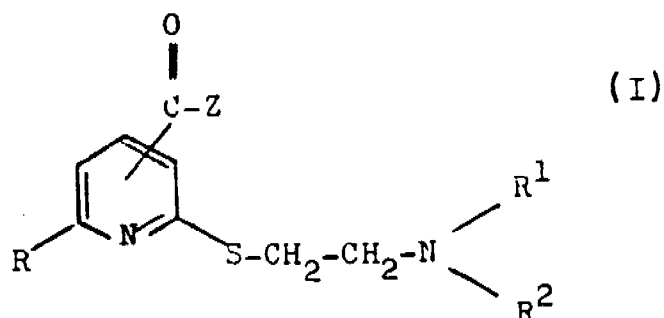
R¹ och R² vardera betecknar väte, alkyl med 1-4 kolatomer, alkylfenyl med 1-4 kolatomer i alkyldelen eller en grupp -C(=O)-R, varvid R har ovan angiven betydelse och till 3- eller 4-ställningen i pyridinringen anslutits en $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-Z}$ -substituent, förutsatt att, då R¹

och R² bägge är metylgrupper och Z är 4-klorofenyl så betecknar R något annat än väte.

2. 2- (2-aminoetyl)-tio -3-bensoylpyridin och hydroklorider därav

3. 3-bensoyl-2- 2-(N,N-diacetylamino)-etyl)-tio-pyridin.

4. Förfarande för framställning av föreningar enligt formeln (I)



varvid

R betecknar väte eller alkyl med 1-4 kolatomer

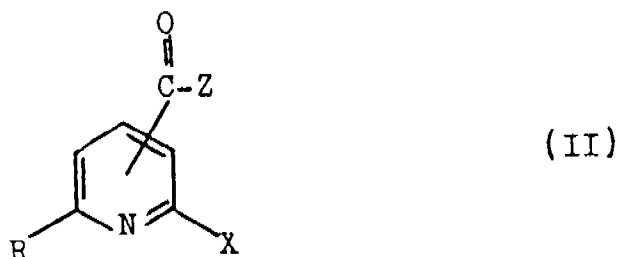
Z betecknar fenyl, som alternativt substituerats med en eller flera halogenatomer och/eller alkylgrupper med 1-4 kolatomer,

R¹ och R² vardera betecknar väte, alkyl med 1-4 kolatomer, alkylfenyl med 1-4 kolatomer i alkyldelen eller en grupp -C(=O)-R, varvid R har ovan angiven betydelse, och till 3- eller 4-ställningen i pyridinringen anslutits en -C(=O)-Z-substituent, förutsatt att, då R¹ och R² bägge är

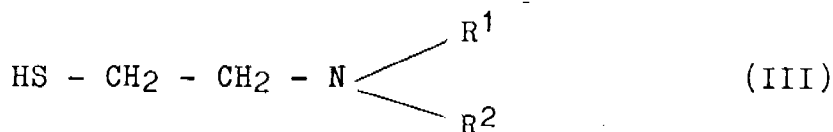
metylgrupper och Z är 4-klorofenyl, så betecknar R något annat än väte, och syraadditionssalt därav

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) man omsätter ett 2-halopyridinderivat med formeln (II)

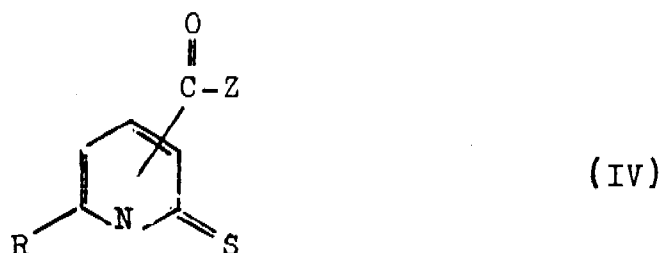


där R och Z har ovan angivna betydelser och X är en halogenatom, med ett tiolderivat med formeln (III) eller dess syraadditionssalt

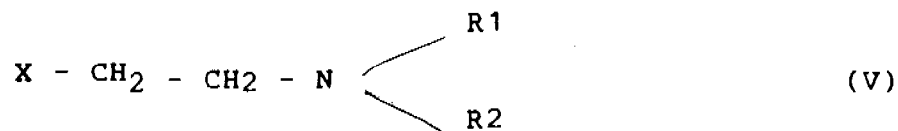


där R¹ och R² har ovan angivna betydelser eller

b) man omsätter ett pyridin-2-tionderivat med formeln (IV)

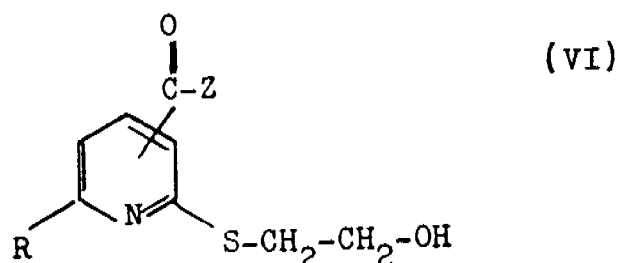


där R och Z har ovan angivna betydelser, med ett 2-halo-etylaminderivat med formeln (V) eller dess syraadditionssalt



där R1 och R2 har ovan angivna betydelser och X är en halogenatom

c) man omsätter ett 2-hydroxyetylthiopyridinderivat med formeln (VI) eller dess syraadditionssalt

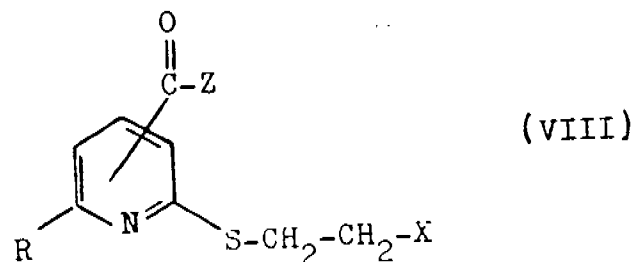


där R och Z har ovan angivna betydelser, med en amin med formeln (VII)



där R1 och R2 har ovan angivna betydelser; eller

d) man framställer föreningar med formeln (I), där R1 och R2 bägge är väte och Z och R har ovan angivna betydelser, genom att omsätta ett 2-haloetylthiopyridinderivat med formeln (VIII)



där R, Z och X har ovan angivna betydelser med ftalimid-K och eliminera ftaloylgruppen på ett i och för sig känt sätt, och

om så önskas överföra R1 och R2 i en förening med formeln (I), som man erhållit med något av ovan beskrivna förfaranden a), b), c) eller d) till en annan R1 eller R2-grupp, som har någon av de betydelser för R1 och R2 som bestämts ovan och/eller

om så önskas överföra en förening med formeln (I) till dess syraadditionssalt eller frigöra den från sitt syraadditionssalt.

5. Förfarande enligt krav 4 k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder alternativ a) och utför reaktionen i ett lösningmedel i närvaro av en syraacceptor

6. Förfarande enligt krav 5 k ä n n e t e c k n a t därav, att man som lösningsmedel använder en lägre alkohol och som syraacceptor en alkalimetallhydroxid.

7. Förfarande enligt krav 4 k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder alternativ a) varvid reaktionen utförs i en vattenlösning av koncentrerad saltsyra vid reaktionsblandningens kokpunkt.

8. Förfarande enligt krav 4 k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder alternativ b) varvid reaktionen utförs i en lägre alkohol i närvaro av en alkalimetallhydroxid.

9. Förfarande enligt krav 4 k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder alternativ c) varvid man som reaktionsbenäget derivat i formeln (VI) använder en halid med formeln (VIII), varvid R, Z och X har de betydelser som angivits i krav 5.

10. Förfarande enligt krav 9 k ä n n e t e c k n a t därav, att den använda haliden är en klorid.