

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 853868 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853868**

(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) Etu oikeus - Prioritet - Priority

05.10.1984 HU 3777/84

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt, Gyömrői út 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 • Kopolnas(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

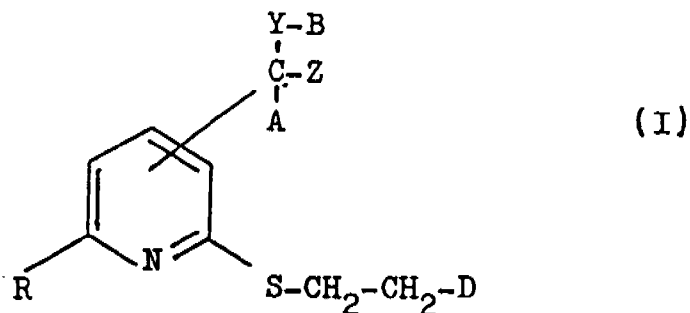
Pyridiinijohdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät farmaseuttiset yhdisteet.

Pyridinderivat, förfarande för framställning av dessa och farmaceutiska föreningar innehållande dessa.

D

PYRIDIINIJOHDANNAISET, MENETELMÄ NIITTEN VALMISTAMISEKSI JA
NIITÄ SISÄLTÄVÄT FARMASEUTTISET SEOKSET

Keksintö kohdistuu uusiin pyridiini johdannaisiin. Erityisesti keksintö kohdistuu uusiin pyridiini johdannaisiin, joita voidaan kuvata kaavan (I) avulla,



jolloin

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

Y on happi tai rikki, ja
mikäli Y on rikki niin,

Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai alkyyli-ryhmällä tai ryhmällä, joissa on 1-4 hiiliatomia,

B on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1, \text{R}^2)$ -ryhmä, jossa R^1 ja R^2 esittävät vetyä,
tai alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia
tai alkyylifenyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia alkyyliosassa,

A on vety; tai
mikäli Y on happi

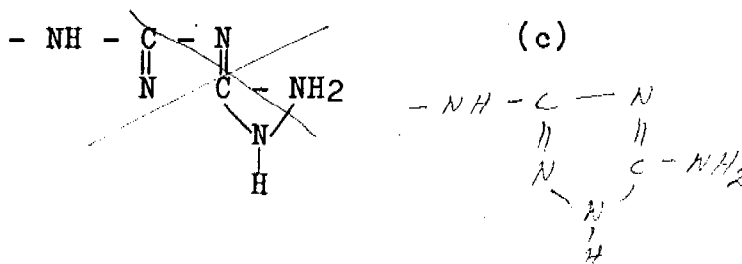
A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen tai erikseen esittävät vetyä,

Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai alkyyli-ryhmällä, jossa 1-4 hiiliatomia, hydroksyyli- tai aminoryhmä, sillä ehdolla, että jos A ja B ovat erikseen vety, Z ei ole hydroksyyli eikä amino,

D on $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)$ tai $-\text{NH}-\text{E}$ -ryhmä, hydroksyyli tai halogeeni, jolloin

R^3 ja R^4 kumpikin erikseen ovat vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia tai alkyylifenyylili, jossa on 1-4 hiiliatomia alkyyliosassa, ja $R-C(=O)-$ ryhmä, jossa R on edellä määritelty,

E voidaan esittää kaavojen (a), (b) tai (c) avulla



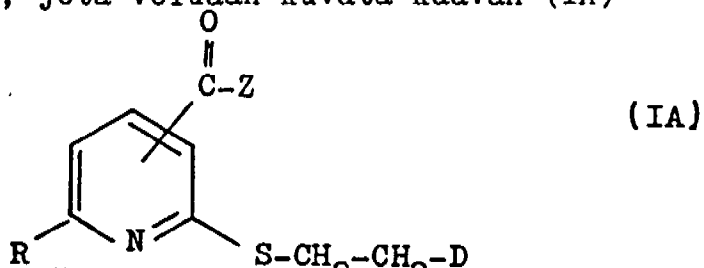
ja substituentti $\begin{array}{c} Y-B \\ | \\ -C-Z \\ | \\ A \end{array}$ on liittynyt pyridiinirenkaan

3- tai 4-asemaan,

jos Y on happi tai A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen, D on muu kuin $N(R^3, R^4)-$ ryhmä ja niitten happoadditiosuola.

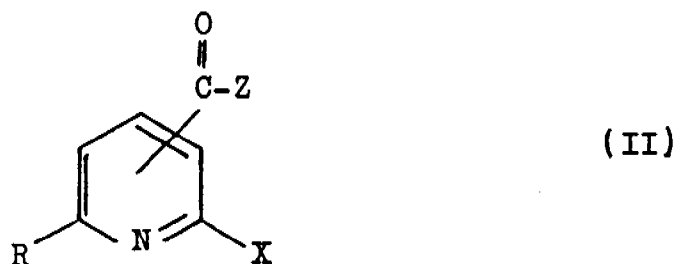
Toinen keksinnön näkökohta on se, että keksinnön avulla saadaan aikaan menetelmä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi seuraavan menetelmän avulla:

a) valmistetaan yhdiste, jota voidaan kuvata kaavan (IA) avulla



jossa R, Z ja D ovat edellä määritellyt, $2-CH_2-CH_2-D$

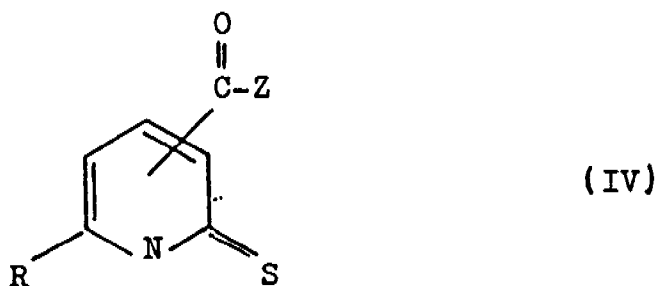
a₁) saattamalla kaavan (II) mukaisen yhdisteen 2-halopyridiinin johdannainen,



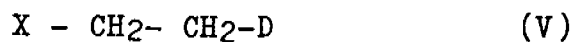
jolloin R:llä ja Z:lla on edellä määritely merkitys,
 X on halogeeni
 reagoimaan kaavan (III) mukaisen tiolijohdannaisen tai sen
 happoadditiosuolan kanssa



jolloin D:llä on edellä määritely merkitys, tai
 a₂) kaavan (IV) mukainen pyridiini-2-tionijohdannai-
 nen

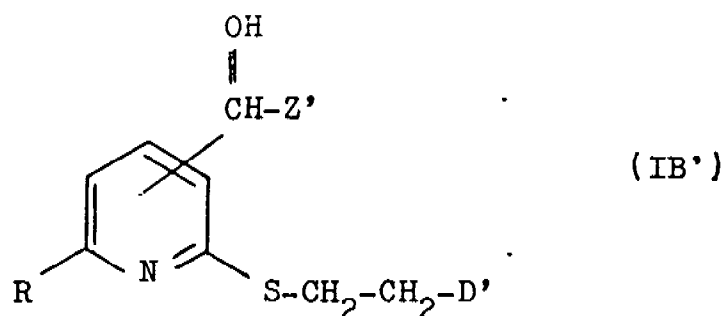


jossa Z:lla ja R:llä on yllä määritely merkitys saatetaan
 reagoimaan kaavan (V) mukaisen haloetaanijohdannaisen tai sen
 happoadditiosuolan kanssa



jossa D:llä on edellä määritely merkitys ja
 X on halogeeni,
 ja niin haluttaessa kaavan (IA) mukainen yhdiste, jossa
 Z on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai
 useammalla halogeenilla ja/tai alkyyliryhmällä, jossa on 1-4
 hiiliatomia, ja R:llä ja D:llä on edellä määritely merkitys,
 pelkistetään, valinnaisesti niitten suolasta vapautumisen tai
 erotuksen jälkeen;

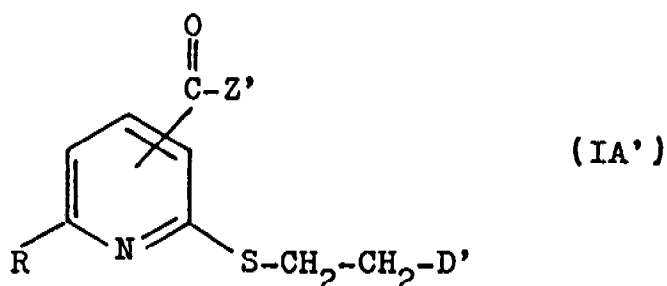
b) kaavan (IB') mukaisten yhdisteiden
 valmistamiseksi



jolloin

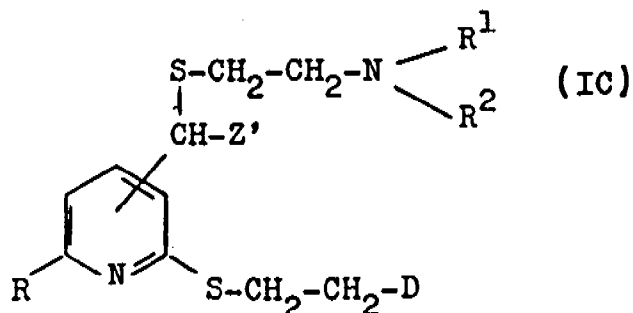
Z' on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia,
 D' on - $N(R^3, R^4)$ -ryhmä
 jossa R^3 :lla ja R^4 :llä on edellä määritelty merkitys,

pelkistetään kaavan (IA') mukainen yhdiste

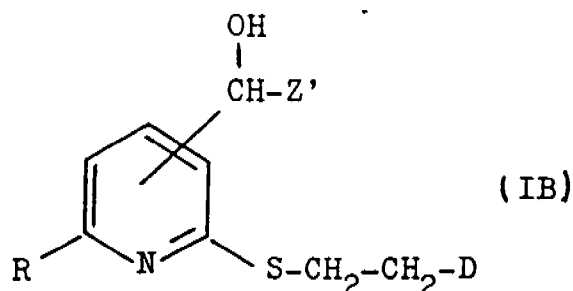


jolloin R :llä, Z' :lla ja D' :lla on yllä määritelty merkitys;
 tai

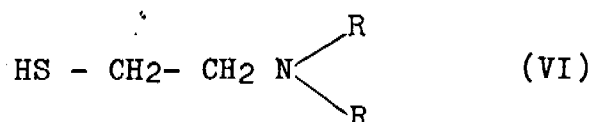
c) kaavan (IC) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



missä Z' :lla, R :llä ja R^1 :llä ja R^2 :lla on edellä esitetty merkitys antamalla kaavan (IB) mukaisen yhdisteen



jossa R:llä, D:llä ja Z':lla on edellä esitetty merkitys, reagoida kaavan (VI) mukaisen yhdisteen tai sen happoadditiosuolan kanssa,



jolloin R¹:llä ja R²:lla on edellä määritelty merkitys, ja haluttaessa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R:llä, A:lla, B:llä, Y:llä, Z:lla, R¹:llä, R²:lla, R³:lla, R⁴:llä ja E:llä on edellä määritelty merkitys, ryhmä D muutetaan toiseksi, jolloin D:llä on yllä määritelty merkitys,

ja/tai haluttaessa saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan happosuolakseen tai vapautetaan siitä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat osittain farmaseuttisesti aktiivisia, erityisesti niillä on arvokkaita anti-ulcerominaisuuksia, analgeettista ja trombosyyttien muodostusta estävää aktiivisuutta, osittain ne ovat välituotteita valmistettaessa muita farmaseuttisesti aktiivisia pyridiinijohdannaisia, joita esimerkiksi on esitetty samanaikaisesti jätetyssä unkarilaisessa hakemuksessa no 3775/84.

Edelleen eräs piirre keksinnössä on se, että saadaan aikaan farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät vähintään yhden

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen happoadditiosuolan yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai lisäaineen kanssa.

Yllä esitetyissä kaavoissa esiintyvien substiuenttien R, Z, R¹, R², R³ ja R⁴ määrittelyssä käytettyllä termillä "alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia" tarkoitetaan suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, isobutyliä, sek.-butyyliä, tert-butyliä.

Määriteltäessä alkyylifenyyliryhmän substituentteja R¹, R², R³ ja R⁴, jolloin alkyyli ryhmässä on 1-4 hiitä, alkyyliosaa voi olla suora tai haaroittunut ja edullisesti bentsyyli.

Z:n määrittelyssä fenyyli on edullisesti substituoimaton tai siinä on kaksi substituenttia. Substituentit ovat edullisesti kloori ja metyyli.

X on halogeeni, fluori, kloori, bromi tai jodi, edullisesti kloori tai bromi.

Rakenteellisesti vastaavia yhdisteitä on esitetty japanilaisessa patenttihakemuksessa no 55-2920, jonka julkaisu numero on 56-100765, esitetyissä yhdisteissä on useimmissa 2-asemassa alkyyli- tai dialkyyliaminoalkoksi sivuketju. Japanilaisen patenttijulkaisun mukaan yhdisteillä on antiapomorfista, lihaksia rentouttavaa, rauhoittavaa ja aivoverenkiertoa edistävää vaikutusta, mitään farmakologisia numerotietoja ei ole esitetty. Julkaisussa ei ole esitetty, että yhdisteillä olisi anti-ulcer-ominaisuuksia, analgeettista tai trombosyyttien syntymistä estävää vaikutusta tai että niitä voitaisiin käyttää välituotteina muitten farmaseuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistuksessa.

Japanilaisessa julkaisussa no 175,108 on kuvattu pyridiini-2-tioli johdannaisia. Esitetyistä yhdisteistä tiettyjä, jotka

tietyt, jotka rakenteellisesti merkittävästi eroavat keksinnön mukaisista yhdisteistä, voidaan käyttää leukosyyttien ja makrofagien syöjäsoluina (phagosytoosiin) ja nivelreumaa vastaan (rheumatoid arthritis).

Keksinnön mukaisessa menetelmässä a₁) kaavan (II) mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin substituentit ovat kuten edellä on määriteltä, liuottimessa, edullisesti happaa sitovan aineen läsnäollessa. Liuottimen käytetään edullisesti alempaa alkoholia, jossa on 1-4 hiiliatomia, vettä tai näitten seosta. Edullisia happoa sitovia aineita ovat metallihydroksidit, karbonaatit, alkoholaatit tai orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini tai kvartääriset ammoniumyhdisteet. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajasti, riippuen käytetystä liuotimesta ja mahdollisista sivureaktioista. On kuitenkin edullista suorittaa reaktio lämpötilojen 25 - 80°C välillä, jolloin saavutetaan sopiva reaktionopeus. Sopivan liuottimen valinnalla voidaan saavuttaa se, että kun reaktio on saatettu päätökseen epäorgaaniset suolat voidaan suodattaa pois. Reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen kiteiset tuotteet voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä ja tuotteet, joita ei voida kiteyttää emäksenä, voidaan eristää vesiliuoksesta ekstrahoimalla veteensekoittumattoman orgaanisen liuottimen kuten kloorattujen hiilivetyjen, eettereiden tai etyyliasetaatin avulla ja haihduttamalla orgaanisesta faasista. Haluttaessa tuote voidaan edelleen puhdistaa vakuumitislauksella. Tuotteet, joilla on huonot kiteytymisominaisuudet emäsmuodossa, voidaan muuttaa vastaavaksi helposti kiteytyväksi happoadditiosuolaksi, edullisesti hydrokloridiksi.

Keksinnön mukainen menetelmä a₁) voidaan suorittaa myös happamassa liuottimessa. Tällöin reagenssit reagoivat edullisesti konsentroidun kloorivedyn vesiliuoksessa, reaktioseoksen kiehumapisteessä.

Menetelmässä a₂) kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan (V) mukaisten yhdisteiden kanssa, reaktio tapahtuu oleellisesti menetelmän a₁) yhteydessä esitetyn ensimmäisen vaihtoehdon mukaisesti.

Kaavan (IA) mukaisen yhdisteen, jossa Z on fenyyli-ryhmä, joka edullisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeen-

nilla ja/tai alkyyliryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia, pelkistys vastaavaksi kaavan (IB) mukaiseksi yhdisteeksi ja kaavan (IA') mukaisen yhdisteen pelkistys vastaavaksi kaavan (IA') mukaiseksi yhdisteeksi (IB') (substituentit on määritetty yllä), i.e. menetelmä b) suoritetaan käyttäen sopivaa pelkistintä, joka muuttaa karbonyyliryhmät hydroksyyliksi. Sopivia pelkistimiä ovat metallit tai metallihydridi-kompleksit, kuten natriumtetrahydroboraatti. Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan vedessä, alemmassa alkoholissa, jossa on 1-4 hiiliatomia tai näitten seoksessa. Mikäli saadut kaavan (IA) mukaiset tuotteet ovat happoadditiosuolamuodossa, emäs vapautetaan ensiksi suoloistaan. Reaktio suoritetaan lämpötilassa 25 - 50°C, edullisesti 30 - 40 C:ssa. Saadut hydroksiyhdisteet saostuvat yleensä laimennettaessa reaktioseosta vedellä ja saostuma voidaan suodattaa seoksesta kiteisessä muodossa. Muutoin yhdisteet voidaan eristää reaktioseosta haihduttamalla ja myöhemmällä ekstrahoimalla.

Mikäli pelkistyksessä saaliina saadaan kiteinen yhdiste, useita reaktioaskelia voidaan yhdistää, esimerkiksi reaktio-vaihtoehtoissa a₁) ja a₂) saatu tuote voidaan pelkistää suoraan ilman eristystä.

Menetelmävaihtoehto c) suoritetaan yleensä suolahapon vesiliuoksessa, proottisessa tai dipolaarisessa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilissä, lämpötilassa 80 - 130°C, edullisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Kun reaktio on saatettu loppuun, liuotin haihdutetaan ja saatu tuote yleensä kiteytetään orgaanisesta liuottimesta ja mikäli niin halutaan puhdistetaan ja uudelleen kiteytetään.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden käyttäminen lähtöaineina prosessi vaihtoehto a₁) mukaisissa menetelmissä on osittain tunnettua, täten joitain niistä on kuvattu Eurooppapatentissa No. 80010027.2, joka on julkaistu numerolla No. 0032516, tai ne voidaan helposti valmistaa tunnetun kemiallisen reaktion avulla (Org. Synth. Coll. Vol. 4, 88(1963); Wolfenstein ja Hartwich, Ber. 48, 2034 (1915)).

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joita on käytetty menetelmävaihtoehdossa a₁), kaavan (V) mukaisia yhdisteitä, joita on käytetty menetelmävaihtoehdossa a₂) ja kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä, joita on käytetty menetelmävaihtoehdossa c) (D, X, R¹ ja R² ovat edellä määritellyn kaltaisia) tunnetaan ennestään ja niitä kaupallisesti saatavissa tai ne voidaan helposti valmistaa tällaisista yhdisteistä.

Kaavan (IV) mukaisia pyridiini-2-tioni johdannaisia joko tunnetaan (Espanjalaiset patenttijulkaisut No. 506,366, 506,367, ja 506,368) tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista, kaupallisesti saatavissa olevista yhdisteistä tunnetuilla menetelmillä.

Menetelmä vaihtoehdossa b) käytettyjä kaavan (IA') mukaisia lähtöaineita on kuvattu samanaikaisesti jätetyssä unkarilaisessa hakemuksessa 3775/84 ja niitä voidaan valmistaa siinä kuvatuilla menetelmillä.

Kaavan (IB) mukaisia yhdisteitä, joita on käytetty lähtöaineina menetelmävaihtoehdossa c) voidaan esimerkiksi valmistaa keksinnön mukaisen menetelmän a) pelkistysvaiheen avulla tai menetelmävaihtoehdon b) pelkistyksen avulla. Kuten edellä on esitetty kaavan (I) mukaisissa uusissa yhdisteissä substituentti D voidaan muuttaa muuksi substituentiksi, joka noudattaa edellä esitettyä D:n määrittelyä.

Esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa D esittää ryhmää $-N(R^3R^4)$, jolloin R³ ja R⁴ ovat kumpikin vety, voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R³ ja /tai R⁴ on $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ -ryhmä (R:llä on edellä määriteltä

merkitys) asyloimalla.

Ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R³ ja/tai R⁴ puolestaan on $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$, (jolloin R on yllä määriteltä),

asyyliryhmä voidaan eliminoida tunnetulla tavalla, hydrolysoimalla jolloin saaliiksi saadaan vastaavia primäärisiä amiineja.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa happoadditiosuoloikseen antamalla niiden reagoida sopivan hapon kanssa.

Suolan muodostus voidaan suorittaa, esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten 1-6 -hiilisessä alifaattisessa alkoholissa, liuottamalla kaavan (I) mukainen yhdiste liuottimeen ja lisäämällä valittua happoa tai sen liuosta, joka on muodostettu mainittuun liuottimeen kunnes se tulee happameksi. Sen jälkeen happoadditosuola erotetaan ja voidaan poistaa reaktioseoksesta esimerkiksi suodattamalla.

Uusien yhdisteiden anti-ulcer -aktiviteettia voidaan tutkia seuraavan menetelmän avulla:

Happopitoisen etanolin avulla aiheutettu gastric neurosis (cytoprotektiivinen aktiviteetti)

Naaraspuolisia RG- Wistar rottia, joista kunkin paino oli 120-150 g pidettiin paastolla 24 tuntia. Vettä annettiin mielin määrin. Testattavia yhdisteitä annettiin oraalisesti, 30 minuuttia ennen oraalista annostelua annettiin 0.5 ml/100 g ruumin painoa kohti seosta, jossa oli 1 ml väkevää rikkihappoa 50 ml:ssa absoluuttista etanolia. Tuntia myöhemmin eläimet tapettiin eetterin yliannostuksella. Vatsalaukku poistettiin ja avattiin pitkin isokaarretta. Puhdistuksen jälkeen määritettiin vatsalaukun paino ja laskettiin käsittelemättömän eläimen ja käsitellyn eläimen kostean vatsalaukun ero mahalaukun turvotuksen asteen määrittämiseksi. Vatsalaukut kuivatettiin ja mahavamma määritettiin visuaalisesti. Vamman pituus määritettiin millimetreinä (Derelanko and Long, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 166, 394/1981/) ja saatiin keskimääräinen vamman pituus vatsalaukkuun kohti. Sytoproctectio aste esitettiin prosentteina suhteessa kontrolliin. Tulosten tilastollinen kehitys suoritettiin oppilastyönä. Saatiin seuraavat tulokset:

Testi yhdiste	Vatsalaukun turvotuksen inhibitio ED ₅₀ (mg/kg p.o)	Haemorrhagic vaurio ED ₅₀ (mg/kg p.o.)
---------------	--	---

A

40,0

50.0

A = N - $\left\{2-\left[(3\text{-bentsoyyli-2-pyridyyli})\text{-tio} \right]\text{-etyyli} \right\}\text{-N' syano-}$
S-metyyli-isotiourea

Kaavan (I) mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan formuloida terapeuttisiin tarkoituksiin. Keksintö kohdistuu täten siis myös farmaseuttisiin seoksiin, joissa aktiivisena aineksena on vähintään yksi kaavan (I) mukainen yhdiste, yhdessä farmaseuttisen kantaja-aineen ja/tai täyteaineen kanssa. Kantaja-aineena voidaan käyttää tavanomaisia näihin tarkoituksiin käytettäviä parenteraaliseen tai enteraaliseen annosteluun sopivia tuotteita, samoin voidaan käyttää muita lisäaineita. Kantaja-aineiksi soveltuvat kiinteät tai nestemäiset yhdisteet, kuten vesi, gelatiini, laktoosi, tärkkelys, pektiini, magnesiumstearaatti, steariinihappo, talkki, kasviöljy, kuten maapähkinäöljy, oliiviöljy, jne. voidaan käyttää. Yhdisteet voidaan formuloida tavanomaisiksi farmaseuttisiksi formulaateiksi, esimerkiksi kiinteään (globulaariset ja angulaariset tabletit, rakeet, tai kovat gelatiinikapselit) tai nestemäiseen (injektoitavia öljymäisiä tai vesiliukoisia tai suspensioita) muotoon. Kiinteän kantaja-aineen määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta edullisesti se on 25 mg - 1g. Seokset sisältävät valinnaisesti myös tavanomaisia farmaseuttisia lisäaineita, kuten säitöntäaineita, kostutusaineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi, puskuria, hajua- ja makuaineita. Keksinnönmukaiset seokset valmistetaan farmaseuttisessa teollisuudessa tavanomaisella tavalla, esimerkiksi kiinteiden formulaattien kyseessä ollen yhdisteitä siivilöimällä, sekoittamalla, granuloimalla ja puristamalla. Formulaatteihin voidaan myös soveltaa muita käsittelyjä, kuten sterilointia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet luokitellaan Chemical Abstractin nimistössä substituoiduiksi metanoneiksimetano-leiksi tai happoamideiksi, riippuen määrityksen perustana käytetystä funktionaalisesta ryhmästä. Seuraavien esimerkki-en yksinkertaistamiseksi yhdisteitä nimitetään pyridiini-johdannaisiksi niissä kaikissa olevan pyridiini-renkaan johdosta, mutta myös Chemical Abstractin nimistön vastaavaan määrittelyyn on viitattu.

Keksintöä selvitetään seuraavassa tarkemmin viittaamalla seuraaviin esimerkkeihin, joitten tarkoitus on valaista, mutta ei rajoittaa keksintöä.

Esimerkki 1

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-3-(α -hydroksibentsyyli)-pyridiini.2HCl

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]- α -fenyyli-3-pyridiini-metanoli.2HCl

31.50 g (0.107 moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-

3-bentsoyyli-pyridiini-hydrokloridia liuotetaan 150 cm³:iin 50%:sta etanoli-vesiliuosta, pH säädettiin 10 :ksi natrium-hydroksidivesiliuoksella ja reaktioseokseen lisättiin 3.96 g (0,105 moolia) natriumtetrahydroboraattia seosta sekoittaen, ottaen huomioon että sisälämpötilan tulee olla

35 - 40°C. Seosta sekoitettiin edelleen n 1,5 tuntia ja laimennettiin vielä 250 cm³:lla vettä. Saostunut kiteinen aine suodatettiin ja uudelleen kiteytettiin isopropanolista. Saa-tiin 20,2 g (63.0%) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(α -hydroksi-bentsyyli)-pyridiiniä, jonka sulamispiste oli 118 - 120°C.

8,0 g yllä mainittua emästä muutettiin vastaavaksi happo-additiosuolaksi suolahapon avulla isopropanolissa. Iso-propanolista tapahtuvan uudelleenkiteyttämisen jälkeen saa-tiin 8,45 g (82.5 %) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(α -hyrdoksi-bentsyyli)-pyridiini.2HCl:ää, jonka sulamispiste oli 173-175°C.

Analyysi: $C_{14}H_{16}N_2OS \cdot 2HCl$ (333.330)

Laskettu: C % = 50,46, H % = 5,44, N % = 8,41

S % = 9,62;

Saatu: C % = 50,30, H % = 5,40, N % = 8,34

S % = 9,35;

IR spektri (KBr)	3360, 3300	cm ⁻¹	-NH ₂
	3400-2100	cm ⁻¹	-OH
	1590, 790, 765	cm ⁻¹	
	750, 722, 700	cm ⁻¹	-Ar

NMR spektri (CDCl₃+DMSO-d₆)

2,9 ppm	t	-S-CH ₂
3,3 ppm	m	-N-CH ₂ -
6,1 ppm	s	HO-CH
7,0-8,0 ppm	m	pyridiini 4,5-H ja fenyylirengas
8,4 ppm	2xd	pyridiini 6-H

Esimerkki 2

2-{[2-(N,N-Dimetyyliamino)-etyyli]-tio}-3-(α -hydroksibentsyyli)-pyridiini

2-{[2-(N,N-Dimetyyliamino)-etyyli]-tio}- α -fenyyli -3-pyridiinimetanoli

13,2 g (0,05 moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(α -hydroksibentsyyli)-pyridiiniä, 11,3 cm³ 85%:sta muurahaishappoa ja 94. g 35 %:sta formaliinia annettiin kiehua 20 tunnin ajan, minkä jälkeen liuokseen lisättiin 4,3 cm³ väkevää suolahappoa, joka sitten haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen, pH sovitettiin 12:ksi 10 %:lla natriumhydroksidiliuoksella ja sitten seosta sekoitettiin useiden tuntien ajan. Sitä ravisteltiin etyyliasetaatin kanssa, liuotin eliminoitiin ja jäännös kiteytettiin 25 cm³:sta asetonitriiliä. 11,22 g saatiin (79,2 %) 2-{[2-(N,N-dimetyyliamino)-etyyli]-tio}-3-(α -hydroksibentsyyli)-pyridiiniä, jonka sulamispiste on 88 - 89°C.

Analyysi: $C_{16}H_{15}N_2OS$ (285,37):

Laskettu: N % = 9,89 S % = 11,33 %

Saatu: N % = 9,93 S % = 10,90 %

IR spektri (KBr) 3300 - 2200 cm^{-1} -OH
 2780 cm^{-1} -N-CH₃
 1592, 797, 709 cm^{-1} -Ar

NMR spektri (CDCl₃) 2,2 ppm s -N-CH₃
 2,5 ppm t -S-CH₂-
 3,2 ppm t -N-CH₂-
 4,7 ppm xb -O-H
 6,1 ppm s HO-C-H
 6,8 - 7,7 ppm m fenyylirengas +
 pyridiini 4,5 H
 8,3 ppm 2xd pyridiini 6-H

Esimerkki 3

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-pyridiini-3-karboksiamidi

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-3-pyridiini-karboksiamidi

Liukseen, jossa oli 7,83 g (0.05 moolia) 2-kloori-nikotiini-happoamidia ja 8,51 g (0,075 moolia) sisteamiini.HCl:ää 100 cm^3 :ssa etanolia lisättiin 50 cm^3

85 %:sta kaliumhydroksidin etanoliliuosta 30 minuutin kuluessa. Reaktioseosta kuumennettiin 30 minuutin ajan, epäorgaaniset suolat suodatettiin pois ja liuos haihdutettiin. Kiiteinen raakatuote uudelleenkitetyttiin etanolista. Saatiin 6,33 g (64,2 %) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-pyridiini-3-karboksiamidia, jonka sulamispiste oli 131 - 133°C.

Analyysi: C₈H₁₁ON₃S (197,25):

Laskettu: C % = 48,71, H % = 5,62, N % = 21,30,
 S % = 16,25;

Saatu: C % = 48,84, H % = 5,41, N % = 21,36
 S % = 16,02.

IR spektri (KBr) 3370, 3180 cm^{-1} -NH₂
 1640 cm^{-1} >C=O
 1620 cm^{-1} amidi -NH₂
 1572, 730 cm^{-1} -Ar

NMR spektri (DMSO d ₆)	2,1 ppm	x2	-NH ₂ -S-CH ₂ -
	3,2 ppm	m	-N-CH ₂ -
	7,2 ppm	q	pyridiini 5-H
	7,8 ppm	2xd	pyridiini 4-H
	8,6 ppm	2xd	pyridiini 6-H

Esimerkki 4

$\alpha,2$ -bis-[(2-Aminoetyyli)-tio]-3-bentsyyli-pyridiini.2HCl
 $\alpha,2$ -bis-[(2-Aminoetyyli)-tio]-3-fenyylimetyyli-pyridiini.2HCl

Seosta, jossa oli 5,2 g (0,02 moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-(α -hydroksibentsyyli)-pyridiiniä, 1,13 g (0,02 moolia) sisteamiini.HCl:ää ja 4,0 cm³ (4,72 g, 0,048 moolia) väkevää rikkihappoa, kuumennettiin kolmen tunnin ajan, ja jäähtytyksen aikana saatu keltainen öljy trituroitiin isopropanolilla. Saostuneet kiteet suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin asetonin ja veden seoksesta. Saatiin 7,15 g (72,6 %) $\alpha,2$ -bis-[(2-amino-etyyli)-tio]-3-bentsyyli-pyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 259 - 261°C.

Analyysi, C₁₆H₂₃N₃S₂Cl₂ (392,40):

Laskettu: C % = 48,97, H % = 5,90, N % = 10,71

S % = 16,34, Cl % = 18,07;

Saatu: C % = 48,71, H % = 5,72, N % = 10,48

S % = 15,93, Cl % = 17,97.

IR-spektri (KBr) 3300 -2300 cm⁻¹ $\begin{array}{c} | \\ -N^+H \\ | \end{array}$

1275 cm⁻¹ -S-CH₂

1587, 788, 749, 693 cm⁻¹ -Ar

NMR-spektri (DMSO d₆) 2,8-3,6 ppm m -S-CH₂- ja $\begin{array}{c} | \\ -N-CH_2 \\ | \end{array}$

5,7 ppm s -S-CH-

7,6 ppm m fenyylirengas +
pyridiini 5-H

8.2 ppm 2xd pyridiini 4-H

8.7 ppm 2xd pyridiini 6-H

Esimerkki 5

$N-\{2-[(3\text{-bentsoyyli-2-pyridyyli})\text{-tio}] \text{etyyli}\}-N'\text{-syano-S-metyyli-isotiourea}$

4,42 g (0,015 moolia) 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-3-bentsoyyli-pyridiini.HCl:ää suspendoitiin 10 cm³:iin vettä, emäs vapautettiin lisäämällä natriumkarbonaattia, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 2,35 g (0,015 moolia, 93,5 %) syaniminoditiokarbonihapon dimetyyliesteriä 7,5 cm³:ssä etanolia ja reaktioseosta keitettiin tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen saostunut kiteinen aine suodatettiin ja uudelleen kiteytettiin asetonitriilistä. Saatiin 4,05 g (75,7 %) $N-\{2-[(3\text{-bentsoyyli-2-pyridyyli})\text{-tio}] \text{etyyli}\}-N'\text{-syano-S-metyyli-isotiureaa}$, jonka sulamispiste oli 180 -181 °C.

Analyysi, C₁₇H₁₆N₄O₂S (356,46):

Laskettu:	C % = 57,28,	H % = 4,52,	N % = 15,72
	S % = 17,99;		
Saatu:	C % = 57,32,	H % = 4,32,	N % = 15,87,
	S % = 17,55.		
IR-spektri (KBr)	3270	cm ⁻¹	-NH
	1633	cm ⁻¹	>C=O
	1540	cm ⁻¹	>C=N
	1593, 782, 753, 708,	cm ⁻¹	-Ar
NMR-spektri (DMSO d ₆)	2,5 ppm s		-S-CH ₃
	3,4 ppm m		-S-CH ₂ ja -N-CH ₂ -
	7,2 ppm 2xd		pyridiini 5-H
	7,5 ppm m		fenyylirengas
	7,7 ppm 2xd		pyridiini 4-H
	8,4 ppm xb		-NH
	8,6 ppm 2xd		pyridiini 6-H

Esimerkki 6

$N'-\{2-[(3\text{-bentsoyyli-2-pyridyyli})\text{-tio}] \text{etyyli}\}-N\text{-cyano-N''-metyyli-guanidiini}$

6,63 g (0,051 moolia) N-syano-N,S-dimetyyli-isotioureaa liu-
otettiin 100 ml:aan kuumaa etanolia, siihen lisättiin tipoit-
tain liuos, jossa oli 5,83 g (0,051 moolia) siste-
amiini.HCl:ää 20 cm³:ssä vettä, sen jälkeen lisättiin tipoit-
tain 4,11 g (0,103 moolia) natriumhydroksidia 16 cm³:ssä vet-
tä, ja reaktioseosta kuumennettiin tunnin verran. Sen jäl-
keen lisättiin liuos, jossa oli 11,18 g (0,051 moolia)
3-bentsoyyli-2-kloro-pyridiiniä 10 cm³:ssä etanolia ja seok-
sen annettiin kiehua 30 tunnin ajan. Haihduttamisen jälkeen
jäännös trituroitiin isopropanolilla, suodatettiin, kuivat-
tiin ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista. Saatiin 9,3 g
(53,3 %) N⁻{2-[3-bentsoyyli-2-pyridyyli)-tio]-etyyli
-N-syano-N⁻-metyyli-guanidiinia, jonka sulamispiste oli 132
- 133 °C.

Analyysi, C₁₇H₁₇N₅O₅S (339,42):

Laskettu: C % = 60,16, H % = 5,05, N % = 20,63,
S % = 9,45;

Saatu: C % = 60,17, H % = 4,92, N % = 20,76,
S % = 9,32.

IR-spektri:	3270	cm ⁻¹	>NH
	2170	cm ⁻¹	>C=N
	1654	cm ⁻¹	>C=O
	1595	cm ⁻¹	>C=N-
	788, 750, 708	cm ⁻¹	-Ar

NMR-spektri (CDCl ₃)	2,8 ppm	d→s>N-CH ₃
	3,3 ppm	m -S-CH ₂ - ja -N-CH ₂
	6,6 ppm	x _m >NH
	7,1 ppm	q pyridiini 5-H
	7,5 ppm	m fenyylirengas ja pyridiini 4-H
	8,5 ppm	2xd pyridiini 6-H

Esimerkki 7

Fenylyli-2- $\left\{ \left[2- / (5\text{-imino-1,2-dihydro-1,2,4-triatsol-3-yl}) \right. \right.$
 amino/-etyl]-tio $\left. \right\}$ -pyrid-3yl-ketoni
 2- $\left\{ \left[2- / (5\text{-Imino-1,2-dihydro-1,2,4-triatsol-3-yl}) \right. \right.$ -amino/-
 etyl]-tio $\left. \right\}$ -3-pyridinyl-fenyl-metanoni

5,5 g (0,015 moolia) N-{2-[(3-bentsoyyli-2-pyridyyli)-tio]-etyyli}-N'-syano-S-metyyli-isotioureaa kuumennettiin yhdessä 16 cm³:n (16,48 g. 0,33 moolia) hydratsiinihydraattia kanssa yhden tunnin ajan. Sitten reaktioseos haihdutettiin vakuumissa ja jäännös uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidin vesiliuoksesta. Saatiin 2,8 g (54,8%) fenyyli-2-[(2-(5-imino-1,2-dinydro-1,2,4-triatsol-3-yyli)-amino)-etyyli-tio]-pyrid-3-yyli-ketonia, jonka sulamispiste oli 230 - 232 °C.

Analyysi, C₁₆H₁₆N₆O₂ (340,40):

Laskettu:	C % = 56,45,	H % = 4,74,	N % = 24,69,
	O % = 4,70,	S % = 9,62;	
Saatu:	C % = 56,38,	H % = 4,59,	N % = 24,65,
	O % = 4,82,	S % = 9,84.	
IR-spektri (KBr):	3420, 3320, 3230, 3110	cm ⁻¹	≥NH
	1640	cm ⁻¹	≥C=O
	1570	cm ⁻¹	≥C=N-
	1602, 804, 751, 692	cm ⁻¹	-Ar
NMR-spektri (CDCl ₃)	3,3 ppm	b	-S-CH ₂ - ja -N-CH ₂ -
	5,0-5,5 ppm	x _b	≥NH
	6,1 ppm	x _s	-NH ₂
	6,9-7,3 ppm	m	fenyylirengas ja pyridiini 4,5-H
	8,3 ppm	2xd	pyridiini 6-H

Esimerkki 8

3-Bentsoyyli-2-[(hydroksietyyli)-tio]-pyridiini.HCl
 { 2-[(2-hydroksietyyli)-tio]-3-pyridinyyli } -fenyyli-
 metanoni.HCl

10,88 g (0,05 moolia) 3-bentsoyyli-2-kloropyridiiniä ja 3,84 g (0,055 moolia) 2-merkaptto-etanolia liuotettiin 30 cm³:a etanolia. Liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 2,2 g (0,055 moolia) natriumhydroksidia 30 cm³:ssa etanolia ja sen jälkeen reaktioseosta kuumennettiin 2,5 tuntia. Sen jälkeen seokseen lisättiin 0,78 g (0,01 moolia) 2-merkapttoetanolia ja kuumen-

nettiin edelleen 1,5 tuntia. Epäorgaaninen suola suodatettiin ja liuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin 1,2-dikloorietaanilla.

Orgaaninen faasi pestiin 2N natriumhydroksidilla ja sitten vedellä, haihdutettiin ja muutettiin vastaavaksi hydrokloridiksi suolahappoisen etyyliasetaatin avulla. Saatiin 3-bentsoyyli-2-[(2-hydroksietyyli)-tio]-pyridiini.HCl:ää, jonka sulamispiste oli 126 -127 °C.

Analyysi, $C_{14}H_{13}NO_2S.HCl$ (295,78):

Laskettu: C % = 56,85, N % = 4,74, S % = 10,84, Cl % = 11,99;
 Saatu: C % = 56,68, N % = 4,68, S % = 10,53, Cl % = 11,63.

IR-spektri:	3360	cm ⁻¹	-OH
	3100 - 2100	cm ⁻¹	-N ⁺ H
	1600	cm ⁻¹	C=O
	1600, 800, 758, 710	cm ⁻¹	-Ar
NMR-spektri (CDCl ₃)	3,6 ppm	t	-S-CH ₂ -
	3,9 ppm	t	-O-CH ₂ -
	7,4-7,8 ppm	m	fenyylirengas ja pyridiini 5-H
	8,0 ppm	2xd	pyridiini 4-H
	8,8 ppm	2xd	pyridiini 6-H
	9,5 ppm	x _S	-OH ja -NH ⁺

Esimerkki 9

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-4-(2,5-dimetyyli- α -hydroksibentsyyli)-6-propyyli-pyridiini.HCl
 2-[(Aminoetyyli)-tio]- α -(2,5-dimetyylifenyli)-6-propyyli-4-pyridiini.metanoli.HCl

28,78 g (0,10 moolia) 4-(2,5-dimetyylibentsoyyli)-2-kloro-6-propyyli-pyridiiniä ja 17,04 g (0,15 moolia) sisteamiini-HCl:ää liuotettiin 200 cm³:iin etanolia ja siihen lisättiin

tipoittain kuumaan liuosta, jossa oli 19,8 g (0,3 moolia) 85 %:sta kaliumhydroksidia 100 cm³:ssa etanolia. Suspensiota kuumennettiin 5,5 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin lisäämällä 500 cm³:ä vettä. Liuosta uutettiin di-isopropyyli-eetterillä pH:n ollessa 1 ja etyyliasetaatilla pH:n ollessa 12. Jälkimmäinen uutos pestiin vedellä ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 60 cm³:iin 75 %:sta etanolivesiliuosta, minkä jälkeen liuokseen lisättiin 1,3 g (0,035 moolia) natriumtetrahydroboraattia sekoittaen, ottaen huomioon että sisäisen lämpötilan tulisi olla 38 - 42°C. Seosta sekoitettiin edelleen 2,5 tuntia, laimennettiin 150 cm³:lla vettä, uutettiin eetterillä ja emäksen eetteriliuoksesta valmistettiin kuivaamisen jälkeen vastaava hydokloridi suolahappoisella eetteriliuoksella. Suola suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin vedestä. Saadun 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-4-(2,5-dimetyyli- α -hydroksibentsyyli)-6-propyyli-pyridiini.HCl:n sulamispiste on 69 - 72 °C.

Analyysi, C₁₉H₂₆N₂OS.HCl (366,95):

Laskettu:	S % = 8,74,	Cl % = 9,66;
Saatu:	S % = 8,90,	Cl % = 9,66.

IR-Spektri (KBr)	3650 - 2200	cm ⁻¹	-OH ja -NH
	1632	cm ⁻¹	-NH ₂
	1050	cm ⁻¹	-C-OH
	1585, 875, 803, 750	cm ⁻¹	-Ar

NMR-spektri (CDCl₃ + DMSO d₆):

0,9 ppm	t	-CH ₃
1,7 ppm	d	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
2,3 ppm	s	Ar-CH ₃
2,6 ppm	t	Ar-CH ₂ -CH ₂ -
3,4 ppm	b	-S-CH ₂ -CH ₂ -N
5,8 ppm	s	-CH-OH
6,8 - 7,1 ppm	m	ARH

Esimerkki 10

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-pyridiini-3-karboksylihappon.HCl

2-[(2-Aminoetyyli)-tio]-nikotiinihappon.HCl

12,5 g sisteamiinihydrokloridia ja 15,76 g 2-kloori-nikotiinihappon liuotettiin 100 cm³:a etanolia ja liuos saatettiin kiehumispisteeseen. 8,8 g kiinteää natriumhydroksidia liuotettiin 12 cm³:iin vettä, ja liuos lisättiin kiehuvaan liuokseen tipoitain puolen tunnin kuluessa. Kahden tunnin kuluttua suodos suodatettiin ulos kuumasta liuoksesta. Liuos jäähdytettiin ja sen annettiinseistä ja saostuma suodatettiin pois. Liuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen ja liuos hapotetaan 2 N suolahapon vesiliuoksella. Saostunut reagoimaton 2-kloori-nikotiini-happon suodatettiin ja hapan emälius haihdutettiin. Jäännös uudellenkriteytettiin 50 %:sta etanolivesiliuoksesta ja metanoliliuoksesta, saatiin 3,27 g 2-[(2-aminoetyyli)-tio]-nikotiinihappohydrokloridia, jonka sulamispiste oli 240 - 243 °C.

Analyysi, C₉H₁₁N₂O₂S (234,72):

Laskettu: C % = 40,93, H % = 4,72;

Saatu: C % = 41,20, H % = 5,01.

IR-spektri (KBr): 3300-2100 cm⁻¹ OH, NH₃⁺

1704 cm⁻¹ C=O

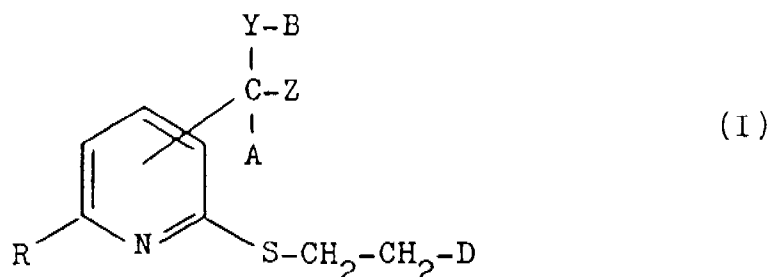
1590, 760, 702 cm⁻¹ Ar

NMR-spektri (CDCl₃ + DMSO-d₆) 3,2 ppm m S-CH₂ ja $\overset{|}{\underset{|}{\text{N}^+}}\text{-CH}_2$

7,2, 8,2, 8,5 ppm d pyridiini-rengas
H-S

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet,



jolloin

- R on vety tai 1-4-hiilinen alkyyli
- Y on happi tai rikki, ja
mikäli Y esittää rikkiatomia,
- Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4-hiilisellä alkyylillä,
- B edustaa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1, \text{R}^2)$ -ryhmää, jossa R^1 ja R^2 kumpikin erikseen edustavat 1-4-hiilistä alkyyliä tai alkyylifenyyliä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia.
- A on vety; tai
mikäli Y on happiatomi,
- A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen tai erikseen edustavat vetyä
- Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4-hiilisellä alkyylillä, hydroksyyllillä tai aminolla,
edellyttäen, että mikäli A ja B erikseen edustavat vetyä, Z on muu kuin hydroksyyli tai amino,
- D on $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)$ tai $-\text{NH}-\text{E}$ -ryhmä, hydroksyyli tai halogeeni, jolloin
 R^3 ja R^4 kumpikin erikseen edustavat vetyä, 1-4-hiilistä alkyyliä tai alkyylifenyyliä, jonka

alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia tai $\text{R}-\underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ -ryhmä

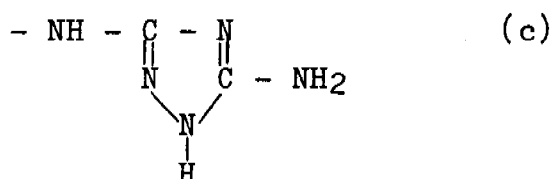
E jossa R on yllä määritetty,
esittää kaavan (a) mukaista ryhmää



kaavan (b) mukaista ryhmää



tai kaavan (c) mukaista ryhmää

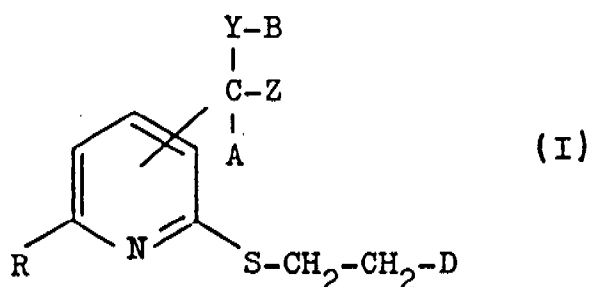


ja substituentti Y-B on tarttuneena pyridiinirenkaan 3-

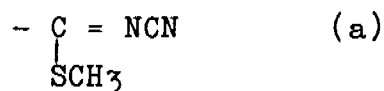


tai 4- asemaan, edellyttäen, että jos Y on happi ja A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen, D on jokin muu kuin $-N(R^3, R^4)$ -ryhmä, ja niitten happoadditiosuolat.

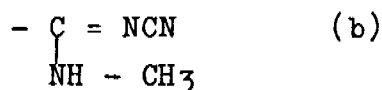
2. Menetelmä kaavan (I) mukaisten pyridiinijohdananisten valmistamiseksi, jolloin



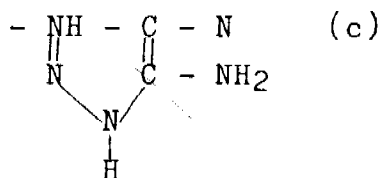
- R on vety tai 1-4-hiilinen alkyyli
- Y on happi tai rikki, ja
jos Y on rikki,
- Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4-hiilisellä alkyyliryhmällä
- B edustaa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^1, \text{R}^2)$ -ryhmää, jossa R^1 ja R^2 kumpikin erikseen edustavat vetyä, tai 1-4-hiilistä alkyyliä tai alkyylifenyyliä, jonka alkyyliosa on 1-4-hiilinen
- A on vety; tai
mikäli Y on happiatomi,
- A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen tai erikseen edustavat vetyä,
- Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituittu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4-hiilisellä alkyyliryhmällä, hydroksyyllillä tai aminolla, edellyttäen, että jos A ja B erikseen edustavat vetyä, Z on muu kuin hydroksyyli tai amino,
- D on $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)-$ tai $-\text{NH}-\text{E}$ -ryhmä, hydroksyyli tai halogeeni, jolloin R^3 ja R^4 kumpikin erikseen edustavat vetyä, 1-4-hiilistä alkyyliä tai alkyylifenyyliä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, tai $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ -ryhmää, jossa R on määritelty yllä,
- E edustaa kaavan (a) mukaista ryhmää



tai kaavan (b) mukaista ryhmää



tai kaavan (c) mukaista ryhmää

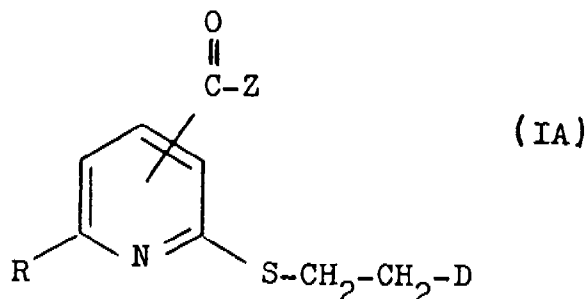


ja substituentti $\begin{array}{c} \text{Y} - \text{B} \\ | \\ \text{--- C --- Z} \\ | \\ \text{A} \end{array}$ on liittynyt pyridiini-renkaan 3- tai 4-asemaan,

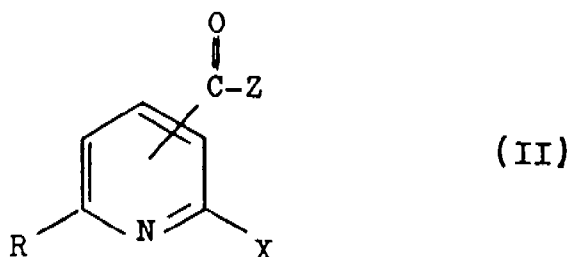
edellyttäen, että, jossa Y on happi ja A ja B yhdessä muodostavat valenssisidoksen, D ei ole $\text{---N(R}^3, \text{R}^4\text{) ---}$ -ryhmä, ja niitten happoadditiosuolat,

t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (IA) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R, Z ja D ovat edellä määritellyt

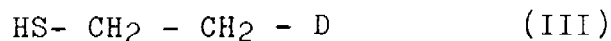


a) annetaan kaavan (II) mukaisten 2-halopyridiini-johdannaisten, jossa R ja Z on edellä määritelty ja X on halogeeni,



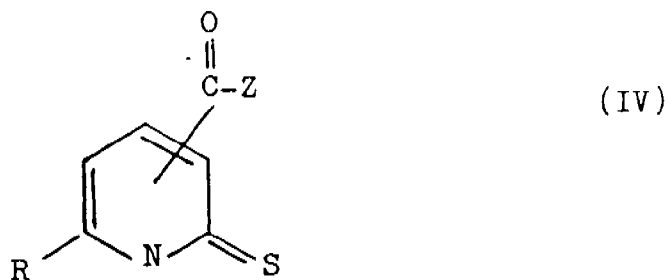
reagoida kaavan (III) mukaisen tioli-johdannaisen tai niitten happoadditiosuolojen kanssa

n

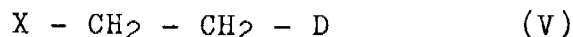


jolloin D on edellä määriteltä, tai

a₂) annetaan kaavan (IV) mukaisten pyridiini-
-2-tioni-johdannaisien, jossa Z ja R ovat edellä määritellyt,



reagoida kaavan (V) mukaisen 2-haloetaanijohdannaisen tai
niitten happojohdannaisen kanssa

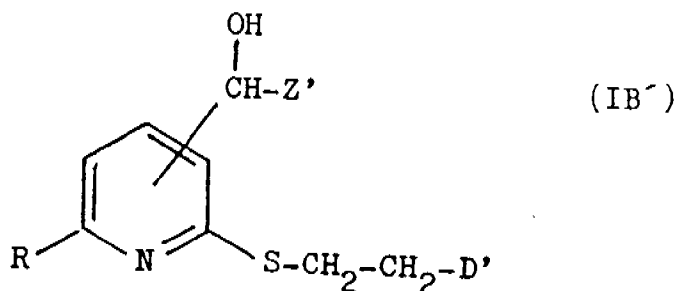


jolloin D on edellä määriteltä, ja

X on halogeeni,

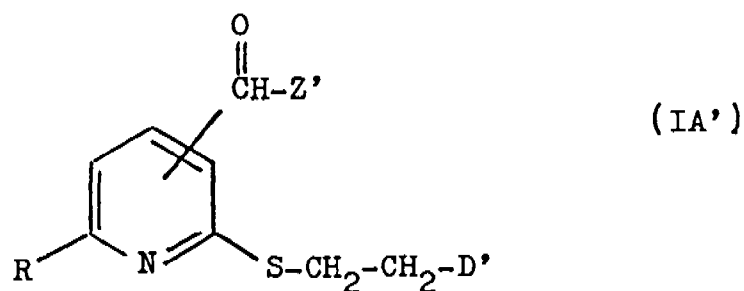
ja haluttaessa kaavan (IA) mukainen yhdiste, jossa
Z on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai
useammalla halogeenilla ja/tai 1-4 -hiilisellä alkyylillä,
R:llä ja D:llä on edellä määriteltä merkitys, pelkistetään
valinnaisesti sen jälkeen kun se on vapautettu suolastaan tai
erotuksen jälkeen;

b) kaavan (IB') mukaisten yhdisteiden valmistami-
seksi,



jossa

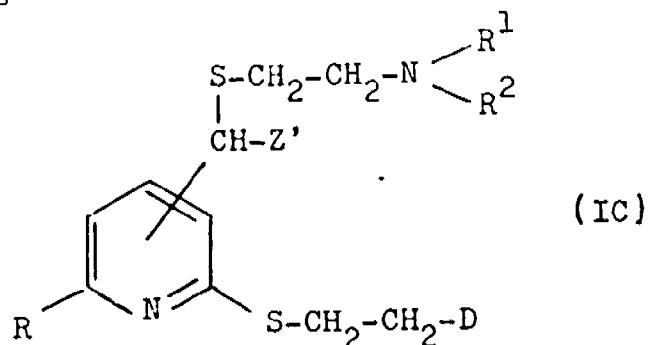
Z' on fenyyli, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4-hiilisellä alkyylillä,
 D' on $-N(R^3, R^4)$ -ryhmä,
 jossa R^3 :lla ja R^4 :llä on edellä määritelty merkitys pelkistetään kaavan (IA') mukaisia yhdisteitä



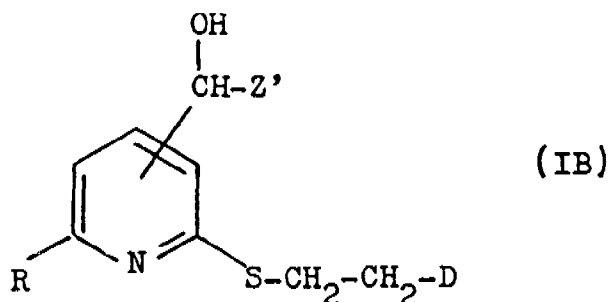
jolloin R :llä, Z' :llä ja D' :llä on edellä määritelty merkitys; tai

c) kaavan (IC) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi

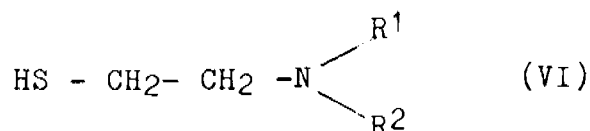
jolloin Z' :llä, R :llä, D :llä, R^1 :llä ja R^2 :llä on edellä määritelty merkitys



annetaan kaavan (IB) mukaisten yhdisteiden, jossa R :llä, D :llä ja Z' :llä on yllä määritelty merkitys



reagoida kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden tai niitten happo-additiosuolojen kanssa,



jolloin R¹:lla ja R²:lla on yllä määriteltä merkitys ja haluttaessa saadun yhdisteen, jossa R:llä, A:llä, Y:llä, B:llä, Z:lla, R¹:lla, R²:lla, R³:lla, R⁴:llä ja E:llä on edellä määriteltä merkitys, ryhmä D muutetaan toiseksi ryhmäksi, jolloin D:llä on yllä esitetty merkitys, ja/tai, haluttaessa saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan sen happoadditiosuolaksi tai vapautetaan siitä.

3. Vaatimuksen 2 vaihtoehdon a₁) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuotuksessa happoositovan aineen läsnäollessa.
4. Vaatimuksen 2 vaihtoehto a₂):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan väkevässä suolahappoliuoksessa reaktioseoksen kiehumälämpötilassa.
5. Vaatimuksen 2 vaihtoehto a₂):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan alemmassa alkoholissa, alkalimetallihydroksin läsnäollessa.
6. Vaatimuksen 2 vaihtoehto a₂):n tai b):n mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavojen (IA) tai (IA') mukaisten yhdisteiden, jossa Z on fenyyliryhmä, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla ja/tai 1-4 -hiillisellä alkyylillä ja muut substituentit on ovat vaatimuksessa 2 määritellyn mukaiset, pelkistys suoritetaan metallihydridikompleksin avulla.
7. Vaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa D on NH₂-ryhmä, R:llä, Y:llä, A:llä, B:llä ja Z:lla on vaatimuksessa 2 määriteltä merkitys, metyloidaan muurahaishapon ja formaldehydin

vesiliuoksen muodostamalla liuoksella kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin D on $-N(R^3, R^4)$ -ryhmä, jolloin R^3 ja R^4 ovat kumpikin metyylejä, R:llä, Y:llä A:lla, B:llä ja Z:lla on yllä määritelty merkitys.

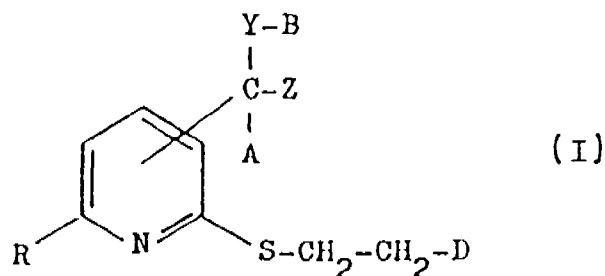
8. Vaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa D on $-NH_2$ -ryhmä, R:llä, Y:llä, A:lla B:llä ja Z:lla on vaatimuksessa 2 määritelty merkitys, annetaan reagoida syanimino-ditiokarbonihappodimetyyliesterin kanssa, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin D on $-NH-E$ -ryhmä, jossa E on ryhmä (a), R:llä, Y:llä, A:lla B:llä ja Z:lla on vaatimuksessa 2 määritelty merkitys.

9. Vaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa D esittää $-NH-E$ -ryhmää ja E on ryhmä (a), annetaan reagoida metyyliamiinin kanssa, E on ryhmä (b) ja R:llä, A:lla, Y:llä, B:llä ja Z:lla on vaatimuksessa 2 määritetty merkitys.

10. Vaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa D on $-NH-E$ -ryhmä ja E edustaa (a)-ryhmää, annetaan reagoida hydratsiinhydraatin kanssa, vastaavan kaavan (I) -mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa D on $-NH-E$ -ryhmä, E edustaa ryhmää (c) ja R:llä, Y:llä, A:lla, B:llä ja Z:lla on vaatimuksessa 2 määritelty merkitys.

PATENTKRAV

1. Föreningar med formeln (I),



varvid

- R betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer
- Y betecknar en syre- eller svavelatom, och
 ifall Y betecknar en svavelatom,
- Z betecknar en fenylgrupp som är valfritt substituerad med
 en eller flera halogenatomer och/eller en alkylgrupp
 med 1-4 kolatomer,
- B betecknar en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1, \text{R}^2)-$ grupp, där R^1 och R^2 vardera
 skilt för sig betecknar en alkyl med 1-4 kolatomer eller
 en alkylfenyl, i vilken alkyliden har 1-4 kolatomer,
- A betecknar en väteatom ; eller
 ifall Y betecknar en syreatom,
- A och B tillsammans bildar en valensbindning eller skilt för sig
 betecknar en väteatom,
- Z betecknar en fenyl, som är valfritt substituerad med en
 eller flera halogenatomer och/eller en alkylgrupp med 1-4
 kolatomer, en hydroxyl eller amino,
 förutsatt att ifall A och B skilt för sig betecknar väte,
 så betecknar Z något annat än hydroxyl eller amino,
- D betecknar en $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)-$ eller $-\text{NH}-$ grupp, en hydroxyl eller
 en halogenatom, varvid
 R^3 och R^4 vardera skilt för sig betecknar en väteatom, en
 alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en alkylfenyl, i vilken

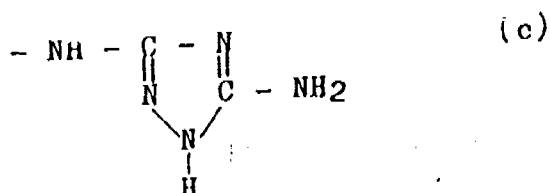
alkyldelen har 1-4 kolatomer eller en R-CO-grupp, i vilken R har ovan angiven betydelse,
E betecknar en grupp med formeln (a)



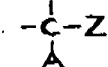
en grupp med formeln (b)



eller en grupp med formeln (c)

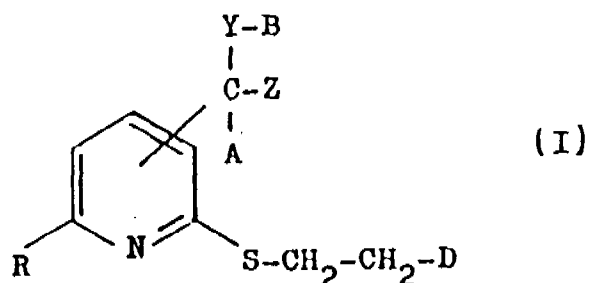


och substituenten Y-B är ansluten till pyridinringen i 3- eller



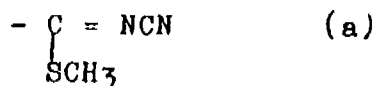
4-ställning, förutsatt att om Y betecknar en syreatom och A och B tillsammans bildar en valensbindning så betecknar D något annat än en $-N(R^3, R^4)$ -grupp, och syraadditionssalt av dessa.

2. Förfarande för framställning av pyridinderivat med formeln (I),

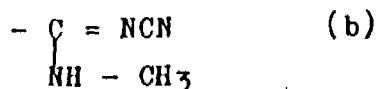


varvid

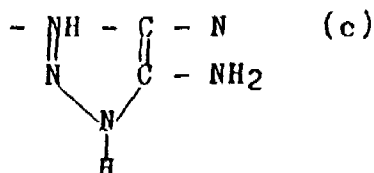
- R betecknar en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer
- Y . betecknar en syre- eller svavelatom, och
ifall Y betecknar en svavelatom,
- Z betecknar en fenylgrupp som är valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer och/eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer,
- B betecknar en $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1, \text{R}^2)-$ grupp, där R^1 och R^2 vardera skilt för sig betecknar en alkyl med 1-4 kolatomer eller en alkylfenyl, i vilken alkyliden har 1-4 kolatomer,
- A betecknar en väteatom ; eller
ifall Y betecknar en syreatom,
- A och B tillsammans bildar en valensbindning eller skilt för sig betecknar en väteatom,
- Z betecknar en fenyl, som är valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer och/eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en hydroxyl eller amino,
förutsatt att ifall A och B skilt för sig betecknar väte, så betecknar Z något annat än hydroxyl eller amino,
- D betecknar en $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)-$ eller $-\text{NH}-$ grupp, en hydroxyl eller en halogenatom, varvid
 R^3 och R^4 vardera skilt för sig betecknar en väteatom, en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en alkylfenyl, i vilken alkyliden har 1-4 kolatomer eller en $\text{R}-\text{CO}-$ grupp, i vilken R har ovan angiven betydelse,
- E betecknar en grupp med formeln (a)



en grupp med formeln (b)



eller en grupp med formeln (c)



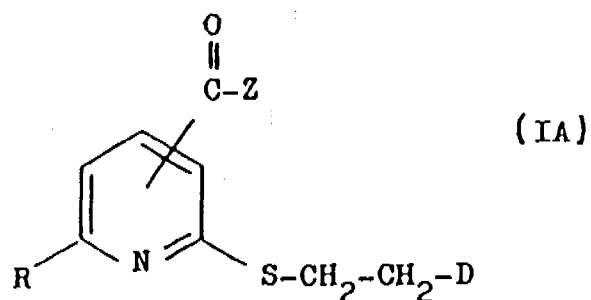
och substituenten Y-B är ansluten till pyridinringen i 3- eller



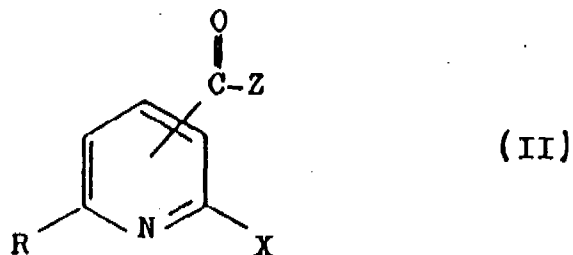
4-ställning, förutsatt att om Y betecknar en syreatom och A och B tillsammans bildar en valensbindning så betecknar D något annat än en $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)$ -grupp, och syraadditionssalt av dessa.

k ä n n e t e c k n a t därav att man

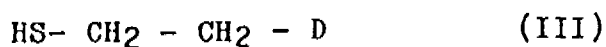
a) för framställning av föreningar med formeln (IA), där R, Z och D har ovan angivna betydelser



a₁) omsätter 2-halopyridinderivat med formeln (II), där R och Z har ovan angivna betydelser och X är en halogenatom,

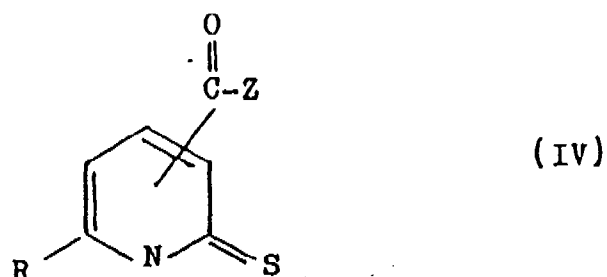


med ett tiolderivat med formeln (III) eller med syraadditionssalt av dessa,



varvid D har ovan angiven betydelse, eller

a₂) omsätter ett pyridin-2-tionderivat med formeln (IV), där Z och R har ovan angivna betydelser,



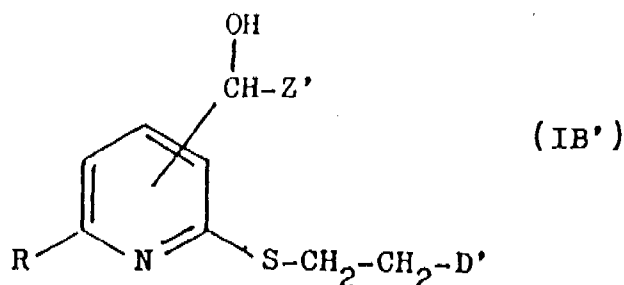
med ett 2-haloetanderivat med formeln (V) eller med ett syraadditionssalt av detta,



varvid D har ovan angiven betydelse, och
X betecknar en halogenatom,

och om man så önskar valfritt reducerar en förening med formeln
(IA), i vilken Z betecknar en fenylgrupp som är substituerad
med en eller flera halogenatomer och/eller en alkylgrupp med
1-4 kolatomer, varvid R och D har ovan angivna betydelser, efter
det att den frigjorts från sitt salt eller efter separering ;

b) för framställning av föreningar med formeln (IB'),

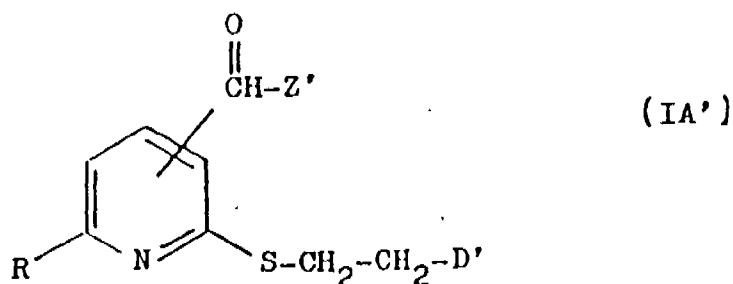


där

Z' betecknar en fenylgrupp, som valfritt är substituerad med
en eller flera halogenatomer och/eller alkylgrupper med
1-4 kolatomer,

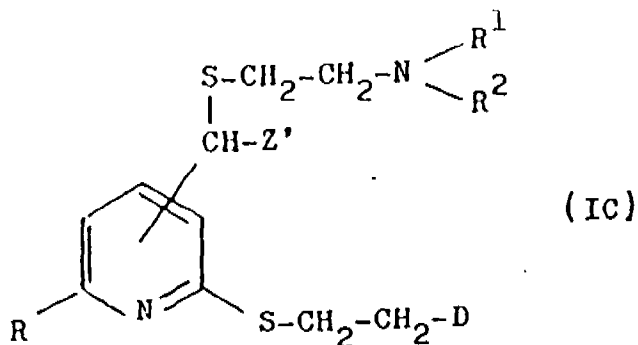
D' betecknar en $-N(R^3, R^4)$ -grupp,

där R^3 och R^4 har ovan angivna betydelser
reducerar föreningar med formeln (IA')

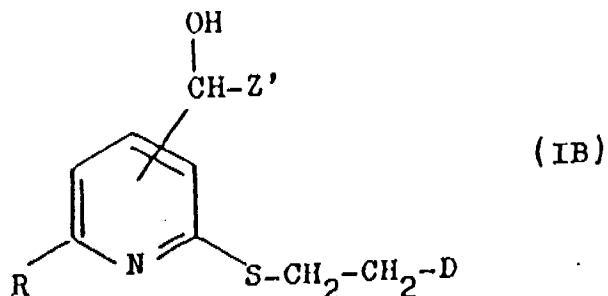


varvid R, D och Z har ovan angivna betydelser; eller

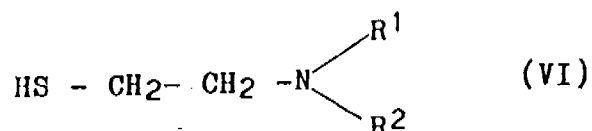
c) för framställning av föreningar med formeln (IC),



omsätter föreningar med formeln (IB), där R, D och Z' har ovan angivna betydelser,



med föreningar med formeln (VI) eller med syraadditionssalt av dessa,



varvid R^1 och R^2 har ovan angivna betydelser, och om man så önskar omvandlar grupp D i den erhållna föreningen, i vilken R, A, Y, B, Z ; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och E har ovan angivna betydelser till en annan grupp, varvid D har ovan angiven betydelse, och/eller om man så önskar omvandlar den erhållna föreningen med formeln (I) till dess syraadditionssalt eller frigör den från detta.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, alternativ a_1) k ä n n e - t e c k n a t därav att reaktionen utförs i ett lösningsmedel i närvaro av ett syrabindande ämne.

4. Förfarande enligt patentkrav 2, alternativ a_2) k ä n n e - t e c k n a t därav att reaktionen utförs i en koncentrerad saltsyralösning vid reaktionsblandningens kokpunkt.

5. Förfarande enligt patentkrav 2, alternativ a_2) k ä n n e - t e c k n a t därav att reaktionen utförs i en lägre alkohol i närvaro av en alkalimetallhydroxid.

6. Förfarande enligt patentkrav 2, alternativ a_2) eller b) k ä n n e t e c k n a t därav att man reducerar föreningar

med formlerna (IA) eller (IA'), i vilka Z betecknar en fenylgrupp som kan vara valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer och/eller med en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och de övriga substituenterna har de betydelser som anges i patentkrav 2, med hjälp av metallhydridkomplex.

7. Förfarande enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k n a t därav att man metylerar en förening med formeln (I), där D är en NH_2 -grupp, R, Y, A, B och Z har de betydelser som anges i patentkrav 2, med en vattenlösning bestående av myrsyra och formaldehyd, för framställning av föreningar med formeln (I), varvid D är en $-\text{N}(\text{R}^3, \text{R}^4)$ -grupp, där både R^3 och R^4 betecknar metylgrupper, och R, Y, A, B och Z har ovan angivna betydelser.

8. Förfarande enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k n a t därav att man omsätter en förening med formeln (I), där D är en NH_2 -grupp, R, Y, A, B och Z har de betydelser som anges i patentkrav 2, med cyaniminoditiokarboxylsyrans dimetylester för framställning av föreningar med formeln (I), varvid D är en $-\text{NH}-\text{E}$ -grupp, där E betecknar en grupp (a), och R, Y, A, B och Z har de betydelser som anges i patentkrav 2.

9. Förfarande enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k n a t därav att man omsätter en förening med formeln (I), där D betecknar en $-\text{NH}-\text{E}$ -grupp och E betecknar en grupp (a), med metylamin, E betecknar en grupp (b) och R, A, Y, B och Z har de betydelser som anges i patentkrav 2.

10. Förfarande enligt patentkrav 2 k ä n n e t e c k n a t därav att man omsätter en förening med formeln (I), där D är en $-\text{NH}-\text{E}$ -grupp och E betecknar en grupp (a), med hydrazinhydrat för framställning av motsvarande förening med formeln (I), där D är en $-\text{NH}-\text{E}$ -grupp, E betecknar en grupp (c) och R, Y, A, B och Z har de betydelser som anges i patentkrav 2.