



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

75560

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 213/32, 239/26

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	803239
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	14.10.80
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	14.10.80
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.04.81
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.88
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	15.10.79
USA(US) 085011 Toteennäytetty-Styrkt		

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

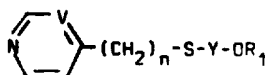
(72) Joseph George Lombardino, Niantic, Connecticut,
Charles Armon Harbert, Waterford, Connecticut, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

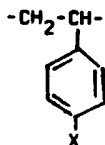
(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(hydroksialkyyli-
metyyli)pyridiiniin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
nya terapeutiskt användbara 4-(hydroksialkyltiometyl)pyridiner

(57) Tiivistelmä:

Keksintö koskee uusia 4-(2-hydroksietyyli-
metyyli)pyridiinejä, jolla on kaava:



jossa V on N tai C-H, n on 1 tai 2, Y on o-fenyleeni, propy-
leeni, etyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2
metyyliryhmällä ja/tai yhdellä fenyyli-
ryhmällä, -CH₂-CH- tai
CH₂OH

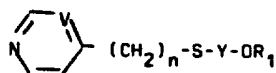


jossa X on nitro tai metoksi, ja R₁ on vety, metyyli, (C₂-C₅)-
alkanoyyli tai bentsoyyli, sillä edellytyksellä, että Y:n ol-
lessa -CH₂-CH-, R₁ on vety, ja lähisukuisia yhdisteitä sekä
CH₂OH

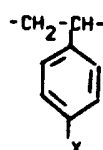
näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-
uulojen. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tulehdus-
vastaisia ja immuunostärövaikutusta. Edullisia yhdisteitä ovat
4-(2-hydroksietyyli-
metyyli)pyridiini, 4-(2-hydroksi-
fetyyli-
metyyli)pyridiini, 4-(2-hydroksi-1-propyyli-
metyyli)pyridiini, 4-(3-hydroksi-2-butyyli-
metyyli)pyridiini, 4-(2-
hydroksietyyli-
metyyli)pyrimidiini, edellä olevien yhdis-
teiden asetaattiesi-
terit ja 4-(2,3-dihydroksi-1-propyyli-
metyyli)pyridiini.

(57) Sammandrag:

Uppfinningen avser nya 4-(2-hydroxietyltiometyl)-pyridiner med formeln:



vari V är N eller C-H, n är 1 eller 2, Y är o-fenylen, propylen, stylen, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 metylgrupper och/eller med en fenylgrupp, $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$, eller

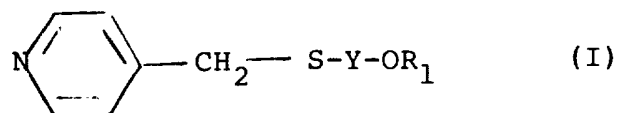


vari X är nitro eller metoxi, och R₁ är väte, metyl, (C₂-C₅)-alkanoyl eller bensoyl, under förutsättning att då Y är $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$ är R₁ väte, och när besläktade föreningar samt deras

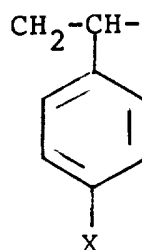
farmaceutiskt godtagbara syreadditionssalter. Föreningarna enligt uppfinningen har antiinflammatorisk och immunoreglerande aktivitet. Föreningarna med företräde inkluderar 4-(2-hydroxietyltiometyl)pyridin, samt 4-(2-hydroxifenyltiometyl)pyridin, 4-(2-hydroxi-1-propyltiometyl)pyridin, 4-(3-hydroxi-2-butyltiometyl)pyridin, 4-(2-hydroxietyltiometyl)pyrimidin, acetatestrarna som motsvarar ovanstående föreningar, och 4-(2,3-dihydroxi-1-propyltiometyl)pyridin.

75560

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(hydroksialkyyliometyyli)pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa Y on o-fenyleeni; trimetyleni; etyleeni, joka mahdollisesti on substituoitu 1 tai 2 metyyli-ryhmällä ja/tai yhdellä fenyyli-ryhmällä; $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$; tai



jossa X on nitro tai metoksi; ja R_1 on vety, metyyli tai asetyyli, sillä edellytyksellä, että Y:n ollessa $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ R_1 on vety

ja Y:n ollessa trimetyleenin R_1 on vety tai asetyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Tulehduksenvastaisina aineina käyttökelpoisia yhdisteitä tunnetaan lukuisia, esimerkiksi kortikosteroidit, fenyylibutatsoni, indometasiini, piroksikaami ja muut bentsotiatsiinioksidit (US-patenttijulkaisu 3 591 584), 2-okso-2,3-dihydrobentsofuraani-3-karboksamidit (US-patenttijulkaisu 3 676 463) ja substituoidut diaryyli-imidatsolit (US-patenttijulkaisu 3 707 475). Näillä yhdisteillä on terapeuttista vaikutusta niveltulehdukseen ja muihin tulehdustiloihin. Tällaisia tulehdustiloja on käsitelty myös immunosäätöaineilla, kuten levamisolilla, jonka käyttöä on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa Arthritis and Rheumatism, 20 (1977) 1445 ja Lancet, 1 (1976) 393. Etsittäessä uusia, yhä parempia näiden tautitilojen hoitoon käytettäviksi sopivia terapeuttisia aineita havaittiin esillä olevan keksinnön mukaisilla uusilla pyridiineillä olevan aktiivisuutta immunovastetta säättävänä aineina imettäväsillä ja niillä on erityistä arvoa käsiteltäessä nivelreumaa ja muita tautitiloja, joissa pyritään immunovasteen säätöön.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat uusia. Julkaisussa Vjdelek et al., Chem. Listy. 47 (1953) 49, ks. Chem. Abstr. 49, (1955) 336F on kuvattu isomeerinen 3-(2-hydroksietyyliitiometyyli)-pyridiini, jolla yhdisteellä ei kuitenkaan ole mainittu olevan farmakologista aktiivisuutta, ja US-patenttijulkaisussa 3 558 640 on kuvattu isomeerinen 2-(3-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiini, jolla on ilmoitettu olevan tulehduksenvastaista aktiivisuutta, mutta jolla ei ole aktiivisuutta immunovastetta säättävänä aineena.

Nyt on yllättäen havaittu, että uusia kaavan (I) mukaisia pyridiinijohdannaisia sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan käyttää terapeuttisina immunovasteen säätäjinä. Ne ovat erityisen käyttökelpoisia käsiteltäessä esimerkiksi nivelreumaa, jossa on aikaisemmin käytetty erikseen sekä tulehduksenvastaisia aineita että immunosäätöaineita.

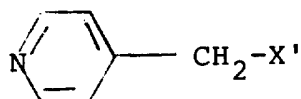
Edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset pyridiinit,

joissa Y on o-fenyleeni () ; etyleeni; $-\text{CH}_2\text{CH}-$; $-\text{CH}-\text{CH}-$; tai $-\text{CH}_2-\text{CH}-$, erityisesti alkoholin tai asetaattiesterin muodossa (so. R_1 on vety tai asetyyli). Erittäin hyvän oraalisen aktiivisuutensa vuoksi immunovastesäätäjänä kaikkein edullisin yhdiste (joka voi muodostua myös in vivo metaboliittina asetaattiesteristä) on 4-(2-hydroksietyylitiometyyli)pyridiini.

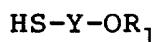
Immunosäätövaikutus kokeillaan ns. E-rusetti-menetelmällä, jossa mitataan koeyhdisteen kyky palauttaa hiirille, joiden kateenkorva on poistettu, punasolujen rusettimuodostus. Nämä kokeet kuvataan yksityiskohtaisemmin jäljempänä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan (I) mukaisten 4-(hydroksialkyyliometyyli)pyridiinien valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jolla on kaava:



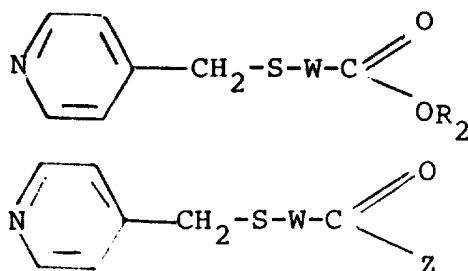
jossa X' on halogeeni, saatetaan reagoimaan olennaisesti ekvivalenttisen määrän kanssa yhdistettä, jolla on kaava:



jossa Y ja R_1 merkitsevät samaa kuin edellä, reaktioinertissä liuottimessa 0-120°C:ssa mahdollisesti emäksisen katalysaattorin läsnäollessa, kunnes reaktio on olennaisesti täydellinen, tai

b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on vety ja Y on $-\text{W}-\underset{\text{Z}}{\text{CH}}-$, yhdiste, jolla on kaava

tai



jolloin R_2 on (C_1-C_4) -alkyyli tai vety, W on metyleeni, joka mahdollisesti on substituoitu metyyli- tai fenyyli-ryhmällä, ja Z on vety, metyyli tai fenyyli, sillä edellytyksellä, että W:n ollessa fenyyli-substituoitu Z on vety tai metyyli, pelkistetään hydridillä reaktioinertissä liuottimeissa $0-100^{\circ}\text{C}$:ssa, ja haluttaessa

saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety, asyloidaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on asetyyli, sopivalla happokloridilla tai happoanhydridillä;

kaavan (I) mukaisen yhdisteen maa-alkalisuola, jossa yhdisteessä R_1 on vety, metyloidaan metyylihalogenidilla tai dimetyylisulfaatilla kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on metyyli; tai

saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Valmistusmenetelmiin sisältyy reaktio, jossa orgaanisen halogenidin halogeeni korvataan orgaanisella tio-tähteellä. Reaktion helpottamiseksi siinä voidaan käyttää ekvivalenttista määrää vahvaa emästä merkaptaanin muuttamiseksi anioniseksi suolaksi, joka pystyy huomattavasti tehokkaammin muuttamaan orgaanisen halogeenin tioetteriksi. Kun reaktiossa käytetään yhtenä reaktanttina pyridiiniyhdisteen hapanta suolaa (esim. 4-pikolyylikloridi-hydrokloridi) tai happoa (esim. α -merkaptopropionihappo), niin reaktioon lisätään vastaava määrä emästä. Reaktiossa käytettäväksi sopivia liuottimia on monia, esimerkiksi alkoholit, asetonitriili, dimetyyliformamidi jne., ainoana vaatimuksena on, että liuotin on inertti sekä reagoivien aineiden että tuotteen suhteen, ja että reagoivat aineet jossakin määrin liukenevat siihen. Liuotimen tulisi edullisesti olla vähemmän hapan kuin merkaptani, jotta tioanionin muodostuminen tapahtuisi helposti. Reaktiossa käytetty lämpötila ei ole kriittinen (esim. $0-120^{\circ}\text{C}$). Sen tulisi olla riittävän korkea sopivan reaktionopeuden saavuttamiseksi, muttei niin korkea, että se aiheuttaa yhdisteiden hajoamista. Kuten alalla hyvin tiedetään, reaktionopeus riippuu orgaanisen halogenidin luonteesta (nopeus: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$) sekä halogenidin että merkaptaanin rakenteesta ja liuotimesta. Reaktio-

ajan tulisi maksimisaantojen saavuttamiseksi olla sellainen, että reaktio on lähes täydellinen (esim. yli 95 %:inen reaktio käytettäessä ekvivalenttisia määriä halogenidia ja merkaptania) (esim. 1 tunnista useampaan vuorokauteen). Reaktiota voidaan seurata helposti ohutkerroskromatografialla käyttäen jotakin monista kaupallisesti saatavissa olevista UV-indikaattoria sisältävistä silikageelilevyistä. Sopivia eluenteja ovat kloroformi/metanoli-seokset, joissa liuottimien suhteet vaihtelevat reaktiotuotteen polaarisuudesta riippuen, kuten alalla hyvin tunnetaan. Useimmissa tämäntyyppisissä reaktioissa sopii käytettäväksi eluentsi, joka sisältää 9 osaa kloroformia ja 1 osan metanolia. Polaarisempien yhdisteiden ollessa kyseessä metanolin osuutta lisätään (esim. 4 osaa kloroformia/1 osa metanolia). Joskus on edullista lisätä eluentsiin aina 5 %:iin asti etikkahappoa, varsinkin happoadditiosuolojen ollessa kyseessä. Eluentsina voidaan käyttää myös etyyliasetaattia ja muita alcoholeja (esim. butanoli) sekä myös vettä sisältäviä seoksia. Reaktion edistyessä siinä muodostuu ekvivalenttinen määrä vahvaa happoa, joka neutraloi reaktioon pannun ekvivalenttisen määrän emästä. Reaktion kulkua voidaan tästä syystä seurata myös pH-mittauksin.

Menetelmissä käytetyt hydridipelkistykset voidaan suorittaa monilla eri reagensseilla, yleensä reaktio suoritetaan lievässä olosuhteissa. Tavallisimmat kaupallisesti saatavissa olevat metallihydridipelkistimet ovat alenevassa aktiivisuusjärjestyksessä aluminiumhydridi, litiumboorihydridi ja natriumboorihydridi. Viimemainittua voidaan aktivoida lisäämällä litiumkloridia tai aluminiumkloridia. Kaupallisesti saatavana kauppanimellä "Red-al" on myös vähemmän reaktiivinen litium-aluminiumhydridin johdannainen, joka on 70-%:inen bis-(2-metoksi-etoksi)aluminiumhydridin liuos bentseenissä, ja litiumaluminiumhydridin 50-%:inen öljysuspensio, jonka käsittely on helppompaa kuin itse litiumaluminiumhydridin. Karboksyylihappojen ja esterien pelkistykseen tarvitaan vahva hydridipelkistin, kuten litiumaluminiumhydridi tai aluminiumkloridilla aktivoitu natriumboorihydridi. Tällaisessa hydridipelkistyksessä on

olennaista, että liuotin on aproottinen eikä sisällä pelkistyviä ryhmiä (erityyppisiä karbonyylifunktioita, nitriili, nitro, alifaattinen halogeeni, sulfonaatti, jne.). Edullisia liuottimia ovat eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, 1,2-dimetoksietaani, bis(2-metoksietyyli)eetteri jne. Lämpötila ja reaktioaika eivät ole kriittisiä, tavallisesti reaktio suoritetaan 0-100°C:ssa reaktioajan ollessa jopa 24 tuntia.

Esterien pelkistykseen voidaan käyttää samoja reagensseja kuin happojen pelkistykseen. Litiumboorihydridiä voidaan käyttää myös yksinään, mutta reaktio-olosuhteiden tulee olla rankemmat (esim. palautusjäähdytysolosuhteet tetrahydrofuraanissa). Esterien pelkistykseen sopii myös hyvin edellä mainittu Red-al. Sopivia liuottimia käytettäväksi Red-alin kanssa ovat tolueeni, bentseeni, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani jne. Sopivaa lämpötilaa ja reaktioaikaa käsiteltiin jo edellä. Aldehydien ja ketonien pelkistykseen, ei kuitenkaan nitrosubstituoidun ketonin pelkistykseen, voidaan käyttää edellä happojen ja esterien pelkistyksessä käytettäviä reaktio-olosuhteita. Aldehydien ja ketonien pelkistämiseen voidaan käyttää myös litiumboorihydridiä lievissä olosuhteissa (esim. 25°C, tetrahydrofuraanissa), jolloin liuotinten suhteen sopii sama, mitä edellä litiumaluminiumhydridin yhteydessä esitettiin. Edullisemmin käytetään kuitenkin heikompa reagenssia, natriumboorihydridiä. Sitä käytetään yleensä proottisessa liuottimessa, joka ei ole hapan (vesi, C₁-C₅-alcoholit), 85°C:ssa tai alemmassa lämpötilassa (tavallisesti alle 35°C:ssa vedessä). Reaktioaika ei ole kriittinen, se on tavallisesti 1-24 tuntia. Natriumboorihydridiä voidaan käyttää myös eetteriliuottimissa, kuitenkin proottista liuotinta tulee yleensä olla läsnä, jotta pelkistys tapahtuisi sopivassa ajassa. Pelkistettäessä ketoneja aromaattisen nitrofunktion läsnäollessa käytetään edullisesti vieläkin lievempää hydridipelkistintä, natriumsyaaniboorihydridiä. Tämän reagenssin yhteydessä käytetään edullisesti jonkin verran happoa sisältävää vettä tai metanolia, jolloin pH pidetään kuitenkin 3:n yläpuolella reagenssin hajoamisen välttämiseksi. Lämpötila on

yleensä 0-40°C ja reaktioaika aina 24 tuntiin asti.

Grignard-reagenssin additioreaktiot suoritetaan tavallisesti lisäämällä liuokseen etukäteen muodostettua Grignard-reagenssin eetteriliuosta vapaan pyridiinimäksen pyridiinies-
terin tai ketonin liuokseen eetteriliuottimessa, kuten tetra-
hydrofuraanissa, dioksaanissa tai 1,2-dimetoksietaanissa, taval-
lisesti lämpötila-alueella 0-60°C, sopivasti 0-25°C:ssa, jolloin
reaktioaika on aina 3 vuorokauteen asti.

Kaavan (I) mukaiset metyyliesterijohdannaiset voidaan valmistaa vastaavista alkoholeista käyttämällä metyylihaloge-
nideja (edullisesti metyylijodidia, koska on erittäin reak-
tiivinen) tai dimetyylisulfaattia, joka saatetaan reagoimaan
etukäteen muodostetun prekursorialkoholin maa-alkalisuolan
liuoksen kanssa inertissä, aproottisessa liuottimessa, ku-
ten hiilivedyissä (esim. tolueeni, metyyliisykloheksaani), eet-
terissä (esim. tetrahydrofuraani, dimetoksietaani) tai muussa
liuottimessa (esim. dimetyyliformamidi). Reaktiolämpötila
(tavallisesti 0-100°C) ei ole kriittinen, ja huoneen lämpö-
tila on sopiva. Reaktiota voidaan seurata ohutkerroskromato-
grafialla sekä myös pH-arvon perusteella, kuten edellä orgaa-
nisten halogenidien ja merkaptaanien välisen reaktion yh-
teydessä kuvattiin.

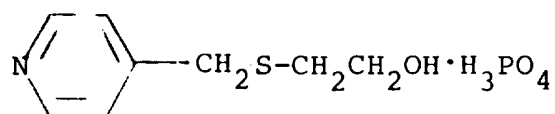
Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on vety, asy-
lointi voidaan suorittaa monin eri tavoin. Suorin reaktiotapa
käsittää vapaan emäksen muodossa olevan pyridiinialkoholin
reaktion happokloridin tai happoanhydridin kanssa. Haluttaessa
voidaan lisätä myös muuta emästä (epäorgaaninen emäs tai ter-
tiäärinen amiini). Vaihtoehtoisesti pyridiinialkoholin happo-
suola voidaan asyloida samoilla reagensseilla käyttäen mukana
vähintään ekvivalenttista määrää emästä. Samantyyppisessä
reaktiossa happo saatetaan reagoimaan klooriformiaatin kans-
sa käyttäen mukana ekvivalenttista määrää tertiääristä amii-
nia, kuten trietyyliamiinia, N-metyylimorfoliinia, dimetyyli-
aniliinia, N-metyylipiperidiiniä jne., jolloin saadaan seka-
anhydridi, joka sitten saatetaan reagoimaan pyridiinialkoholin

kanssa. Näissä asylointireaktioissa voidaan liuottimena käyttää itse anhydridiä tai mitä tahansa liuotinta, joka on aproottinen ja reaktanttien ja tuotteiden suhteen inertti, esimerkiksi halogenoituja hiilivetyjä (esim. metyleenikloridi), dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia, eettereitä (esim. tetrahydrofuraani, 1,2-dimetoksietaani) jne.

Menetelmissä käytetyt lähtöaineet ovat yleisesti kirjallisuudessa kuvattuja tai kaupallisesti saatavia. Alifaattisia merkaptaneja voidaan valmistaa vastaavista halogenideista reaktiossa tioureaan kanssa, jolloin saadaan tiouroniumsuola, joka hydrolysoidaan emäksisissä olosuhteissa (katso valmistukset 1 ja 2), tai orgaanisen halogenidin reaktiossa rikkivedyn tai alkalimetallihydrosulfidin kanssa [esim. merkaptoseoni, Hromatka et al., Monatsch. 78, 32 (1948)], tai hydrolysoimalla tioliesteri [esim. 2-metoksietyylimerkaptaani, 2-merkaptto-1-propanoli, α -merkaptto- α -fenyyliasetoni, Chapman et al., J. Chem. Soc., 579 (1950); Sjöberg, Ber. 75, 13 (1942); von Wacek et al., Ber. 75, 1353 (1942)], kun taas ainoaa tarvittavaa aromaattista merkaptaanilähtöainetta, 2-merkaptofenolia on kaupallisesti saatavissa. Lähtöaineina tarvittavat orgaaniset halogenidit ovat myös yleensä kaupallisia tuotteita tai kirjallisuudessa kuvattuja tuotteita. Tyypillisiä näiden halogenidien valmistusmenetelmiä ovat alkoholin suora halogenointi, alkoholin saattaminen reagoimaan halogeenivedyn tai fosforihalogeenidin kanssa tai halogeenivedyn ja epoksidin additioreaktio. Tarvittavat reagenssit, mukaanlukien hydridipelkistimet ja Grignard-reagenssit, ovat kaupallisia tuotteita.

Keksinnön suojapiiriin kuuluvat myös uusien pyridiinien ja pyrimidiinien farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, joita voidaan helposti valmistaa saattamalla vapaa emäs kosketukseen sopivan mineraalihapon tai orgaanisen hapon kanssa joko vesiliuoksessa tai sopivassa orgaanisessa liuottimessa. Suola voidaan sitten eristää saostamalla tai haihduttamalla liuotin. Keksinnön mukaisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi kloorivetyhapon, rikki-

hapon, bentseenisulfonihapon, sitruunahapon, lauryylisulfonihapon, fumaarihapon, oksaalihapon, maleiinihapon, metaanisulfonihapon, viinihapon, p-tolueenisulfonihapon ja meripihkahapon suolat. Moniemäksisten happojen kanssa muodostetut suolat voivat sisältää yhtä happomolekyyliä kohti useampia emäsmolekyyliä. Edullisimpia ovat kuitenkin hapon ja emäksen moolisuhteessa 1:1 muodostetut happoadditiosuolat. Erityisen edullinen keksinnön mukainen suola on 4-(2-hydroksietyyli)pyridiniumdivetyfosfaatti:



joka on hyvin kiteytyvä ja helposti puhdistettavissa ja jonka vesiliukoisuus on hyvä, mikä tekee sen helposti biologisesti käytettäväksi.

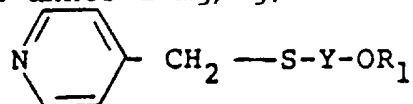
Kuten edellä mainittiin, keksinnön mukaisten yhdisteiden immunosäätövaikutus voidaan kokeilla hiiren E-rusettimenetelmällä. Jotta hiirellä tapahtuisi normaali rusetti-muodostus lampaan punasolujen kanssa, on hiirellä oltava kateenkorvarauhanen jäljellä (katso esim. Bach ja Dardenne, Immunol. 25 (1973) 353). Koemenetelmässä tutkitaan lääkeaineen kyky palauttaa aikuisilla hiirillä, joilta on poistettu kateenkorva, atsatiopriini-herkät, rusetteja muodostavat solut normaalieläinten tasolle. Rusetinmuodostusta tutkitaan erityisesti CD-1 hiirillä, joilta 4 viikon ikäisinä on poistettu kateenkorva, ja joita käsitellään aikaisintaan 14 vrk kateenkorvan poistoleikkauksen jälkeen (ATK-hiiret). ATK-hiirille annetaan oraalisesti joko lääkettä tai pelkästään sen suolaliuoskantaja-ainetta. 16 tunnin kuluttua valmistetaan kolmen hiiren pernoista yhteisesti yksittäissolususpensiot Hanks'in tasapainotettuun suolaliuokseen (HBSS). Kuhunkin putkeen lisätään 0,1 ml lymfosyyttejä (6×10^7 /ml) HBSS-liuoksessa ja joko 0,1 ml HBSS-liuosta tai 0,1 ml atsatiopriiniä HBSS-liuoksessa ($40 \mu\text{g}/\text{ml}$). 90 mi-

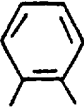
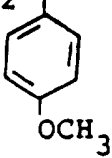
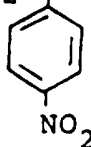
nuutin inkuboinnin jälkeen 37°C :ssa solut pestään 2×5 ml:lla HBSS-liuosta, laimennetaan 0,2 ml:ksi ja solususpensioon lisätään 0,2 ml lampaan punasoluja (erytrosyyttejä) ($1,2 \times 10^8$ solua/ml). Solususpensiota pipetoidaan hemaglutaanikoelaseilla 10 μl ja rusettien lukumäärä lasketaan. Koeyhdisteiden vaikutus atsotiopriini-herkkien, rusetteja muodostavien solujen kyvyn palauttamiseksi normaaliksi tai normaalin ylittäväksi määritetään. Normaalihiirillä atsotiopriini-herkkyys on $42 \% \pm 12 \%$. Aikuisilla hiirillä, joilta on poistettu kaateenkorva, atsotiopriini-herkkyys on $3 \pm 3 \%$. Keksinnön mukaisen yhdisteiden vaikutus eri oraalisilla annoksilla (mg/kg hiiren painoa) atsotiopriini-herkkien rusetteja muodostavien solujen kyvyn palauttamiseksi normaalitasolle tai sen ylittäväksi esitetään taulukossa I. Mitä korkeampi %-luku ja mitä alempi vaikuttava annos, sitä aktiivisempi yhdiste on immunsäätöaineena.

Taulukko I

Immunosäätöaktiivisuus

Pyridiini johdannaisten aktiivisuus E-rusetti-
kokeessa (oraalinen annos 1 mg/kg)



<u>Y</u>	<u>R¹</u>	% rusetin muodostamia soluja
-CH ₂ -CH ₂ -	H	50, 43 ^{a,b}
-CH-CH- CH ₃ CH ₃	H	63
-CH ₂ -CH- CH ₂ OH	H	57
	H	59
-CH-CH ₂ - CH ₃	H	40
-CH-CH ₂ - C ₆ H ₅	H	33
-CH ₂ -CH- CH ₃	H	56
-CH ₂ -CH- C ₆ H ₅	H	8, 39 ^{a,c}
-CH ₂ -CH- 	H	43
-CH ₂ -CH- 	H	40

75560

Taulukko I (jatkoa)

<u>Y</u>	<u>R¹</u>	% rusetinmuodostavia soluja
$\begin{array}{c} \text{-CH-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	33
$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	39
$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	36
$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	CH_3	33
$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	$\begin{array}{c} \text{CCH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	40

Käsittelemättömät kontrollit
(hiiret, joilta kateenkorva
oli poistettu)

0-3

- a) Kahdessa eri kokeessa saadut tulokset.
- b) 60, 58 annoksella 0,3 mg/kg; 42, 53 annoksella 0,3 mg/kg;
42, 51 annoksella 0,1 mg/kg; 21, 33 annoksella 0,03 mg/kg;
16 annoksella 0,01 mg/kg
- c) 50 annoksella 10 mg/kg.

4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiinin ($Y = -CH_2CH_2-$, $R_1 = H$) aktiviteetti immunosäätöaineena (taulukko I) on huomattava. Tämä yhdiste ei myöskään estä prostaglandiinisynteesiä MC5-5 soluissa in vitro ($IC_{50} > 100 \mu M$) eikä siten ole samassa mielessä haitallisia sivuvaikutuksia (mahahaava) aiheuttava kuin monet muut ei-steroidi-tulehdusvastaiset lääkkeet (NSAI)-lääkkeet. 4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiini eroaa selvästi klassisista NSAI-lääkkeistä kokeessa, jossa mitataan UV-säteilyn aiheuttama punotus lääkeannoksella 33 mg/kg po. Tässä kokeessa 4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiini oli inaktiivinen, kun sensijaan indometasiini ja muut NSAI-lääkeaineet aiheuttavat selvän punotuksen estymisen.

4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiini antaa annoksesta riippuvaa suojavaikutusta moniniveltulehduksessa, joka aiheutetaan Wistar-Lewis-rotille injektoimalla täydellistä Freund'in adjuvanttia. Tämä yhdiste on aktiivinen tässä kokeessa annostasolla 3,3-33 mg/kg po. ja sen ED_{50} -arvo on noin 33 mg/kg. Sen niveltulehdusvastainen teho on selektiivinen vaikutuksen tapahtuessa hidastetusti lymfoidisoluvälitteisesti (sekundaarinen vaikutus, jossa tauti ei leviä injektoimattomaan jalkaan), eikä nopeasti alkavaa vaikutusta adjuvantti-injektoituun jalkaan syntyvään akuuttiin tulehdukseen esiinny 4 päivän eikä 16 päivän kuluttua. Se ei vaikuta adjuvanttitaudin aiheuttamaan painon alenemiseen. Piroksikaami ja fenylobutatsoni vaikuttavat sensijaan sekä primaarisesti että sekundaarisesti ja estävät myös osittain painon alenemisen. 4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiinin niveltulehdusvastainen aktiviteetti eroaa mallinsa puolesta klassisista NSAI-lääkeaineista.

4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiinin 4 kertaa vrk:ssa annettu 33 mg/kg annos ei vaikuttanut hiirien humoraali-immunovasteeseen lampaiden punasolujen suhteen. Samoissa olosuhteissa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, metotreksaatilla, syklofosfamidilla, atsatiopriinilla ja 6-merkaptopuriinilla on selvä estovaikutus.

4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)pyridiinillä ei ole merkittävää mahahaavaa aiheuttavaa vaikutusta rotilla annoksella 100 mg/kg/po. Vaikka levamisolilla havaitaan lievää mahahaavaa aiheuttavaa vaikutusta annoksella 100 mg/kg po., niin tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ei ole. Nämä tulokset erottavat kyseiset yhdisteet selvästi fenylobutatsonista, aspiriinista ja indometanaasista,

joilla on selvää mahahaavavaikutusta vastaavasti oraalisilla annoksilla 100, 50 ja 10 mg/kg.

Kaavan (I) mukaiset uudet pyridiinit ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia terapeuttisia immunosäätöaineita lämminverisillä eläimillä. Niiden immunosäätövaikutus on erityisen arvokas käsiteltäessä nivelreumaa ja muita tautitiloja, joihin liittyy immuuniuden puute. Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat siten näihin tautitiloihin liittyvää kupua ja turvotusta vähentävästi kun ne säättävät potilaan immunovastetta ja siten lieventävät taudin aiheuttajana olevaa immuunisairautta ylläpitämällä immuuniutta.

Lämminveristen eläinten immunovastetta voidaan säätää antamalla eläimille keksinnön mukaista pyridiiniä tai pyrimidiiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sellainen määrä, joka riittää immunovasteen säätöön. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa käsittelyä tarvitsevalle hoidon kohteelle tavanomaisella lääkkeenantotavalla, kuten oraalisesti tai parenteraalisesti annoksina noin 0,10 - noin 50 mg/kehonpaino-kg vuorokaudessa, edullisesti noin 0,10 - noin 10 mg/kg vuorokaudessa yhtenä annoksena tai jaettuna useammaksi osa-annokseksi. Kunkin yksilön tarvitseman optimiannoksen määrää kuitenkin käsittelystä vastuussa oleva henkilö, jolloin yleensä aluksi annetaan pienempiä annoksia, joita sitten asteittain suurennetaan sopivimman annoksen löytämiseksi. Tämä vaihtelee riippuen kulloinkin käytetystä yhdisteestä ja käsittelystä saavasta potilaasta.

Yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai laimennusaineen kanssa. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita ovat kiinteät täyte- tai laimennusaineet ja steriilit vesiliuokset tai orgaaniset liuokset. Tällaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät aktiivista ainetta sellaisina määrinä, jotka riittävät edellä kuvattuun annostukseen. Oraaliseen lääkeantoon yhdisteet voidaan liittää sopivaan kiinteään tai nestemäiseen kantaja- tai laimennusaineeseen ja muodostaa kapsleiksi, tableteiksi, jauheiksi, siirapeiksi, liuoksiksi, suspensioiksi ym. Farmaseuttinen koostumus voi haluttaessa sisältää lisäkomponentteina makuaineita, makeuttajia, täyteaineita ym. Parenteraaliseen lääkeantoon yhdisteet muodostetaan steriileiksi injektoitaviksi liuoksiksi

tai suspensioiksi veteen tai orgaaniseen liuottimeen. Voidaan käyttää esimerkiksi seesam- tai maapähkinäöljyliuoksia tai vesipitoisia propyleeniglykoliuoksia tai myös keksinnön mukaisten yhdisteiden vesiliukoisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen vesiliuoksia. Näin valmistettuja injektio-liuoksia voidaan antaa intravenöösisti, intraperitoneaalisesti, subkutaanisti tai intramuskulaarisesti, jolloin intravenöösinen ja intramuskulaarinen antotapa ovat edullisimpia.

Valmistus 1

4-pikolyyli-isotiouroniumkloridihydrokloridi

Tioureaa (11,42 g, 0,15 mol) suspendoitiin sekoittaen 45 ml:aan abs.etanolia. Suspensio kuumennettiin typpikehässä palautusjäähdytys-lämpötilaan, ja siihen lisättiin noin 15 minuutin kuluessa hienoja-koista 4-pikolyyli-kloridihydrokloridia (25,37 g, 0,15 mol) noin 100 ml:ssa abs.etanolia, jolloin ulkoinen kuumennus lisäyksen aikana keskeytettiin liiallisen kiehumisen välttämiseksi. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 6 tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja pestiin etanolilla, jolloin saatiin 4-pikolyyli-isotiouroniumkloridihydrokloridia (35,8 g), sp. 226-227°C (hajoaa; IR (KBr): 3,40, 6,05, 6,14, 62,7, 6,71 ja 12,34 μ m).

Analyysi, laskettu kaavalle $C_7H_9N_3S \cdot 2HCl$:

C 35,01; H 4,62; N 17,50

Saatu: C 35,04; H 4,61; N 17,55.

Valmistus 2

4-pikolyylimerkaptaani

4-pikolyyli-isotiouroniumkloridihydrokloridia (32,4 g, 0,135 mol) liuotettiin sekoittaen 45 ml:aan vettä, ja liuokseen lisättiin tipoitain noin 10 minuutin kuluessa natriumhydroksidin (11,02 g, 0,27 mol) lämmin liuos 18 ml:ssa vettä, jolloin reaktioseoksessa muodostui öljytippoja. Lievästi eksotermisen reaktion annettiin jatkuva samalla sekoittaen reaktioseosta noin 30 minuuttia, jonka jälkeen pH kohotettiin 7:stä 8:aan lisäämällä natriumia. Sitten pH laskettiin 6:een lisäämällä hitaasti 6-n kloorivetyhappoa. Öljymäinen tuote uutettiin eetteriin (3 x 125 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteätä ainetta sisältävää öljyä, jolla oli vahva merkaptanihaju (11,18 g). Tislaamalla öljy saatiin puhdasta 4-pikolyylimerkaptaania (4,47 g), kp 109-104°C/15 mm Hg. Ohutkerroskromatografia silikageelillä: Rf: 0,65-0,7 (eluoitiin $CHCl_3/CH_3OH$ -

seoksella 4:1). Ilman kanssa kosketukseen joutuessaan tämä merkaptaani muodostaa helposti kiinteän disulfidin.

Valmistus 3

4-pikolyyliasetatti

4-pikoliini-N-oksidia (250 g) liuotettiin etikkahapon (2,5 l) ja asetanhydridin (425 ml) seokseen. Liuos kuumennettiin hitaasti palautusjäähdytyslämpötilaan, ja sitä keitettiin palautusjäähdyttään 22 tuntia. Sitten etikkahappo ja asetanhydridi haihdutettiin, ja jäännös tyhjötislattiin käyttäen 15 cm:n fraktiokolonnia. 100°C:n astialämpötilassa ja 82°C:n kolonnilämpötilassa (1,2 mm Hg) saadut fraktiot yhdistettiin, jolloin saatiin 305,9 g 4-pikolyyliasetatin ja 3-asetoksi-4-pikoliinin seosta (87:13).

Valmistus 4

4-pikolyyllibromidihydrobromidi

4-pikolyyliasetattia (300 g, 87%:isen puhdasta) ja 3,0 litraa 48%:ista bromivetyhappoa saatettiin reagoimaan, jolloin eksotermisen reaktion ansiosta lämpötila kohosi 26°C:sta 42°C:seen. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään noin tunnin ajan (astialämpötila 124°C). Sitten reaktioseos haihdutettiin tyhjössä, ja saatu kumimainen kiinteä aine liuotettiin 1500 ml:aan abs. etanolia. Kun liuos jäähdytettiin, siitä erottui kiteistä raakaa hydrobromidisuolaa (379 g), joka suodatettiin. Puhdasta 4-pikolyyllibromidihydrobromidia (33,1 g, sp. 187,5 - 189°C) saatiin kiteyttämällä raakatuote (50 g) abs.etanolist.

Valmistus 5

4-pyrimidyyylimetyyllibromidi

Hienojakoista N-bromisukkinimidiä (4,45 g, 25 mmol) suspendoitiin kuivaan hiilitetrakloridiin (tislattu P₂O₅:n kanssa). Suspensioon lisättiin sekoittaen 4-metyyllipyrimidiiniä (97%:isen puhdasta, 1,94 g, 20 mmol). Sitten lisättiin varovasti bentsoyyliperoksidia (0,44 g, 1,8 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään ja säteilytettiin 300 W:n lampulla 6 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa, ja erottunut epäpuhtas 4-pyrimidyyylimetyyllibromidi (3,74 g) suodatettiin. Sitä käytettiin suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

4-(2-hydroksietyyli)pyridiini

A) Natriummetoksidia (170,1 g, 3,15 mol, 2,1 ekv.)

liuotettiin typpikehässä 2,7 litraan absoluuttista etanolia, liuosta sekoitettiin ja se jäähdytettiin jäähauteessa. Siihen lisättiin annoksittain noin 15 minuutin kuluessa kiinteätä 4-pikolylikloridihydrokloridia (97-%, 253,6 g, 1,5 mol, 1 ekv.). Sitten lisättiin tipoittain noin 30 minuutin kuluessa 2-merkaptoetanolin (128,9 g, 1,65 mol) liuos 300 ml:ssa etanolia. Reaktioseos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 21,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin diatomiittia, seosta sekoitettiin lyhyesti ja seos suodatettiin. Suodatuskakku lietettiin 2 x 1500 ml:aan abs. etanolia, suodokset yhdistettiin alkuperäisen suodoksen kanssa ja yhdistetty etanoliliuos haihdutettiin kiinteätä ainetta sisältäväksi öljyksi (noin 290 g). Öljy liuotettiin 1500 ml:aan kuumaa kloroformia, liuosta käsiteltiin aktiivihielellä, hiili suodatettiin ja liuos haihdutettiin öljyksi (274 g), joka kromatografoitiin 1,5 kg:lla silikageeliä 10 cm läpimittaisessa kolonnissa eluoimalla kloroformilla. Koottiin noin 3,5 litran fraktioita. Fraktiot 3-18 yhdistettiin, haihdutettiin, saatu öljy liuotettiin noin 1 litraan etyyliasetaattia ja liuos haihdutettiin, jolloin saatiin suhteellisen puhdasta 4-(2-hydroksietyyli)pyridiiniä (195,7 g). IR (filmi): 3,17, 3,51, 3,58, 6,27, 9,45 ja 12,27 μm ; $\text{pmr}/\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\delta$: 8,63-8,42 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,98 (s, leveä, 1H) ja 2,63 (t, 2H) ppm. Saatu yhdiste kiteytyi hitaasti seisotettaessa, sp. 47-48°C.

Divetyfosfaattisuola valmistettiin seuraavasti: vapaa emäs (vastavalmistettu öljy, 195,7 g, 1,16 mol) liuotettiin 488 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Vapaa emäksen liuokseen lisättiin sekoittaen tipoittain noin 10 minuutin kuluessa vesipitoisen fosforihapon (85,5 %, 132,5 g, 1,16 mol) liuos 488 ml:ssa etyyliasetaattia. Lisäyksen aikana divety-

75560

fosfaattisuola saostui öljyn ja kiinteän aineen seoksena. Se saatiin kiteytymään poistamalla reaktioseos jäähauteesta, lisäämällä 687 ml metanolia ja sekoittamalla. Suodattamalla saatiin epäpuhdasta divetyfosfaattisuolaa (274,5 g). Kiteyttämällä uudelleen noin 7 litrasta kuumaa abs.etanolia, liuottamalla kuumaan etanoliin, suodattamalla ja haihduttamalla suodos noin 5,5 litraksi ja jäähdyttämällä saatiin puhdasta 4-(2-hydroksietyyli)pyridiniumdivetyfosfaattia (228,9 g), sp. 96,5-98,5°C. IR (KBr): 3,00, 3,57, 6,12, 7,75, 9,44 μm . ^1H NMR/DMSO- d_6 /TM/5 : 8,73-8,33 (m, 6H, 4H vaihtuu D_2O :lla), 7,53-7,25 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (t, 2H) ja 2,52 (t, 2H) ppm. Analyysi laskettu kaavalle $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOS} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$:

C 35,96; H 5,28; N 5,24; P 11,59

Saatu: C 35,61; H 5,03; N 5,08; P 11,71.

Fosfaattisuolasta saatiin erittäin puhdasta vapaata emästä (sp. 48-49°C) liuottamalla suola veteen, tekemällä liuos emäksiseksi natriumhydroksidilla, uuttamalla vapaa emäs kloroformiin ja haihduttamalla uute kuiviin.

B) Vaihtoehtoisessa menetelmässä 2-merkapttoetanolia (11,9 g, 0,152 mol) liuotettiin 138,5 ml:aan abs.etanolia, ja liuos jäähdytettiin 18°C:seen. Liuokseen lisättiin natriummetoksidia (15,7 g, 0,291 mol), lämpötila kohosi 38°C:seen ja saatiin kirkas liuos. Reaktioseosta jäähdytettiin jonkin verran, ja siihen lisättiin pitäen lämpötila alle 30°C annoksittain 10 minuutin kuluessa 4-pikolyylibromidihydrobromidia (35 g, 0,138 mol). Sitten reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen 80 minuuttia. Reaktioseos haihdutettiin paksuksi massaksi, joka liuotettiin 140 ml:aan vettä, ja vesiliuos uutettiin 2 x 140 ml:lla etyyliasetaattia. Toisen uuton yhteydessä vesifaasiin liuotettiin natriumkloridia. Etyyliasetattiutteet pestiin kahdesti 150 ml:lla 1-n NaOH-liuosta, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin noin puoleen tilavuuteen. 30-35°C:n lämpötilassa, lisättiin erittäin hitaasti fosforihappoa (12,0 g, 0,122 mol) raakatuotteen saostamiseksi suoraan divetyfosfaattisuolana, joka 1 tunnin sekoittamisen jälkeen suodatettiin. Raakatuote kiteytettiin abs.etanolista, jolloin

saatiin puhdasta 4-(2-hydroksietyyli)pyridiniumdivetyfosfaattia (14,0 g).

Esimerkki 2

4-(3-hydroksi-2-butyylitiometyyli)pyridiini

Natriummetoksidia (3,40 g, 63 mmol) liuotettiin typpi-kehässä 30 ml:aan abs.etanolia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Jäähdytettyyn liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa hienoksi jauhetun 4-pikolyylidikloridihydrokloridin (5,07 g, 30 mmol) suspensio noin 30 ml:ssa abs.etanolia, jonka jälkeen lisättiin 5 minuutin kuluessa 3-merkaptto-2-butanolin $\sqrt{3}$,19 g, 30 mmol, Price et al. J. Am. Chem. Soc. 75, 2396 (1953)] liuos 6 ml:ssa abs.etanolia. Reaktioseos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 14 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, kiinteä aine uutettiin vielä etanolilla. Etanoliliuokset yhdistettiin ja haihdutettiin kiinteätä ainetta sisältäväksi öljyksi (6,31 g), joka liuotettiin kloroformiin. Liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyksi. Saatu öljy kromatografoitiin 200 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina kloroformia. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin öljyksi (5,03 g). Öljy liuotettiin noin 50 ml:aan etyyliasetaattia, liuos suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin puhdasta 4-(3-hydroksi-2-butyylitiometyyli)pyridiiniä (öljy). IR (filmi): 3,08, 3,40, 3,45, 6,24, 7,08, 9,20, 12,27 μ m m/e, laskettu: 197, saatu: 197; pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ : 8,57 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,12 (s, leveä, 1H, vaihtuu D_2O :lla), 2,75 (m, 1H) ja 1,20 (d, 6H).

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$:

C 60,88, H 7,66, N 7,10

saatu: C 60,81, H 7,77, N 7,18.

Esimerkki 3

4-(2,3-dihydroksi-1-propyyli)pyridiini

Natriummetoksidia (3,24 g, 60 mmol) liuotettiin typpi-kehässä 36 ml:aan abs.etanolia, ja liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jäähauteessa. Liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa jatkaen jäähdytystä hienojakoista 4-pikolyylidikloridihydrokloridia (5,07 g, 30 mmol) lietettynä noin 35 ml:aan abs.etano-

lia ja sitten tipoitain 3-merkaptto-1,2-propaanidiolin (3,24 g, 30 mmol) liuos 6 ml:ssa abs.etanolia noin 5 minuutin kuluessa. Reaktioseos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin yön yli (16 tuntia). Reaktioseos suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, liukenematon aines ja diatomiitti uutettiin etanolilla ja alkuperäinen suodos ja uutteen yhdistettiin ja haihdutettiin öljyksi (5,83 g). Vakuumitislauksella, jossa näytti tapahtuvan huomattavaa tuotteen hajoamista, saatiin noin 2,0 ml kohtalaisen puhdasta tuotetta (kp. $230^{\circ}\text{C}/0,3\text{ mm}$). Tisletti liuotettiin kylmään metanoliin, kiinteä aines suodatettiin pois, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä puhdasta 4-(2,3-dihydroksi-1-propyyllitiometyyli)pyridiiniä (2,15 g). IR (filmi): 2,97, 3,46, 3,50, 6,21, 7,05, 9,40 ja 12,25 μm .

Analyysi, laskettu kaavalle: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$:

C 54,25, H 6,58, N 7,03

saatu: C 54,11, H 6,39, N 7,31.

Esimerkki 4

4-(2-hydroksifenyyllitiometyyli)pyridiini

Natriummetoksidia (2,16 g, 40 mmol) liuotettiin sekoittaen typpikehässä 24 ml:aan abs.alkoholia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Siihen lisättiin tipoitain noin 15 minuutin kuluessa hienojakoista 4-pikolylikloridihydrokloridia (3,38 g, 20 mmol) suspendoituna noin 20 ml:aan abs.etanolia. Sitten lisättiin noin 5 minuutin kuluessa 2-merkaptofenolin (2,52 g, 20 mmol) liuos noin 4 ml:ssa abs.etanolia. Reaktioseos sai lämmitä hitaasti, ja sitä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 14 tuntia. Reaktioseos suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, kiinteä aines lietettiin 75 ml:aan etanolia ja suodatettiin. Etanolisuodokset yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteätä raakatuotetta (2,02 g). Kiteyttämällä vesipitoisesta etanolista saatiin puhdasta 4-(2-hydroksifenyyllitiometyyli)pyridiiniä (1,24 g, sp. $142-145^{\circ}\text{C}$).

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$:

C 66,33, H 5,10, N 6,45; m/e 217

saatu: C 66,23, H 5,19, N 6,43; m/e 217.

Esimerkki 5Natrium-2-(4-pikolyylitio)propionaatti

Natriummetoksidia (5,1 g, 94 mmol) liuotettiin 50 ml:aan abs.etanolia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Siihen lisättiin sekoittaen noin 10 minuutin kuluessa 4-pikolyylikloridi-hydrokloridia (5,0 g, 30,4 mmol) lietettynä 45 ml:aan etanolia. Lopuksi lisättiin 10 minuutin kuluessa 2-merkaptopropionihapon (3,23 g, 30,4 mmol) liuos 5 ml:ssa etanolia. Seos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin yön yli (noin 16 tuntia). Reaktioseos suodatettiin suolojen poistamiseksi käyttäen suodatinapuaainetta, suodosta käsiteltiin aktiivihielemällä, ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta öljymäistä natrium-2-(4-pikolyylitio)propionaattia (noin 7 g), jota käytettiin suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Esimerkki 6Natrium-fenyyli(4-pikolyylitio)asetaat

Natriummetoksidia (6,8 g, 0,124 mol) liuotettiin 150 ml:aan etanolia, ja liuos jäähdytettiin 0°C:seen. Kylmään metoksidiliuokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa α -merkaptopenyyli-etikkahapon (7,0 g, 0,042 mol) liuos 50 ml:ssa etanolia. Sitten lisättiin 5 minuutin kuluessa 4-pikolyylikloridihydrokloridia (6,83 g, 0,042 mol) lietettynä 50 ml:aan etanolia. Reaktioseos poistettiin jäähauteesta, ja sitä sekoitettiin noin 60 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin vaha-maisena kiinteänä aineena 11,8 g natrium-fenyyli(4-pikolyylitio)-asetaatia. IR: 3,0, 6,1 6,25, 7,3, 13,6 μ m. Sitä käytettiin suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Esimerkki 7Etyyli-2-(4-pikolyylitio)propionaatti

100 ml:aan abs.etanolia lisättiin noin 7 g epäpuhdasta natrium-2-(4-pyridyylimetyylitio)propionaattia ja 5 cm³ 3A molekyyliseuloja. Reaktioseokseen johdettiin kuivaa HCl-kaasua, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 75 minuuttia, jolloin ensimmäisten 15 minuutin aikana jatkettiin HCl-kaasun johtamista siihen. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin yön yli (noin 16 tuntia). Seos suodatettiin diatomiitti-

kerroksen lävitse, ja suodos konsentroitiin puolikiinteäksi seokseksi. Tämän seoksen esteröinti toistettiin, jolloin kuitenkin HCl-kyllästystä jatkettiin palautusjäähdytyslämpötilassa tunnin ajan ja keittämistä palautusjäähdyttäen jatkettiin yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, ja suodos haihdutettiin. Saatu öljy uutettiin kloroformilla, jolloin liukenematta jäi suoloja, jotka suodatettiin. Haihduttamalla kloroformi saatiin vahamaisena kiinteänä aineena etyyli-2-(4-pikolyylitio)propionaattia. IR (KBr) 3,0, 3,5, 5,75, 6,15, 6,30, 6,70, 8,6, 12,25 μ m. Massaspektri: m/e laskettu: 225, saatu: 225, 152, 124, 102, 92, 45.

Esimerkki 8

Metyyli-fenyyli(4-pyridyyli-metyyli-tio)asetaat

Natrium-fenyyli(4-pyridyyli-metyyli-tio)asetaatia liuotettiin metanoliin, liuosta keitettiin hiljalleen tunnin ajan samalla johtaen siihen hitaasti kuivaa HCl-kaasua. Seos jäähdytettiin, ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia, se suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 11,6 g öljymäistä metyyli-fenyyli(4-pyridyyli-metyyli-tio)asetaatia. Massaspektri, laskettu m/e: 273, saatu: 273, 214, 150, 136, 124, 121, 105, 77, 65.

Esimerkki 9

4-(1-hydroksi-2-propyyli-metyyli)pyridiini

1,2 g (1,1 ml, 5,86 mmol) Red-al'ia (70-%:inen natriumbis(2-metoksietyyli)-aluminiumhydridin bentseeniliuos) jäähdytettiin tyypikehässä jäähauteessa. Siihen lisättiin tipoitain 10 minuutin kuluessa etyyli-2-(4-pyridyyli-metyyli-tio)propionaatin liuos 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen noin tunnin ajan ja sitä sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa noin 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 40 ml:aan jääkylmää 1-n HCl:ää, ja suolat suodatettiin. Suodos tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaatilla, ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 50 ml:lla). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin noin 200 mg öljymäistä 4-(1-hydroksi-2-propyyli-tiometyyli)-

pyridiiniä, pnmr/ $\text{CDCl}_3\text{TMS}/\tau$: 8,6 (d, 3H), 7,2 (s, leveä, 1H), 6,3 (m, 5H), 2,7 (d, 2H), 1,5 (d, 2H); m/e laskettu: 183, saatu: 183, 152, 118, 92, 65. IR (filmi): 3,1, 6,25, 7,1, 9,25, 12,25 μm .

Puhtaampi tuote saatiin liuottamalla tuote kloroformiin, käsittelemällä liuosta aktiivihiehillä ja haihduttamalla liuos kuiviin, jolloin saatiin öljymäistä tuotetta (194 mg).

Esimerkki 10

4-(1-fenylyli-2-hydroksietyyli)pyridiini

Epäpuhdasta metyyli-fenylyli(4-pyridyylimetyyli)-asetaatia (5 g, 0,018 mol) liuotettiin 30 ml:aan tolueenia, ja liuos lisättiin tipoittein ja sekoittaen jäällä jäähdytettyyn Red-al'in 70-%:inen natrium-bis(2-metoksietoksi)aluminiumhydridin bentseeniliuos. Vaahtoamisen päätyttyä reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia. Tuotteen eristämiseksi reaktioseos kaadettiin noin 60 ml:aan kylmää 1-n kloorivetyhappoa, saostuneet suolat suodatettiin, suodos tehtiin heikosti emäksiseksi natriumbikarbonaatilla, liuos dekantoitiin saostuneiden suolojen päältä ja tuote uutettiin ylimäärin käytettyyn tolueeniin. Emäksiset suolat uutettiin kuumalla etyyliasetaatilla. Tolueeni- ja etyyliasetaattiuutteet yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi (2,05 g). Öljy kromatografoitiin 110 g:lla silikageeliä ja eluointiainetta hekseeni/etyyliasetaattiseoksella 1:1. Koottiin noin 10 ml:n fraktioita, joiden sisältöä seurattiin ohutkerroskromatografialla (silikageeli, eluentti etyyliasetaatti). Tuotetta sisältävillä fraktioilla (jotka eluoutuivat kolmen epäpuhtaan fraktion jälkeen) oli ohutkerrossysteemissä R_f noin 0,25. Tuotefraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä metyyli-fenylyli(4-pyridyylimetyyli)asetaatia.

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

C 67,39, H 6,21, N 5,60; m/e 245

saatu: C 67,57, H 6,30, N 5,32; m/e 245,

muut massaspektrometriat: 214, 136, 121, 103, 92, 91, 77 ja 45.

75560

Esimerkki 114-pikolyylitioasetoni

Natriummetoksidia (2,6 g, 48 mmol) liuotettiin typpi-kehässä 40 ml:aan etanolia. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa, ja siihen lisättiin 5 minuutin kuluttua 4-pikolyylimerkaptaania (6,0 g, 48 mmol) 40 ml:ssa etanolia ja sitten 5 minuutin kuluessa klooriasetonia (4,5 g, 48 mmol) 25 ml:ssa etanolia. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia 0-5°C:ssa, sitten seos sai lämmetä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin noin 65 tuntia. Tuotteen eristämiseksi reaktioseos suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä epäpuhdasta tuotetta (8,3 g). Se kromatografoitiin 480 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina kloroformia. Kun kolonnista alkoi tulla tuotetta sisältäviä fraktioita, kloroformi eluenttiin lisättiin 2 % metanolia. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Saatua öljyä liuotettiin etyyliasetaattiin, liuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin puhdasta 4-pikolyylitioasetonia (4,91 g). m/e laskettu: 181, saatu: 181, 138, 124, 92, 65, 43. IR (KBr): 5,8, 6,2, 7,05, 12,25 μ m.

Esimerkki 12 α -(4-pikolyylitio)asetofenoni

Natriummetoksidia (0,81 g, 15 mmol) liuotettiin typpi-kehässä sekoittaen 17,9 ml:aan abs.etanolia. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa, ja siihen lisättiin tipoittein noin 5 minuutin kuluessa 4-pikolyylimerkaptaania (1,88 g, 15 mmol) 3 ml:ssa abs.etanolia ja sitten noin 10 minuutin kuluessa α -bromi-asetofenonia (3,05 g, 15 mmol) 10 ml:ssa lämmintä abs.etanolia. Reaktioseos sai lämmetä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 17 tuntia. Liuos suodatettiin diatomiittikerroksen lävitse, suodatuskakkua sekoitettiin 0,5 tuntia uuden etanoliannoksen kanssa, ja seos suodatettiin. Etanolisuodokset yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vahamaista kiinteätä ainetta. Se liuotettiin noin 11 tilavuusosaan dietyylieetteriä, liuosta käsiteltiin aktiivihielellä, hiili suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös (1,90 g) kiteytettiin dietyylieetteri/-

75560

heksaaniseoksesta, jolloin saatiin puhdasta α -(4-pikolyylitio)-asetofenonia (1,25 g, kantena eränä), sp. 55-59°C. IR (KBr): 5,92, 6,18, 7,00, 7,76, 9,78, 12,38, 13,70 μ m.

Analyysi, laskettu kaavalle $C_{14}H_{13}ONS$:

C 69,11, H 5,39, N 5,76; m/e 243

saatu: C 69,07, H 5,47, N 5,70; m/2 243.

Esimerkki 13

α -(4-pikolyylitio)-p-metoksiasetofenoni

Natriummetoksidia (0,62 g, 11,4 mmol) liuotettiin typpi-kehässä noin 15 ml:aan abs.etanolia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Liuokseen lisättiin noin 5 minuutin kuluessa 4-pikolyylimerkaptaania (1,43 g, 11,4 mmol) noin 3 ml:ssa abs. etanolia. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin 10 minuutin kuluessa α -bromi-p-metoksiasetofenonia (2,62 g, 11,4 mmol) lietettynä noin 5 ml:aan abs.etanolia. Seos sai lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin, saatua kiinteätä ainetta sisältävää öljyä trituroitiin kloroformissa, suolat suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Saatua öljyä (3,6 g) kromatografoitiin 120 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina kloroformia. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Saatua öljyä trituroitiin kylmässä eetterissä, jolloin saatiin kiteistä α -(4-pikolyylitio)-p-metoksiasetofenonia (2,27 g), sp. 64-65°C. IR (KBr): 3-3,5, 5,95, 6,25, 7,95, 8,55, 12,0 ja 12,2 μ m; massaspektri: m/e laskettu 273, saatu: 273, 150, 135, 124, 107, 92; pnmr/ $CDCl_3$ /TMS/ δ : 6,35 (s, 2H), 6,3 (s, 2H), 6,1 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 2,7 (d, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,4 (d, 2H).

Esimerkki 14

α -(4-pikolyylitio)-p-nitroasetofenoni

Natriummetoksidia (0,52 g, 9,6 mmol) liuotettiin typpi-kehässä 15 ml:aan abs.etanolia, ja liuos jäähdytettiin 0-5°C:seen. Liuokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa 4-pikolyylimerkaptaania (1,2 g, 9,6 mmol) 15 ml:ssa etanolia. Sitten seokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa α -bromi-p-nitroasetofenonia (2,3 g, 9,6 mmol) 20 ml:ssa lämmintä etanolia, seoksen annettiin

lämmetä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin öljyksi (4,3 g). Öljy kromatografoitiin 175 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina heksaani/etyyliasetatti-seosta 1:1. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,40 g öljymäistä α -(4-pikolyylitio)-p-nitroasetofenonia. pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ : 6,5 (3, 4H), 2,7 (d, 2H), 1,9 (d, 4H), 1,5 (d, 2H); massaspektri: m/e laskettu: 288, saatu: 288, 242, 165, 150, 138, 124, 104, 92, 76, 65, 39; IR (filmi): 3-3,5, 5,95, 6,25, 6,55, 7,35, 7,85, 11,70 μm .

Esimerkki 15

α -(4-pikolyylitio)propiofenoni

Natriummetoksidia (0,60 g, 11 mmol) liuotettiin typpikehässä sekoittaen noin 15 ml:aan etanolia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Liuokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa 4-pikolyylimerkaptaania (1,4 g, 11 mmol) noin 3 ml:ssa abs.etanolia, ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Sitten lisättiin 5 minuutin kuluessa α -bromipropiofenonia (2,4 g, 11 mmol) noin 15 ml:ssa abs.etanolia. Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin öljyksi, joka kromatografoitiin 100 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina kloroformia, jolloin saatiin puhdasta öljymäistä α -(4-pikolyylitio)-propiofenonia (2,17 g). IR (CHCl_3): 3,5, 6,0, 6,25, 6,95, 7,05, 10,55; massaspektri: m/e laskettu: 257, saatu: 251, 197, 152, 134, 105; pnmr/ CHCl_3 /TMS/ δ : 8,5 (d, 3H), 6,4 (s, 2H), 5,7 (q, 1H), 2,8, 2,6, 2,1, 1,5 (kaikki multiplettejä, 9H).

Esimerkki 16

4-(2-hydroksi-1-propyylietoksi)pyridiini

4-pikolyylitioasetonia (9,10 g, 50 mmol) liuotettiin typpikehässä sekoittaen 130 ml:aan isopropyylialkoholia. Liuokseen lisättiin varovasti annoksittain natriumboorihydridiä (0,76 g, 20 mmol, 1,6 ekv.). Reaktioseos vaahtosi jonkin verran. Reaktioseosta kuumentettiin typpisuojaakaasussa palautusjäähdyttämällä 1,5 tuntia, sitten seos jäähdytettiin ja haihdutettiin öljyksi. Öljyä sekoitettiin ja jäähdytettiin ja haihdutettiin.

tiin öljyksi. Öljyä sekoitettiin ja jäädytettiin samalla kun siihen lisättiin hitaasti 150 ml 4-n kloorivetyhappoa välttämättä reaktiossa syntynyttä liiallista vaahdonmuodostusta. Liuosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia, sitten se tehtiin vahvan emäksiseksi 10-n natriumhydroksidilla. Muodostunut öljy uutettiin kloroformiin (3 x 250 ml), ja kloroformiliuos pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä 4-(2-hydroksi-1-propyyliitiometyyli)pyridiiniä (8,71 g), pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ : 8,57 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 3,90 (sektetti, 1H), 3,87 (s, 1H, vaihtuu D_2O :lla), 3,72 (s, 2H), 3,90 (sektetti, 1H), 3,87 (s, 1H, vaihtuu D_2O :lla), 3,72 (s, 2H), 2,52 (d, 2H) ja 1,23 (d, 3H).

Hydrokloridisuola saatiin öljynä liuottamalla 0,367 g (2 mmol) vapaata emästä 2 ml:aan 1-n kloorivetyhappoa (2 mmol) ja haihduttamalla liuos.

Divetyfosfaattisuola valmistettiin liuottamalla vapaa emäs (5,00 g, 27,3 mmol) 11,6 ml:aan etyyliasetaattia ja lisäämällä 0°C :seen jäädytettyyn liuokseen 85,5-%ista fosforihappoa (3,13 g, 27,3 mmol) 11,6 ml:ssa etyyliasetaattia. Suola saostui kumimaisena kiinteänä aineena. Lisättiin 100 ml metanolia, seosta lämmitettiin, kunnes saatiin kirkas liuos, joka haihdutettiin öljyksi, joka seisotettaessa kiteytyi. Uudelleenkiteyttämällä isopropyylialkoholista saatiin puhdasta divetyfosfaattisuolaa (3,78 g), sp. $88-91^\circ\text{C}$. IR(KBr): 2,95, 3,55, 6,10, 6,65 μm ; pnmr/ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ /TMS/ δ : 8,57 (m, 2H), 8,33 (s, 4H), vaihtuu D_2O :lla), 3,80 (s, 2H), 3,77 (sektentti, 1H), 2,44 (d, 2H) ja 1,10 (d, 3H).

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$:

C 38,4, H 5,7, N 5,0; m/e 183

saatu: C 38,6, H 5,3, N 5,2; m/e 183.

Esimerkki 17

4-(2-hydroksi-2-fenyylietiylitiometyyli)pyridiini

α -(4-pikolyylitio)asetofenonia (852 mg, 3,5 mmol) liuotettiin tyypikehässä 8,75 ml:aan isopropyylialkoholia. Liuokseen lisättiin natriumboorihydridiä (54 mg, 1,4 mmol, 1,6 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia, sitten

sitä keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan. Reaktiota jäähdytettiin jonkin verran ja se haihdutettiin sitten öljyksi. Siihen lisättiin sekoittaen hitaasti 10 ml 4-n kloorivetyhappoa varoen liiallista kuumenemista ja vaahtoamista. Lisäyksen päätyttyä kaasunkehitystä ei esiintynyt, ja hapan liuos tehtiin vahvasti emäksiseksi 20-%:isella natriumhydroksilla. Saostunut öljy uutettiin kloroformiin. Kloroformiuute pestiin laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin öljyksi (0,87 g), joka seisotettaessa kiteytyi vahamaisena. Sitä trituroitiin eetterissä, jolloin suodattamalla saatiin raakatuote (0,61 g). Kiteyttämällä raakatuote etyyliasetaatista saatiin puhdasta 4-(2-hydroksi-2-fenyylietiyyli)pyridiiniä (0,42 g) sp. 116,5-119°C (epätäydellinen). IR (KBr): 3,17, 5,1-5,8, 6,22, 6,88, 9,49, 12,25, 13,88 ja 14,25 μm . Massaspektri, m/e laskettu: 245, saatu: 245. pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ : 8,73-8,37 (m, 2H), 7,57-7,10 (m, 7H), 4,75 (t, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,10 (s, 1H, vaihtuu D_2O :lla) ja 2,72 (d, 2H).

Esimerkki 18

4-(2-(4-metoksifenyyli)-2-hydroksietiyyli)pyridiini

α -(4-pikolyylitio)-p-metoksiasetofenonia (1,99 g, 7,3 mmol) liuotettiin typpikehässä sekoittaen 25 ml:aan etanolia. Liuokseen lisättiin annoksittain natriumboorihydridiä (0,45, 11,7 mmol), ja seosta keitettiin hiljalleen palautusjäähdyttään 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin jonkin verran ja haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin vettä (50 ml), ja 1-n kloorivetyhappoa happameen reaktioon asti. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi kiinteällä natriumbikarbonaatilla, ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin öljyksi, joka seisotettaessa kiteytyi. Trituroimalla dietyylieetterissä ja suodattamalla saatiin puhdasta 4-(2-(4-metoksifenyyli)-2-hydroksietiyyli)pyridiiniä (1,50 g), sp. 70-72,5°C. pnmr/ CDCl_3 /TMS/ δ : 7,2 (d, 2H), 6,4 (s, 2H), 6,3 (1H, vaihtuu D_2O :lla), 6,2 (d, 3H), 5,3 (t, 1H), 3,2 (leveä dubletti, 2H), 2,7 (d ja s, 4H), 1,5 (d, 2H); IR (KBr): 3,25, 6,25, 6,65, 8,05, 8,6, 12,5 μm .

Analyysi, laskettu kaavalle $C_{15}H_{17}NO_2S \cdot 0,25H_2O$:

C 64,34, H 6,12, N 5,00

saatu: C 64,34, H 6,06, N 4,95.

Esimerkki 19

4-(2-hydroksi-2-(4-nitrofenyyli)etyylitiometyyli)-pyridiini

α -(4-pikolyylitio)-p-nitroasetofenonia (0,45 g, 1,56 mmol) ja natriumsyaaniboorihydridiä (0,10 g, 1,56 mmol) liuotettiin tyypikehässä 15 ml:aan kuivaa metanolia, ja liuokseen lisättiin pH-indikaattoriksi pieni määrä bromikresolivihreää (pH 5,5:ssä sininen, pH 3,8:ssa keltainen). Reaktioseos oli väriltään sinivihreä. Seokseen lisättiin HCl-metanoliliuosta tipoittain, kunnes väri muuttui keltaiseksi (pH noin 4). Neljän tunnin aikana reaktioseoksen tummetessa lisättiin aina pieniä määriä HCl-metanoliliuosta. Sitten reaktioseos annettiin seistä vielä sekoittamatta 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin öljyksi, johon lisättiin 10 ml vettä, ja tuote uutettiin seoksesta etyyliasetaattiin (3 x 20 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (2 x 15 ml), sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedetömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4-(2-hydroksi-2-(4-nitrofenyyli)etyylitiometyyli)pyridiiniä (0,347 g), sp. 135-137°C. IR (KBr): 3,25, 6,25, 7,35, 9,35, 11,75, 12,75 μ m; pnmr/DMSO- d_6 /TMS/ τ : 7,2 (d, 2H), 6,5 (leveä s, 1H), 6,2 (s, 2H), 5,1 (t, 1H), 2,6 (d, 2H), 2,3 (d, 2H), 1,7 (d, 2H), 1,4 (d, 2H).

Analyysi, laskettu kaavalle $C_{14}H_{14}N_2O_3S \cdot 0,5H_2O$:

C 56,23, H 5,05, N 9,36

saatu: C 56,50, H 4,87, N 9,50.

Esimerkki 20

4-(1-hydroksi-1-fenyyli-2-propyyliitiometyyli)pyridiini

α -(4-pikolyylitio)propiofenonia (2,0 g, 7,8 mmol) liuotettiin tyypikehässä sekoittaen 20 ml:aan etanolia. Liuokseen lisättiin annoksittain 10 minuutin aikana natriumboorihydridiä (0,48 g, 12,4 mmol), ja reaktioseosta keitettiin sitten hiljalleen palautusjäähdyttäen 0,5 tuntia, seos jäähdytettiin ja haih-

dutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin vettä ja 1-n kloori-
 vetyhappoa ylimääräisen boorihydridin hajottamiseksi, seos teh-
 tiin vahvasti emäksiseksi 20-%:isella natriumhydroksidilla, ja
 tuote uutettiin useammalla annoksella etyyliasetaattia. Yhdis-
 tetyt etyyliasetaattiuutteet pestiin kyllästetyllä natriumklori-
 diliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja
 haihdutettiin öljyksi. Öljy kromatografioitiin 60 g:lla silika-
 geeliä käyttäen eluenttina heksaani/etyyliasetaattiseosta 1:1.
 Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin,
 jolloin saatiin öljymäistä 4-(1-hydroksi-1-fenyyli-2-propyyli-
 metyyli)pyridiiniä (1,45 g); pnmr/ CDCl_3 /TMS/ τ : 8,8 (d, 3H),
 7,0 (m, 2H, 1H vaihtuu D_2O :lla), 6,4 (s, 2H), 5,5 (q, 1H), 2,7
 (s, 5H), 2,7 (m, 2H); IR (CHCl_3). 3,25-3,5, 5,80, 6,25, 6,95,
 8-8,25, 10,05 μm .

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NOS}$:

C 69,48, H 6,61, N 5,40; m/e 259

saatu: C 69,00, H 6,54, N 5,14; m/e 259.

Esimerkki 21

Metyyli-3-(4-pikolyylitio)propionaatti

Natriummetoksidia (3,7 g, 68 mmol) liuotettiin typpi-
 kehässä 45 ml:aan metanolia, ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa.
 Siihen lisättiin hitaasti 4-pikolyylidikloridihydrokloridia (5,0 g,
 30 mmol) suspendoituna 7,5 ml:aan metanolia. 10 minuutin kulut-
 tua lisättiin 10 minuutin aikana metyyli-3-merkaptopropionaatin
 liuos 7,5 ml:ssa metanolia. Reaktioseos sai lämmetä huoneenläm-
 pötilaan, ja sitä sekoitettiin noin 16 tuntia. Reaktioseos suo-
 datettiin, ja suodos haihdutettiin öljyksi. Öljy kromatografioi-
 tiin 250 g:lla silikageeliä lyhyessä suuriläpimittaisessa kolon-
 nissa käyttäen eluenttina etyyliasetaattia. Tuotetta sisältävät
 fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy-
 mäistä metyyli-3-(4-pikolyylitio)asetaatia; pnmr/ CDCl_3 /TMS/ τ :
 7,4 (s, d, 4H), 6,3 (s, 5H), 2,7 (d, 2H), 1,6 (d, 2H); IR (fil-
 mi): 3,0, 3,5, 5,80, 6,25, 7,0, 7,15, 12,25 μm .

Analyysi, laskettu kaavalle: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

C 55,74, H 6,27, N 6,49; m/e 211.

saatu: C 55,87, H 5,99, N 6,59; m/e 211.

Esimerkki 224-(3-hydroksipropyylitiometyyli)pyridiini

Red-al-liuos (2,04 ml, 10,4 mmol) jäähdytettiin sekoit-
taen tyypikehässä 0°C:seen. Liuokseen lisättiin hitaasti metyy-
li-3-(4-pikolyylitio)-propionaatin liuos 10 ml:ssa kuivaa tetra-
hydrofuraania. Reaktioseos sai lämmetä huoneenlämpötilaan, ja
sitä sekoitettiin 45 minuuttia. Reaktioseos lisättiin hitaas-
ti 25 ml:aan kylmää 1-n kloorivetyhappoa, saostunut aines suoda-
tettiin, ja suodos uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 25 ml). Yh-
distetyt uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla,
suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä 4-(3-
hydroksipropyylitio)pyridiiniä (1,40 g); pnmr/ CDCl_3 /TMS/ τ :
8,1 (q, 2H), 7,4 (t, 2H), 6,4 (t, 2H), 6,3 (d, 2H), 1,5 (d, 2H);
IR (filmi): 3,1, 3,5, 6,25, 7,1, 9,5, 12,25 μm .

Analyysi, laskettu kaavalle $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$:

C 58,98, H 7,15, N 7,64

saatu: C 58,77, H 7,11, N 7,97.

Esimerkki 234-(2-asetoksietyylitiometyyli)pyridiini

4-(2-hydroksietiylitiometyyli)pyridiiniä (1,0 g) keitet-
tiin palautusjäähdyttämällä asetanhidridin (10 ml) kanssa 3 tuntia.
Seos sai seistä huoneenlämpötilassa yön yli, sitten asetanhidri-
di haihdutettiin tyhjiössä, jäännös laimennettiin 10 ml:lla vet-
tä, tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaatilla ja uutettiin klo-
roformilla (4 x 50 ml). Kloroformiuutetta käsiteltiin aktiivihii-
lellä, uute kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi (1,47 g). Öljy
kromatografioitiin silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli/klo-
roformiseosta 5:95. Ainoastaan tuotetta sisältävät fraktiot yhdis-
tettiin (R_f 0,6 ohutkerroskromatografialla silikageelillä, eluoin-
ti kloroformi/metanoliseoksella 18:1) ja haihdutettiin, jolloin
saatiin öljymäistä 4-(2-asetoksietyylitiometyyli)pyridiiniä
(300 mg); pnmr/ CDCl_3 /TMS/ τ : 7,9 (s, 3H), 7,3 (t, 2H), 6,3 (s, 2H),
5,8 (t, 2H), 2,7 (d, 2H), 1,4 (d, 2H).

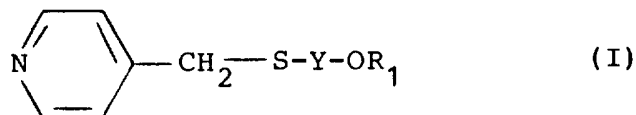
Esimerkki 244-(2-metoksietyylitiometyyli)pyridiini

Natriumhydridiä (170 mg, 7,1 mmol; saatu 340 mg:sta
50-%:ista öljydispersiota pesemällä tyypikehässä heksaanilla)

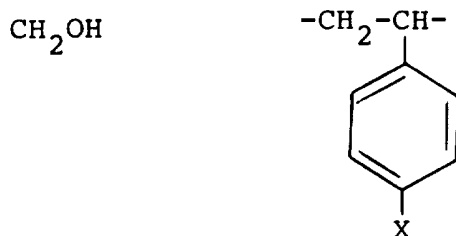
lietettiin 5 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania. Seokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa tipoittain 4-(2-hydroksietyyliitiometyyli)-pyridiiniin (1,0 g, 5,9 mmol) liuos 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin 5 minuuttia. Sitten lisättiin metyylijodiä (260 mg, 0,1 ml, 5,9 mmol) 2 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioseos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin. Saatu öljy (noin 1,3 g) kromatografioitiin sili-kageelillä käyttäen eluenttina kloroformia. Puhtaat, tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäistä 4-(2-metoksietyyliitiometyyli)pyridiiniä (210 mg) m/e 183; pnmr(CDL₃/TMS/ τ) : 7,4 (t, 2H), 6,7 (s, 3H), 6,5 (t, 2H), 6,3 (s, 2H), 2,7 (d, 2H), 1,4 (d, 2H).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(hydroksi-alkyylitiometyyli)pyridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



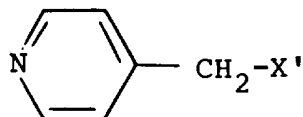
jossa Y on o-fenyleeni; trimetyleni; etyleeni, joka mahdollisesti on substituoitu 1 tai 2 metyyliryhmällä ja/tai yhdellä fenyyli-ryhmällä; $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$; tai



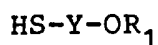
jossa X on nitro tai metoksi; ja R_1 on vety, metyyli tai asetyyli, sillä edellytyksellä, että Y:n ollessa $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$ R_1 on vety

ja Y:n ollessa trimetyleni R_1 on vety tai asetyyli ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava:

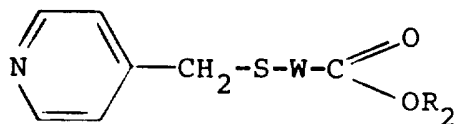


jossa X' on halogeeni, saatetaan reagoimaan olennaisesti ekvivalenttisen määrän kanssa yhdistettä, jolla on kaava:

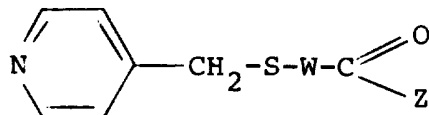


jossa Y ja R_1 merkitsevät samaa kuin edellä, reaktioinertissä liuottimessa 0-120°C:ssa mahdollisesti emäksisen katalysaattorin läsnäollessa, kunnes reaktio on olennaisesti täydellinen, tai

b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on vety ja Y on $-W-\underset{\substack{| \\ Z}}{\text{CH}}-$, yhdiste, jolla on kaava



tai



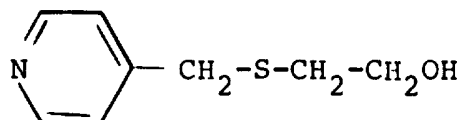
jolloin R_2 on (C_1-C_4)-alkyyli tai vety, W on metyleeni, joka mahdollisesti on substituoitu metyyli- tai fenyyli-ryhmällä, ja Z on vety, metyyli tai fenyyli, sillä edellytyksellä, että W:n ollessa fenyyli-substituoitu Z on vety tai metyyli, pelkistetään hydridillä reaktioinertissä liuottimessa 0-100°C:ssa, ja haluttaessa

saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety asyloidaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on asetyyli, sopivalla happokloridilla tai happoanhydridillä;

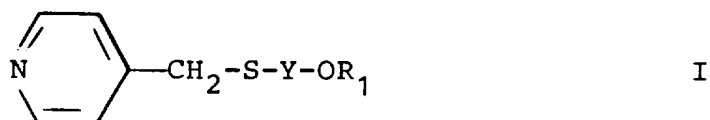
kaavan (I) mukaisen yhdisteen maa-alkalisuola, jossa yhdisteessä R_1 on vety, metyloidaan metyylihalogenidilla tai dimetyyli-sulfaatilla kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 on metyyli; tai

saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on

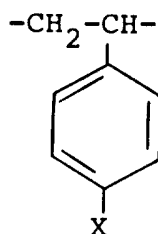


1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-(hydroxi-alkyltiometyl)pyridiner med formeln (I)



vari Y är o-fenylen; trimetylen; etylen, som eventuellt är substituerad med 1 eller 2 metylgrupper och/eller med en fenylgrupp;

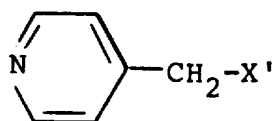
$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$; eller



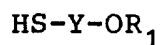
vari X är nitro eller metoxi; och R_1 är väte, metyl eller acetyl, under förutsättning att då Y är $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ är R_1 väte och då Y

är trimetylen är R_2 väte eller acetyl, samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln



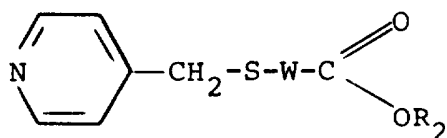
vari X' är halogen, med väsentligen en ekvivalent av en förening med formeln



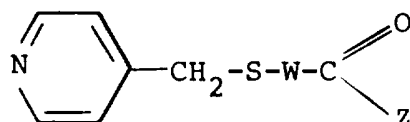
vari Y och R_1 betecknar samma som ovan, i ett reaktionsinert lös-

ningsmedel vid en temperatur av 0-120°C, eventuellt i närvaro av en basisk katalysator, tills reaktionen är väsentligen total, eller

b) för att framställa en förening med formeln (I), vari R_1 är väte och Y är $-W-\underset{\underset{Z}{|}}{CH}-$, reducerar en förening med formeln



eller

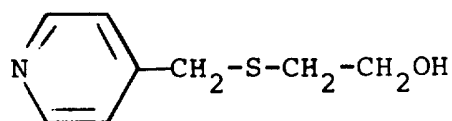


varvid R_2 är (C₁-C₄)-alkyl eller väte, W är metylen, som eventuellt är substituerad med en metyl- eller fenylgrupp och Z är väte, metyl eller fenyl, under förutsättning att då W är substituerad med fenyl är Z väte eller metyl, med en hydrid i ett reaktionsinert lösningsmedel vid en temperatur av 0-100°C, och, ifall önskvärt acylerar den erhållna föreningen med formeln (I), vari R_1 är väte, med en lämplig syraklorid eller syraanhydrid till en förening med formeln (I), vari R_1 är acetyl;

metylerar ett jordalkalimetallsalt av en förening med formeln (I), vari R_1 är väte med en metylhalogenid eller dimetylsulfat till en förening med formeln (I), vari R_1 är metyl; eller

överför den erhållna föreningen med formeln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I) som är



Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 558 640 (C 07 d 31/50).