



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①9

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①1 **CH 647 762 A5**

⑤1 Int. Cl.⁴: **C 07 D 213/54**
C 07 D 409/06
C 07 D 213/28

// A 61 K 31/44 (C 07 D 409/06,
213:54, 333:24)

①2 **PATENTSCHRIFT A5**

②1 Gesuchsnummer: 11475/79

②2 Anmeldungsdatum: 27.12.1979

③0 Priorität(en): 28.12.1978 JP 53-161966
07.08.1979 JP 54-100377

②4 Patent erteilt: 15.02.1985

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1985

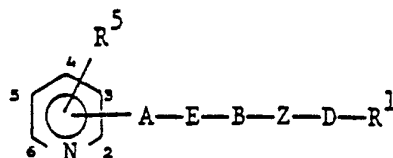
⑦3 Inhaber:
Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
Matsumoto-shi/Nagano (JP)
Ono Pharmaceutical Co. Limited,
Osaka-shi/Osaka (JP)

⑦2 Erfinder:
Tanouchi, Tadao, Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Kawamura, Masanori, Ibaraki-shi/Osaka (JP)
Hayashi, Masaki, Takatsuki-shi/Osaka (JP)

⑦4 Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

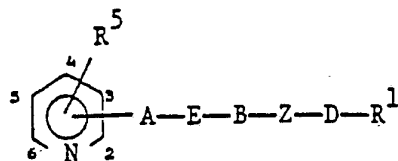
⑤4 **Pyridinderivate.**

⑤7 Die Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, sowie nicht-toxische Säureadditionssalze davon und, wenn R¹ Carboxy oder Thiocarboxy darstellt, die nichttoxischen Salze davon, besitzen ausgeprägte Inhibitorwirkung gegenüber Thromboxansynthetase aus Blutplättchenmikrosomen von Kaninchen. Sie sind verwendbar als therapeutisch wirksame Mittel bei der Behandlung von Entzündungserkrankungen, Hypertension, Thrombus, cerebraler Apoplexie, Asthma, Myocardinfarkt, Cardiostenosis, Cerebralinfarkt und akutem Herzstillstand.

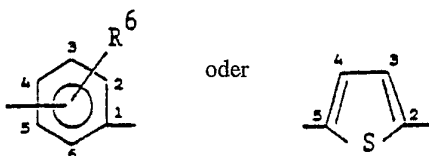


PATENTANSPRÜCHE

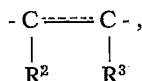
1. Pyridinderivate der Formel



worin A Alkylen mit 1-5 C-Atomen, B eine Einfachbindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Alkylen mit 1-5 C-Atomen, D eine Einfachbindung oder Alkylen mit 1-5 C-Atomen und E eine Gruppe der Formel

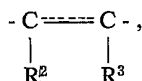


wobei R⁶ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, Z eine Einfachbindung, Äthynylen oder eine Gruppe der Formel

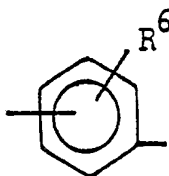


wobei R² Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen, R³ Wasserstoff, Brom, Chlor oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen, das Symbol $\equiv$ eine Einfach- oder Doppelbindung bedeuten, wobei das Kohlenstoffatom am R² am B gebunden ist und das Kohlenstoffatom am R³ am D gebunden ist, R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴ oder -COSR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1-12 C-Atomen, Aralkyl mit 7-13 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 4-7 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch mindestens ein Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder gegebenenfalls durch mindestens ein Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1-4 C-Atomen, Nitro oder Phenyl substituiertes Phenyl bedeutet, und worin R⁵ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen, unter der Voraussetzung, dass wenn B Sauerstoff oder Schwefel darstellt, Z eine Einfachbindung und D Alkylen mit 1-5 C-Atomen bedeuten, darstellen, wobei jedoch die Verbindungen 3-[2-(2-Pyridylmethyl)phenyl]acrylsäure und 3-[2-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]propionsäure ausgeschlossen sind, sowie nicht-toxische Säureadditionssalze davon und wenn R¹ Carboxy oder Thiocarboxy bedeutet, nicht-toxische Salze davon.

2. Pyridinderivate nach Anspruch 1, worin A Alkylen mit 1-5 C-Atomen, B und D, gleich oder verschieden sind und eine Einfachbindung oder Alkylen mit 1-5 C-Atomen, Z eine Einfachbindung, Äthynylen oder eine Gruppe der Formel

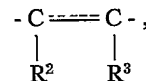


R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, und R⁵ Wasserstoff und E eine Gruppe der Formel

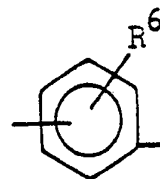


wobei R⁶ Wasserstoff bedeutet, darstellen, sowie nicht-toxische Salze davon.

3. Pyridinderivate nach Anspruch 1, worin A Alkylen mit 1-5 C-Atomen, B und D gleich oder verschieden sind und eine Einfachbindung oder Alkylen mit 1-5 C-Atomen, Z eine Einfachbindung, Äthynylen oder eine Gruppe der Formel



R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, R⁵ Alkyl mit 1-4 C-Atomen und E eine Gruppe der Formel

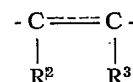


wobei R⁶ ein Wasserstoffatom bedeutet, darstellen, sowie nicht-toxische Salze davon.

4. Pyridinderivate nach Anspruch 1, worin A Alkylen mit 1 oder 2 C-Atomen darstellt.

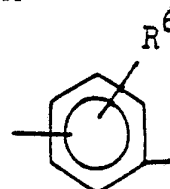
5. Pyridinderivate nach Anspruch 1 oder 4, worin B eine Einfachbindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet.

6. Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1-5, worin Z eine Einfachbindung oder eine Gruppe der Formel



darstellt.

7. Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1 und 4-6, worin E eine Gruppe der Formel



darstellt.

8. Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1 und 4-7, worin der Benzolring durch A in 4-Stellung und durch R⁶ in 3-Stellung oder umgekehrt substituiert ist.

9. Pyridinderivate nach einem der Ansprüche 1-8, worin der Benzolkern durch A in 3- oder 4-Stellung substituiert ist.

10. (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)phenyl]-acrylsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

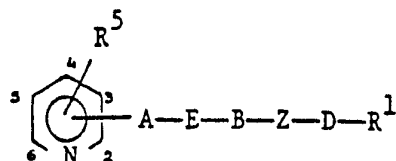
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Pyridinderivate.

Von den Verbindungen mit Pyridinskelett ist bekannt, dass 2-Isopropyl-3-nicotinylindol-(L-8027) eine starke Inhibitorwirkung auf Thromboxansynthetase aufweist [FEBS. Lett., 82, 107 (1977)]. Ebenfalls bekannt ist, dass (i) Natriump-benzyl-4-[1-oxo-2-(4-chlorbenzyl)-3-phenylpropyl]-phenylphosphat (N-0164), (ii) Prostaglandine, z.B. 9,11-Epoxymethanoprostansäure, 9,11-Epoxymethano-15-hydroxyprosta-5,13-diensäure und 9,11-Azo-15-hydroxyprosta-5,13-diensäure, (iii) Imidazole, z.B. Imidazol und 1-Methylimidazol, (iv) Nordihydroguaiaretinsäure und (v) 12L-Hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraensäure (HPETE) Inhibitorwir-

kung auf Thromboxansynthetase aufweisen [Annual Review of Biochemistry, 47, 1002-4 (1978)]. Diese Inhibitorwirkung auf Thromboxansynthetase ist jedoch sehr schwach und die genannten Verbindungen sind zur Verwendung als Heilmittel wenig geeignet.

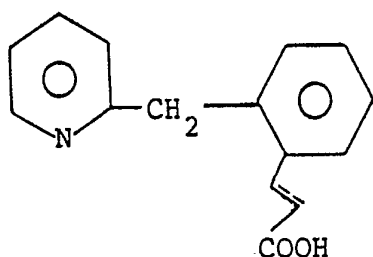
Es wurden nun eingehende Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel neue Pyridinderivate mit stärkerer und spezifischerer Inhibitorwirkung auf Thromboxansynthetase zu entwickeln. Als Ergebnis wurde gefunden, dass durch Einführung der Gruppen -A-E-B-Z-D-R¹ in den Pyridinring die pharmakologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen von der gewünschten Art sind.

Demzufolge liefert die vorliegende Erfindung Pyridinderivate der Formel



worin die Symbole A, E, B, Z, D, R¹ und R⁵ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, wobei jedoch die Verbindungen 3-[2-(2-Pyridyl)phenyl]-acrylsäure und 3-[2-(2-pyridylmethyl)-phenyl]propionsäure, ausgeschlossen sind, sowie nicht-toxische Säureadditionssalze davon und, wenn R¹ Carboxy oder Thiocarboxy bedeutet, nicht-toxische Salze davon.

Der Disclaimer ist erforderlich, da die Verbindungen



worin ===== eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet, aus J. Org. Chem. 35, 6 PP 1870-1875, 1970 bekannt sind.

Vorzugsweise ist das Pyridin durch A in 3-Stellung und durch R⁵ in 4-Stellung oder umgekehrt substituiert. Der Benzolkern ist durch A vorzugsweise in 4-Stellung (d.h. p-Stellung) und durch R⁶ vorzugsweise in 3-Stellung (d.h. m-Stellung) oder umgekehrt substituiert.

Die in vorliegender Beschreibung genannten Alkyl- und Alkylengruppen stellen Alkyl- und Alkylreste dar, welche geradkettig oder verzweigt sein können.

Beispiele für Alkylen mit 1-5 C-Atomen, dargestellt durch A, B und D sind Methylen, Äthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen und ihre Isomeren.

Beispiele für Alkyl mit 1-4 C-Atomen, dargestellt durch R², R³, R⁵ und R⁶ sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl.

Beispiele für Alkyl mit 1-12 C-Atomen, dargestellt durch R⁴ sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl und ihre Isomeren.

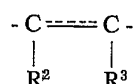
Beispiele für Aralkyl mit 7-13 C-Atomen, dargestellt durch R⁴ sind Benzyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenyläthyl, 3-Phenylbutyl, 4-Phenylbutyl, 1-(2-Naphthyl)-äthyl, 2-(1-Naphthyl)-äthyl und Biphenylmethyl.

Beispiele für Cycloalkyl mit 4-7 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch mindestens ein Alkyl mit 1-4 C-Atomen und dargestellt durch R⁴ sind Cyclobutyl, 1-Propylcyclobutyl, 1-Butylcyclobutyl, 2-Methylcyclobutyl, 2-Propylcyclobutyl, 3-Äthylcyclobutyl, 3-Propylcyclobutyl, 2,3,4-Triäthylcyclobutyl, Cyclopentyl, 3-Äthylcyclopentyl, 3-Propylcyclopentyl, 3-Butylcyclopentyl, 3-tert-Butylcyclopentyl,

2,2-Dimethylcyclopentyl, (1-Methyl-3-propyl)-cyclopentyl, (2-Methyl-3-propyl)-cyclopentyl, (2-Methyl-4-propyl)-cyclopentyl, Cyclohexyl, 3-Äthylcyclohexyl, 3-Isopropylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, 4-Äthylcyclohexyl, 4-Propylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 2,2-Dimethylcyclohexyl, 2,6-Dimethylcyclohexyl, (2,6-Dimethyl-4-propyl)-cyclohexyl und Cycloheptyl.

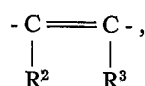
Beispiele für Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens ein Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy oder Alkylthio mit 1-4 C-Atomen, oder Nitro oder Phenyl, dargestellt durch R⁴ sind Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-, 3- oder 4-Äthylphenyl, 2-, 3- oder 4-Isopropylphenyl, 2-, 3- oder 4-tert-Butylphenyl, 4-sec-Butylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,6-Diäthylphenyl, (2-Isopropyl-5-methyl)-phenyl, 2,6-Diisopropylphenyl, (2-tert-Butyl-6-methyl)-phenyl, (2-tert-Butyl-4-methyl)-phenyl, 2,4-di-tert-Butylphenyl, 2,6-di-tert-Butylphenyl, 3,5-di-tert-Butylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, (2-tert-Butyl-4,6-dimethyl)phenyl, (2,6-di-tert-Butyl-4-methyl)-phenyl, 2,4,6-tri-tert-Butylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Biphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Äthoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Methylthiophenyl, 2-, 3- oder 4-Äthylthiophenyl und 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl.

Vorzugsweise ist A Alkylen mit 1 oder 2 C-Atomen, B ist vorzugsweise eine Einfachbindung oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Z ist vorzugsweise eine Einfachbindung oder die Gruppe

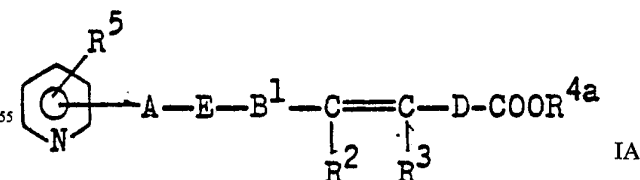


R¹ ist vorzugsweise die Gruppe -COOR⁴ oder -COSR⁴, worin R⁴ vorzugsweise Wasserstoff oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Aralkyl mit 7-13 C-Atomen oder gegebenenfalls durch mindestens ein Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, und stärker bevorzugt ist R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Decyl, Benzyl, Biphenylmethyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-di-tert-Butylphenyl, 2-Methylphenyl oder Phenyl.

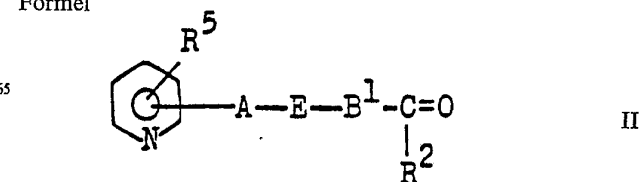
Die erfindungsgemäßen Pyridinderivate der Formel I, worin B nicht Sauerstoff und Schwefel, Z eine Gruppe der Formel



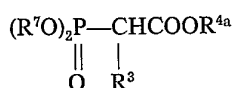
R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen darstellen, d.h. Verbindungen der Formel



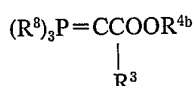
worin B¹ eine Einfachbindung oder Alkylen mit 1-5 C-Atomen, R^{4a} Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeuten, können durch Wittig-Reaktion einer Verbindung der Formel



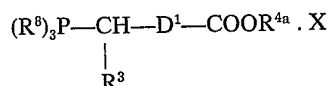
mit, wenn D eine Einfachbindung darstellt, (1) einem Natriumderivat eines Dialkylphosphonats der Formel



worin R⁷ Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl oder Äthyl darstellt, und wobei die Natriumderivate aus Dialkylphosphonaten der Formel III und Natriumhydrid hergestellt werden können, oder (2) eine Phosphoranverbindung der Formel



worin R^{4b} Alkyl mit 1-12 C-Atomen, R⁸ Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch mindestens ein Alkyl mit 1-4 C-Atomen, vorzugsweise Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Butyl oder Cyclohexyl darstellen, oder, wenn D Alkylen bedeutet, (3) einem Ylid einer Phosphoniumverbindung der Formel



worin D¹ Alkylen mit 1-5 C-Atomen und X Halogen darstellen, erhalten werden.

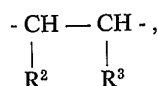
Die Wittig-Reaktion ist beschrieben in 'Organic Reactions', Volume 14, Kapitel 3 (1965), John Wiley & Sons, Inc. (USA), vorzugsweise wird die Wittig-Reaktion in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan, einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Hexan, einem Dialkylsulfoxid wie Dimethylsulfoxid (im folgenden mit DMSO bezeichnet), einem Dialkylformamid wie N,N-Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Methylenechlorid oder Chloroform oder einem Alkanol mit 1-4 C-Atomen wie Methanol oder Äthanol oder einem Gemisch von zwei oder mehreren der genannten Lösungsmittel bei einer Temperatur von -78°C bis Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Das auf diese Weise erhaltene Produkt kann in herkömmlicher Weise, z.B. durch Dünnschicht-, Säulen- oder Hochgeschwindigkeits-Flüssigchromatographie auf Silicagel gereinigt werden, wobei die gewünschten E- oder Z-Verbindungen der Formel IA erhalten werden.

Das Ylid einer Verbindung der Formel V kann hergestellt werden durch Reaktion einer Phosphoniumverbindung der Formel V mit einer entsprechenden Base, z.B. Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Dimethyllithium, Natriummethoxid, Kalium-tert-butoxid oder Triäthylamin.

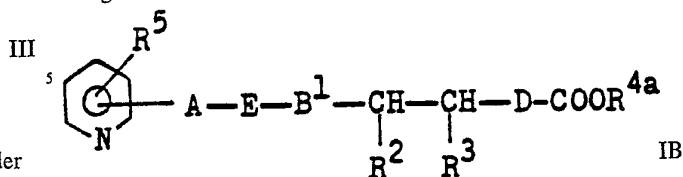
Dialkylphosphonate der Formel III, Phosphoranverbindungen der Formel IV und Phosphoniumverbindungen der Formel V sind gut bekannt oder können leicht in herkömmlicher Weise erhalten werden. Der Ausdruck «in herkömmlicher Weise» steht in der vorliegenden Beschreibung für bekannte Verfahren und Methoden, wie in der chemischen Literatur beschrieben werden.

Die Pyridinderivate der Formel I, worin B nicht Sauerstoff oder Schwefel, Z eine Gruppe der Formel



und R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasser-

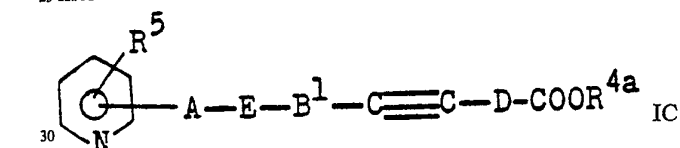
stoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeuten, d.h. Verbindungen der Formel



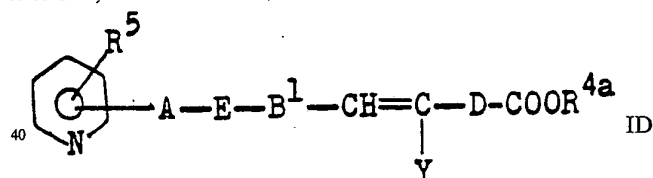
10 können durch Hydrierung von Verbindungen der Formel IA in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Die geeignete Hydrierung erfolgt in Wasserstoffatmosphäre und in Gegenwart eines geeigneten Hydrierungskatalysators, z.B. Palladium auf Aktivkohle, Palladiumschwarz oder Platindioxid in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem Alkanol mit 1-4 C-Atomen wie Methanol oder Äthanol oder Äthylacetat oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon bei Zimmertemperatur und normalem oder erhöhtem Druck, z.B. bei einem Wasserstoffdruck von Atmosphärendruck bis 15 kg/cm².

Die Pyridinderivate der Formel I, worin B weder Sauerstoff noch Schwefel, Z Äthynyl und R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, darstellen, d.h. Verbindungen der Formel

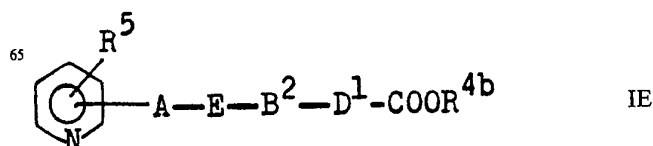


30 können durch Dehydrohalogenierung (d.h. Dehydrobromierung oder Dehydrochlorierung) von Verbindungen der Formel IA, worin R² Wasserstoff und R³ Brom oder Chlor darstellen, erhalten werden, d.h. von Verbindungen der Formel

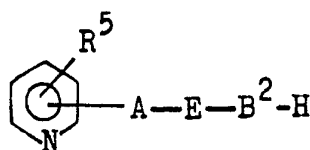


Die Dehydrohalogenierung kann mit einem herkömmlichen Dehydrohalogenierungsmittel erfolgen, z.B. einem Bicycloamin wie DBU (d.h. 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5), DBN (d.h. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-5) oder DABCO (d.h. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) oder einem Alkalimetall, z.B. Natrium- oder Kaliumalkoxid, mit 1-4 C-Atomen. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von 110°C bis Zimmertemperatur, vorzugsweise bei 80°C bis Zimmertemperatur und (1) wenn das Reagens ein Bicycloamin ist, in Abwesenheit oder Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Toluol, Benzol, DMSO oder Dioxan, oder (2) wenn das Reagens ein Alkoxid ist, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. einem Alkanol mit 1-4 C-Atomen wie Methanol, Äthanol oder tert-Butanol oder N,N-Dimethylformamid, erfolgen.

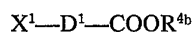
Die Pyridinderivate der Formel I, worin B Sauerstoff oder Schwefel, Z eine Einfachbindung, D Alkylen mit 1-5 C-Atomen und R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, darstellen, d.h. Verbindungen der Formel



werden durch Reaktion von Metallsalzen von Verbindungen der Formel



mit Halogenverbindungen der Formel



worin X^1 Halogen darstellt, erhalten.

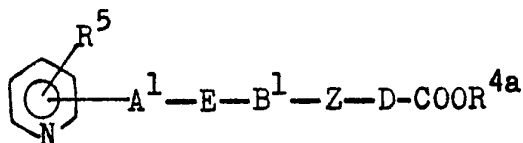
Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid (HMPA), oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon bei einer Temperatur von -78°C bis Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

Die Metallsalze können aus Verbindungen der Formel VI durch Reaktion mit einer Base, z.B. einer Lithiumverbindung wie Butyllithium, einem Alkalimetallhydroxid wie Kalium- oder Natriumhydroxid, einem Alkalimetallalkoxid wie Kalium- oder Natriummethoxid oder -butoxid, einem Alkalimetallcarbonat wie Kalium- oder Natriumcarbonat oder einem Alkalimetallhydrid wie Kalium- oder Natriumhydrid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, HMPA, Methanol, Äthanol, oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon, bei einer Temperatur von -78 bis 100°C hergestellt werden.

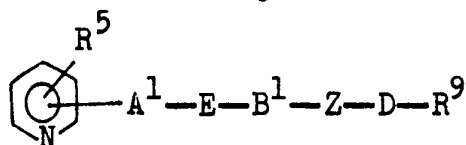
Die erhaltenen Metallsalze können ohne Isolation als Reaktionsgemisch weiter verwendet werden.

Halogenverbindungen der Formel VII können in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Die Pyridinderivate der Formel I, worin A Alkylen mit 1-5 C-Atomen, R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$, wobei R^4 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, und B weder Sauerstoff noch Schwefel darstellen, d.h. Verbindungen der Formel



worin A^1 Alkylen mit 1-5 C-Atomen darstellt, werden durch Oxidation von Verbindungen der Formel

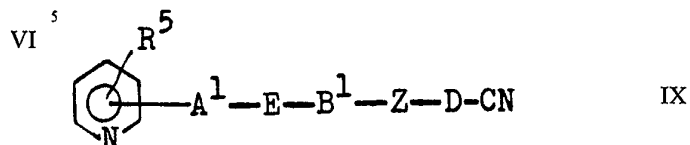


worin R^9 Formyl oder Hydroxymethyl bedeutet, hergestellt, worauf wahlweise verestert wird.

Die Oxidation zur Umwandlung von Formyl oder Hydroxymethyl in Carboxy ist bekannt. Methoden werden z.B. beschrieben in 'Compendium of Organic Synthetic Methods', Band 1 (1971), 2 (1974) oder 3 (1977), Section 19 (für den Fall der Formylgruppe) oder 18 (für die Hydroxymethylgruppe), John Wiley & Sons, Inc. (USA) (im folgenden als Referenz A bezeichnet). Vorzugsweise wird die Oxidation unter Verwendung von Johns-Reagens durchgeführt oder

nach dem Verfahren, beschrieben in J. Amer. Chem. Soc., 90 5616 (1967).

Verbindungen der Formel IF werden ebenfalls durch Hydrolyse von Verbindungen der Formel

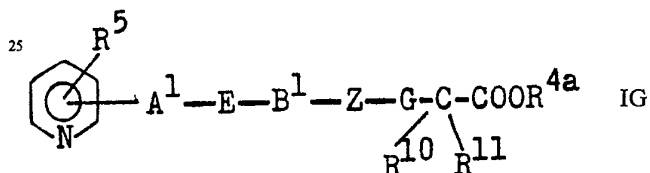


erhalten, gefolgt von wahlweiser Veresterung.

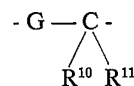
Die Hydrolyse zur Umwandlung einer Nitrilgruppe in eine Carboxygruppe ist gut bekannt. Verfahren dazu werden z.B. beschrieben in Referenz A, Section 28. Vorzugsweise wird die Hydrolyse mit konz. Salzsäure bei $80-90^\circ\text{C}$ durchgeführt.

Die Veresterung wird weiter unten beschrieben.

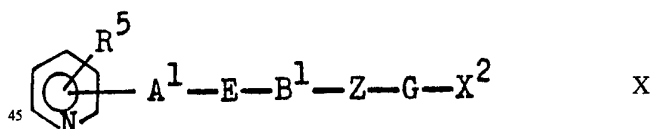
Die Pyridinderivate der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$, wobei R^4 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, D Alkylen mit 2-5 C-Atomen, verzweigt in α -Stellung der Carboxygruppe, B weder Sauerstoff noch Schwefel und A Alkylen mit 1-5 C-Atomen darstellen, d.h. Verbindungen der Formel



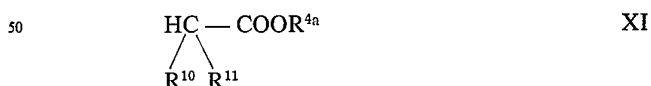
worin G eine Einfachbindung oder Alkylen mit 1-3 C-Atomen, R^{10} Alkyl mit 1-4 C-Atomen, R^{11} Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten und worin die Gesamtzahl Kohlenstoffatome in der Gruppe



werden durch Reaktion von Verbindungen der Formel

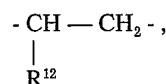


worin X^2 Halogen darstellt, mit Lithiumverbindungen der Formel

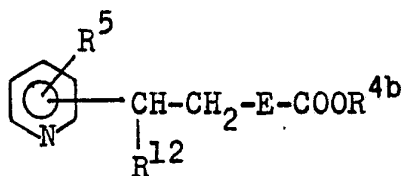


in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Hexan, HMPA oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon bei einer Temperatur von -78°C bis Zimmertemperatur, erhalten. Die Lithiumverbindungen können aus Verbindungen der Formel XI mit einem Lithiumreagens wie Lithiumdiisopropylamid in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

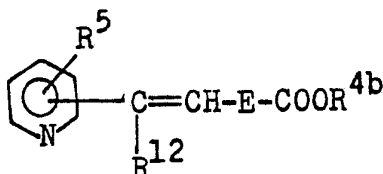
Die Pyridinderivate der Formel I, worin die Gruppierung -B-Z-D- eine Einfachbindung darstellt, R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$, wobei R^4 Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, und A die Gruppe der Formel



Wasserstoff oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen bedeutet, darstellen, d.h. Verbindungen der Formel

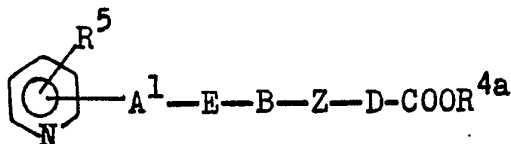


werden durch Hydrierung von Verbindungen der Formel

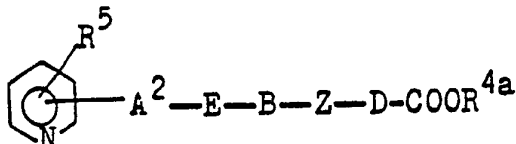


worin die Doppelbindung in E- oder Z-Konfiguration vorliegt oder einem Gemisch der beiden Isomeren in gleicher Weise erhalten wie dies für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IA zu solchen der Formel IB beschrieben wurde.

Die Pyridinderivate der Formel I, worin A Alkyl mit 1-5 C-Atomen, R¹ eine Gruppe der Formel -COOR⁴, wobei R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-12 C-Atomen bedeutet, darstellen, d.h. Verbindungen der Formel



werden durch Halogenierung oder Acetylierung einer Hydroxygruppe einer Verbindung der Formel



worin A² Alkyl mit 1-5 C-Atomen, substituiert durch Hydroxy, bedeutet, erhalten, gefolgt von Dehalogenierung oder Deacetoxylierung der oben genannten Verbindungen.

Die Halogenierung erfolgt wie in Section 138 von Referenz A beschrieben, vorzugsweise wird dazu Thionylchlorid

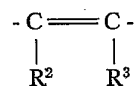
in Abwesenheit oder Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Benzol, Chloroform, Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol, Xylol oder einem Gemisch von zwei oder mehreren davon, verwendet und es wird bei einer Temperatur von 100°C bis Zimmertemperatur, vorzugsweise 40-80°C gearbeitet.

Die Acetylierung kann unter Verwendung von Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid oder Pyridin und in Gegenwart eines tertiären Amins, z.B. Pyridin oder Triäthylamin bei einer Temperatur unterhalb Zimmertemperatur erfolgen.

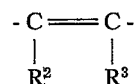
Die Dehalogenierung erfolgt in gleicher Weise wie in Section 160 der Referenz A beschrieben, vorzugsweise wird dabei (insbesondere bei der Dechlorierung) mit Zinkpulver und Essigsäure bei Zimmertemperatur gearbeitet.

Die Deacetoxylierung kann ebenfalls durch Reaktion mit Zinkpulver und Essigsäure bei Zimmertemperatur erfolgen.

Verbindungen der Formel II, worin B kein Schwefelatom ist, Z keine Äthynylengruppe und keine Gruppe der Formel



bedeutet, können durch die Reduktion von Verbindungen der Formel IK, worin B kein Schwefelatom und Z keine Äthynylengruppe oder Gruppe der Formel

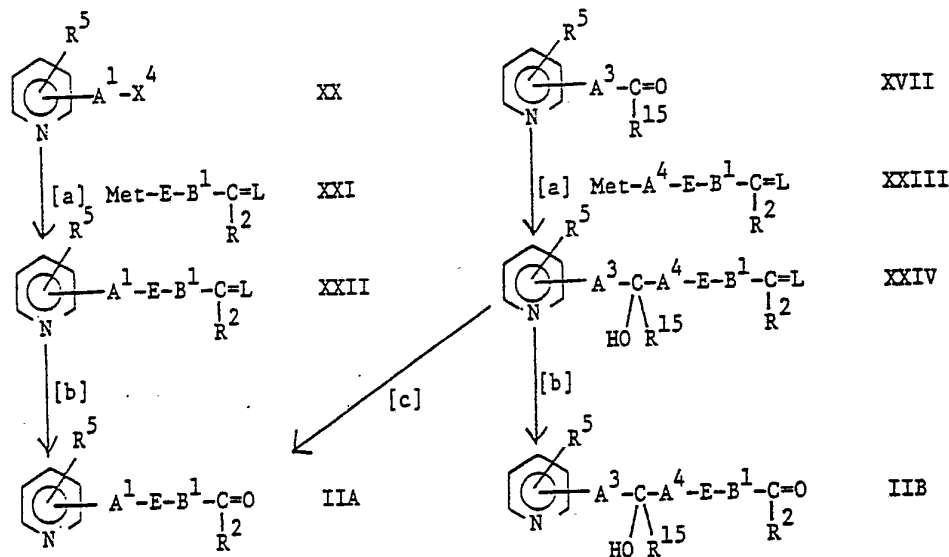


bedeutet, erhalten werden.

Die Reduktion erfolgt vorzugsweise unter Wasserstoffatmosphäre mit einem Katalysator, z.B. Palladium auf Aktivkohle, Palladiumschwarz oder Platindioxid, in Essigsäure oder Trifluoressigsäure bei Zimmertemperatur und bei normalem oder erhöhtem Druck, z.B. bei einem Wasserstoffdruck von atmosphärischem Druck bis 15 kg/cm².

Ausgangsprodukte der Formel II können in verschiedener Weise erhalten werden, wie dies im nachfolgenden Schema A dargestellt ist, worin X⁴ Halogen bedeutet und L eine Carbonyl-Schutzgruppe darstellt.

Scheme A



Bezüglich des Schemas A kann die Umwandlung (a) durch Alkylierung mit XXIII erfolgen, wobei in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, THF, Hexan oder einem Gemisch davon bei -78°C bis Zimmertemperatur gearbeitet wird.

Die Umwandlung (b) kann in herkömmlicher Weise erfolgen, wie die Umwandlung einer geschützten Carbonylgruppe in eine Carbonylgruppe. So kann z.B. wenn L Äthylendioxy, Dimethoxy oder Diäthoxy darstellt, die Umwandlung unter sauren Bedingungen, z.B. durch Reaktion mit Salzsäure in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur erfolgen. Die Umwandlung (c) kann in gleicher Weise durchgeführt werden, wie beschrieben für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IK in solche der Formel IF.

Verbindungen der Formel XVII, XX, XXI und XXIII können in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Ausgangsprodukte der Formel VIII, worin R^9 Formyl darstellt und der Formel XIII und XIV können aus entsprechenden Verbindungen nach dem Verfahren aus Schema A erhalten werden.

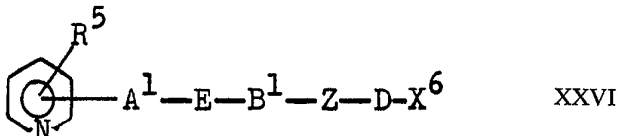
Ausgangsprodukte der Formel VI, worin B^2 ein Schwefelatom darstellt, können aus Verbindungen der Formel



worin X^5 Halogen darstellt, in herkömmlicher Weise erhalten werden, wie dies beschrieben ist für die Umwandlung von Verbindungen der Formel XIX in solche der Formel IO.

Ausgangsprodukte der Formel VIII, worin R^9 Hydroxymethyl darstellt, können erhalten werden wie beschrieben für die Umwandlung von Verbindungen der Formel XIII in solche der Formel IL.

Ausgangsprodukte der Formel IX können aus Verbindungen der Formel



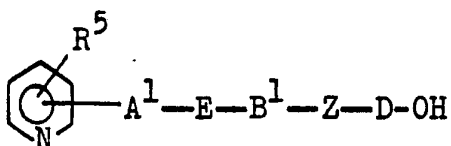
worin X^6 Halogen darstellt hergestellt werden, wie beschrieben in Section 190 von Referenz A, z.B. unter Verwendung von Natrium- oder Kaliumcyanid in DMSO.

Verbindungen der Formel XXVI, worin die Gruppe $-\text{B}^1-\text{Z}-\text{D}-$ eine Einfachbindung darstellt, können aus Verbindungen der Formel



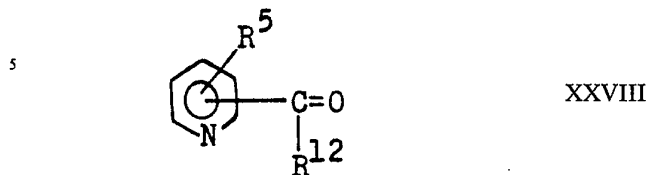
worin X^7 Halogen darstellt, durch Reaktion mit einem Lithiumaluminiumsalz von Pyridin (hergestellt aus Pyridin und Lithiumaluminiumhydrid) erhalten werden.

Verbindungen der Formel XXVII, worin die Gruppe $-\text{B}^1-\text{Z}-\text{D}-$ keine Einfachbindung darstellt, können durch Reaktion von Verbindungen der Formel

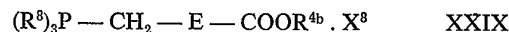


worin die Gruppe $-\text{B}^1-\text{Z}-\text{D}-$ keine Einfachbindung darstellt, in gleicher Weise erhalten werden wie dies für die Umwandlung von Verbindungen der Formel IK in solche der Formel IJ beschrieben ist. Ausgangsprodukte der Formel X können ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Ausgangsprodukte der Formel XII können durch eine Wittig-Reaktion von Verbindungen der Formel



10 mit Phosphoniumverbindungen der Formel



worin X^8 ein Halogenatom darstellt, wie dies für die Herstellung der Verbindungen der Formel IA beschrieben ist, erhalten werden.

Verbindungen der Formel XXVIII und XXIX können in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Die Pyridinderivate der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-\text{COOR}^4$ oder $-\text{COSR}^4$ darstellt, wobei R^4 kein Wasserstoffatom ist, werden durch Verestern von Säuren der Formel I, worin R^4 eine Carboxygruppe darstellt, in herkömmlicher Weise erhalten, z.B. wenn R^1 die Gruppe $-\text{COOR}^4$ bedeutet, worin R^4 Alkyl darstellt, durch Reaktion mit (1) einem Diazoalkan oder (2) einem N,N-Dimethylformamid-dialkylacetal, oder wenn R^1 eine Gruppe der Formel $-\text{COOR}^4$ darstellt, worin R^4 Alkyl oder Aralkyl darstellt, durch Reaktion mit (3) einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid, oder wenn R^1 eine Gruppe der Formel $-\text{COOR}^4$ oder $-\text{COSR}^4$ bedeutet, worin R^4 Alkyl oder Aralkyl oder irgend eine andere veresterbare Gruppe innerhalb des Definitionsbereiches von R^4 darstellt, (4) unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (nach dem Verfahren beschrieben in unserer JA-PS 762 305), (5) unter Verwendung von Pivaloylhalogenid (nach dem Verfahren aus unserem GB-PS 1 364 125), (6) unter Verwendung eines Arylsulfonyl- oder Alkylsulfonylhalogenids (nach dem Verfahren, beschrieben in unserer GB-PS 1 362 956), (7) unter Verwendung von Isobutylchloroformiat (nach dem Verfahren, beschrieben in GB-PS 1 492 439) oder (8) durch Verwendung von Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin [nach dem Verfahren, beschrieben in «Tetrahedron Letters», 3409 (1976)].

Die Herstellung von Estern unter Verwendung eines Diazoalkans erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden Säure mit einem geeigneten Diazoalkan in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Äthylacetat, Methylchlorid, Aceton, Methanol, oder einem Gemisch von 2 oder mehreren davon bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis -10°C , vorzugsweise bei 0°C .

Die Herstellung von Estern unter Verwendung eines N,N-Dimethylformamid-dialkylacetals erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden Säure mit einem N,N-Dimethylformamid-dialkylacetal, z.B. N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal, in wasserfreiem Benzol [cf. Helv. Chem. Acta, 48, 1746 (1965)].

Die Herstellung von Estern unter Verwendung eines Alkyl- oder Aralkylhalogenids, erfolgt durch Reaktion der entsprechenden Säure mit einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid, z.B. Methyljodid, Butylbromid, Decylbromid, Benzylchlorid oder Biphenylmethylbromid

(i) in Aceton in Gegenwart eines Alkalimetall-, z.B. Kalium- oder Natriumcarbonats [cf. J. Org. Chem., 34, 3717 (1969)], (ii) in N,N-Dimethylacetamid oder N,N-Dimethylformamid in Gegenwart eines Alkalimetall-, z.B. Kalium- oder Natriumbicarbonats [cf. Advan. Org. Chem., 5, 37 (1965)], (iii) in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Calciumoxid [cf. Synthesis, 262 (1972)] oder (iv) in N,N-Dimethylacetamid oder N,N-Dimethylformamid in Gegenwart von

Tetramethylammoniumhydroxid [cf. Synthetic Comm., 2, 215 (1972)], bei einer Temperatur von 0°C bis Zimmertemperatur.

Die Herstellung von Estern unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden Säure mit einem entsprechenden Alkohol R^4OH , worin R^4 kein Wasserstoffatom darstellt oder einem Thiol R^4SH , worin R^4 kein Wasserstoffatom darstellt in einem inerten organischen Lösungsmittel wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid und in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder Picolin, vorzugsweise Pyridin, bei einer Temperatur von 0°C bis Zimmertemperatur.

Die Herstellung von Estern unter Verwendung eines Pivaloyl-, Arylsulfonyl- oder Alkylsulfonylhalogenids oder Isobutylchloroformats erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden Säure mit einem tertiären Amin, z.B. Triäthylamin oder Pyridin und einem Pivaloylhalogenid, z.B. Pivaloylchlorid, Arylsulfonylhalogenid, z.B. p-Toluolsulfonylchlorid oder Benzolsulfonylchlorid, Alkylsulfonylhalogenid, z.B. Methansulfonylchlorid oder Äthansulfonylchlorid oder Isobutylchloroformat in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels wie eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid oder eines Äthers, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran zur Herstellung eines gemischten Säureanhydrids der Säure, worauf bei einer Temperatur von 0°C bis Zimmertemperatur ein Alkohol R^4OH , worin R^4 kein Wasserstoffatom bedeutet, oder ein Thiol R^4SH , worin R^4 kein Wasserstoffatom bedeutet, zugegeben wird, wobei der gewünschte Ester erhalten wird.

Die Herstellung von Estern unter Verwendung von Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin erfolgt durch Umsetzen der entsprechenden Säure mit einem geeigneten Alkohol R^4OH , worin R^4 kein Wasserstoffatom darstellt oder mit einem Thiol R^4SH , worin R^4 kein Wasserstoffatom darstellt, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol, Benzol oder Xylol bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis 80°C.

Säuren oder Thiosäuren von Pyridinderivaten der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$ oder $-COSR^4$ darstellt, wobei R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet, können durch Verseifen der entsprechenden Ester der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$ oder $-COSR^4$ bedeutet, wobei R^4 kein Wasserstoffatom darstellt, in herkömmlicher Weise erhalten werden. So werden z.B. Methoden zur Verseifung beschrieben in Section 23 von Referenz A, vorzugsweise erfolgt die Verseifung unter Verwendung einer wässrigen Lösung eines Alkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxids oder -carbonats, oder eines Erdalkalimetall-, z.B. Calcium- oder Bariumhydroxids oder -carbonats in Abwesenheit oder Gegenwart eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels wie eines Äthers, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran oder eines Alkanols mit 1-4 C-Atomen, z.B. Methanol oder Äthanol bei einer Temperatur von -10 bis 100°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur oder unter Verwendung einer wasserfreien Lösung eines Alkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxids oder -carbonats in einem wasserfreien Alkanol, enthaltend 1-4 C-Atome, z.B. absolutem Methanol oder Äthanol bei einer Temperatur von -10 bis 100°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$ oder $-COSR^4$ bedeutet, wobei R^4 ein Wasserstoffatom darstellt, können wahlweise in herkömmlicher Weise in Salze übergeführt werden. Vorzugsweise sind diese Salze nicht-toxische Salze. Unter dem Ausdruck «nicht-toxisches Salz», wie er in dieser Beschreibung verwendet

wird, wird ein Salz verstanden, dessen Kation (oder im Fall eines Säureadditionssalzes dessen Anion) für den Organismus bei Verabreichung in einer gebräuchlichen therapeutischen Dosis nicht toxisch ist und bei dem keine Nebenwirkungen auftreten, welche die erwünschten pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I beeinträchtigen. Vorzugsweise sind die Salze wasserlöslich. Geeignete nicht-toxische Salze sind die Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalimetall-, z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze und Ammoniumsalze und pharmazeutisch verwendbare (d.h. nicht-toxische) Aminsalze. Amine, die geeignet sind für die Bildung solcher Salze mit Carbonsäuren oder Carbothio-Säuren sind gut bekannt und umfassen z.B. Amine, die erhalten werden wenn ein oder mehrere Wasserstoffatome in Ammoniak durch Gruppen ersetzt werden, welche gleich oder verschieden sind und z.B. Alkylgruppen mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxyalkylgruppen mit 2 oder 3 C-Atomen darstellen. Geeignete nicht-toxische Aminsalze sind z.B. Tetraalkylammoniumsalze wie Tetramethylammoniumsalze und andere organische Aminsalze wie Methylaminsalze, Dimethylaminsalze, Cyclopentylaminsalze, Benzylaminsalze, Phenäthylaminsalze, Piperidinsalze, Monoäthanolaminsalze, Diäthanolaminsalze, Lysinsalze und Argininsalze.

Salze können hergestellt werden aus den Säuren oder Thiosäuren der Formel I, worin R^1 eine Gruppe der Formel $-COOR^4$ oder $-COSR^4$ darstellt, wobei R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet, wobei in herkömmlicher Weise z.B. stöchiometrische Anteile einer Säure oder Thiosäure der Formel I mit einer entsprechenden Base, z.B. einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat, Ammoniumhydroxid, Ammoniak oder einem organischen Amin in einem geeigneten Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden. Die Salze können durch lyophilisieren oder durch Abfiltrieren nach teilweiser Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden.

Die Pyridinderivate der Formel I können wahlweise in herkömmlicher Weise in Säureadditionssalze übergeführt werden, welche vorzugsweise wie beschrieben nichttoxisch sind. Geeignete nicht-toxische Säureadditionssalze sind solche mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure und mit organischen Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Isethionsäure und Bernsteinsäure.

Säureadditionssalze können aus Verbindungen der Formel I in herkömmlicher Weise, z.B. durch Reaktion von stöchiometrischen Anteilen der Verbindung der Formel I und der entsprechenden Säure z.B. einer anorganischen Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure oder einer organischen Säure, wie Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Isethionsäure oder Bernsteinsäure in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die Säureadditionssalze können durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel oder aus einem Gemisch von zwei oder mehreren geeigneten Lösungsmitteln aufgearbeitet werden.

Die Pyridinderivate der Formel I der vorliegenden Erfindung weisen eine Inhibitorwirkung auf Thromboxan-synthetase aus Blutplättchen-Mikrosomen vom Kaninchen auf. Dies bedeutet, dass die Pyridinderivate der vorliegenden Erfindung die Umwandlung von Prostaglandin H_2 in Thromboxan- B_2 über Thromboxan- A_2 , welches ein instabiles

Zwischenprodukt ist und dafür bekannt ist, dass es eine irreversible Plättchenaggregation und Kontraktion des glatten Muskels und insbesondere des Blutgefäßmuskels verursacht [Nature, 261 (6), 17 (1976)] hemmen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Pyridinderivate der vorliegenden Erfindung die Biosynthese von Thromboxan-A₂ hemmen und deshalb nützlich sind für die Behandlung oder Verhütung von Erkrankungen, verursacht durch Thromboxan-A₂, wie Entzündungen, Hypertension, Thrombus, cerebrale Apoplexie, Asthma, Myocardinfarkt, Cardiostenosis, cerebraler Infarkt und akuter Herzstillstand.

Die Inhibitorwirkung der erfindungsgemässen Pyridinderivate kann nachgewiesen werden durch Bestimmung des Thromboxan-B₂, produziert durch Thromboxansynthetase aus Prostaglandin-H₂ über Thromboxan-A₂. Ferner kann die Inhibitorwirkung der vorliegenden Pyridinderivate nachgewiesen werden durch Bestimmung der Inhibitorwirkung auf Blutplättchenaggregation, verursacht durch Arachidonsäure (Arachidonsäure wird zu Prostaglandin-H₂ durch Cyclooxygenase umgewandelt und Prostaglandin-H₂, welches eine Blutplättchenaggregation induziert, zu Thromboxan-B₂ umgewandelt. Ferner kann schliesslich die Inhibitorwirkung der vorliegenden Pyridinderivate durch Bestimmung der hemmenden Wirkung auf plötzliche Todesfälle, verursacht durch Arachidonsäure, nachgewiesen werden.

Zum Beispiel erhielt man in Standard-Laboratoriumstests mit (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester, 4-(3-Pyridylmethyl)-phenylessigsäure-hydrochlorid, 4-(3-Pyridylmethyl)-phenolhydrochlorid, 4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid, (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, 4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure-hydrochlorid, 2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid, (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-3-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-carboxyvinyl)-thiophen-hydrochlorid, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-carboxy-1-propenyl)-thiophen-hydrochlorid, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure-hydrochlorid, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-hydrochlorid, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-hydrochlorid, 2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-benzylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-biphenylmethylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-phenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-3-trifluormethyl-

phenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-2-methylphenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-thioacrylsäure-S-äthylester-hydrochlorid, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-mesylat und (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-natriumsalz eine 50% Hemmung von Thromboxan-synthetase aus Blutplättchenmikrosomen vom Kaninchen in molarer Konzentration von 3×10^{-9} bis $6,5 \times 10^{-7}$.

10 Bevorzugte Pyridinderivate der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure
 4-(3-Pyridylmethyl)-phenylessigsäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 15 4-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure,
 5-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-valeriansäure,
 6-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-hexansäure,
 7-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure,
 8-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-octansäure,
 20 9-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-nonansäure,
 10-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-decansäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,
 4-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure,
 5-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-pentensäure,
 25 6-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-hexensäure,
 7-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-heptensäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 4-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure,
 5-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-pentensäure,
 30 6-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-hexensäure,
 7-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-heptensäure,
 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure,
 35 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure,
 2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-valeriansäure,
 2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 2-Chlor-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure,
 40 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,
 2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure,
 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-pentensäure,
 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure,
 45 2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,
 2-Chlor-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,
 4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxyessigsäure,
 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure,
 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure,
 50 4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthioessigsäure,
 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure,
 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure,
 die entsprechenden Thiophen-Analogen und die entsprechenden 1-3'-Pyridyläthyl-, 2-3'-Pyridyläthyl- und 3-Pyridylhydroxymethyl-Analogen, und die entsprechenden 3-Phenyl und/oder 4-Pyridyl-Analogen, und die entsprechenden Pyridin- und/oder Phenylanalogen, substituiert durch Alkyl, und Ester, Thioester, Alkohole, nicht-toxische Salze und nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

60 Besonders bevorzugte Pyridinderivate der vorliegenden Erfindung sind die Ester:

(E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester, (E)-3-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[4-

-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-äthoxycarbonylvinyl)-thiophen, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-äthoxycarbonyl-1-propenyl)-thiophen, (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure-äthylester, 4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure-methylester, 2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester, 4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-äthylester, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-essigsäure-äthylester, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure-äthylester, 4-[2-(3-Pyridyläthyl)]-benzoesäure-äthylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-decylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-benzylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-biphenylmethylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-butylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-phenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-3-trifluormethylphenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-3,5-di-tert-butyl-phenylester, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-2-methylphenylester; der Thioester: (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-thioacrylsäure-S-äthylester; die Säuren: 4-(3-Pyridylmethyl)-phenylessigsäure, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure, (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, 4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure, 2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure, (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-carboxyvinyl)-thiophen, (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(carboxy-1-propenyl)-thiophen, (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenylthio]-propionsäure, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-essigsäure, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure, (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, 2-[4-(3-

-Pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure, 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-essigsäure, 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure, 2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure, 3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure, 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure, 4-[2-(3-Pyridyläthyl)]-benzoesäure, und nichttoxische Salze und nicht-toxische Säureadditionssalze davon.

Die folgenden Referenzversuche und Beispiele illustrieren die Herstellung der erfindungsgemässen Pyridinderivate. In den Referenzversuchen und Beispielen stehen «TLC», «IR», «NMR» und «MS» für «Dünnschichtchromatographie», «Infrarot-Absorptionsspektrum», «Kernresonanzspektrum» bzw. «Massenspektrum». Soweit Mischungsverhältnisse für Lösungsmittel bei chromatographischen Trennungen angegeben sind, beziehen sich die Verhältniszahlen auf das Volumen, die in Klammern angegebenen Lösungsmittel sind die verwendeten Entwicklungsmittel. Soweit nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren nach der Flüssigfilm-Methode aufgenommen und die Kernresonanzspektren wurden in Deuteriochloroform (CDCl₃) aufgenommen.

Referenzversuch 1

4-(3-Pyridylmethyl)-benzaldehyd

Zu einer Suspension von 3,26 g 3-Chlormethyl-pyridinyl-hydrochlorid (hergestellt wie beschrieben in J. Amer. Chem. Soc., 73, 4926 (1951)) wurde tropfenweise ein Grignard-Reagens (hergestellt aus 1,07 g Magnesium, 11,45 g 4-Brombenzaldehyd-diäthylacetal und 22 ml Tetrahydrofuran) unter Abkühlen im Eisbad zugegeben und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel aufgearbeitet unter Verwendung einer 1% Lösung von Äthanol in Chloroform als Elutionsmittel, wobei 2,40 g 4-(3-Pyridylmethyl)-benzaldehyd-diäthylacetal mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Chloroform:Methanol = 10:1): R_f = 0,55,
IR: ν = 2980, 1476, 1420, 1110, 1052, 1024, 713 cm⁻¹.
NMR: δ = 8,4 (2H, m), 7,8-6,7 (6H, m), 5,4 (1H, s), 3,9 (2H, s), 3,5 (4H, m), 1,2 (6H, t).
MS: m/e = 271, 227, 226, 198, 168, 167, 92.

Ein Gemisch von 2,40 g der so erhaltenen Acetalverbindung und 15 ml 1N Salzsäure wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 40 ml Chloroform verdünnt und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung einer 1% Lösung von Äthanol in Chloroform als Elutionsmittel aufgearbeitet, wobei 1,75 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:
TLC (Chloroform:Methanol = 10:1): R_f = 0,60,
IR: ν = 3040, 1693, 1608, 1574, 1420, 1213, 1167, 763, 708 cm⁻¹.
NMR: δ = 9,8 (1H, s), 8,4 (2H, m), 8,0-6,9 (6H, m), 4,0 (2H, s),
MS: m/e = 198, 197, 196, 169, 168, 167, 140, 138, 115, 91, 89, 65, 64.

Referenzversuch 2

4-(3-Pyridylmethyl)-benzylchlorid-hydrochlorid

Ein Gemisch von 0,27 g der Benzylalkohol-Verbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 7) und 0,50 ml Thionylchlorid wurde bei 70–80°C während 3 h gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol-Äthylacetat gereinigt und ergab 0,30 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten. Smp. 123–126°C, IR (KBr-Tablette): $\nu = 1632, 1613, 1554, 1515, 1470, 1273, 763, 686, 620 \text{ cm}^{-1}$, NMR (DMSO- d_6 -Lösung): $\delta = 8,8$ (1H, breit s), 8,7 (1H, d), 8,4 (1H, dt), 7,9 (1H, dd), 7,3 (4H, s), 4,7 (2H, s), 4,2 (2H, s), MS: $m/e = 219, 217, 183, 182, 181, 180, 168, 167, 77$.

Referenzversuch 3

4-(3-Pyridylmethyl)-phenylacetonitril

Ein Gemisch von 0,30 g der Benzylchlorid-Verbindung (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 2), 0,24 g Natriumcyanid und 3 ml DMSO wurde bei 80–110°C während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eis/Wasser mit 2 ml 2N wässrigem Natriumhydroxid gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, und ergab 0,20 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten: TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): $R_f = 0,17$, IR: $\nu = 2250, 1574, 1510, 1476, 1418, 1027, 790, 713 \text{ cm}^{-1}$, NMR: $\delta = 8,5$ (2H, m), 7,48 (1H, dt), 7,4–7,1 (5H, m), 3,97 (2H, s), 3,70 (2H, s), MS: $m/e = 209, 208, 207, 169, 168, 167, 77$.

Referenzversuch 4

4-[(4-Methyl-3-pyridyl)-hydroxymethyl]-benzaldehyd-diäthylacetal

Unter Stickstoff wurde eine Lösung von 900 mg 4-Brombenzaldehyd-diäthylacetal in 1,8 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zu 83 mg Magnesium bei 50–60°C gegeben, und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur während 10 min gerührt und dann mit 2 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Die so erhaltene Lösung wurde tropfenweise zu einer Lösung von 280 mg 4-Methyl-3-formylpyridin (hergestellt wie beschrieben in J. Org. Chem. 25, 560 (1960)) in 7 ml Tetrahydrofuran bei 0°C gegeben und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit gesättigter wässriger Lösung von Ammoniumchlorid gequentscht und im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumcarbonat gegeben und das Gemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Äthylacetat und Cyclohexan (7:3) als Elutionsmittel, gereinigt und ergab 406 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten: TLC (Äthylacetat): $R_f = 0,57$, IR: $\nu = 3300, 1610, 1450, 1420, 1380, 1345, 1220, 1060 \text{ cm}^{-1}$,

NMR: $\delta = 8,48$ (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,50–7,10 (4H, m), 6,93 (1H, d), 5,90 (1H, s), 5,40 (1H, s), 3,54 (4H, q), 2,17 (3H, s), 1,20 (6H, t).

MS: $m/e = 301, 257, 256, 228, 120, 93, 79$.

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

(a) 4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd-diäthylacetal aus 3-Formylpyridin und 4-Brombenzaldehyd-diäthylacetal. IR: $\nu = 3200, 2990, 1423, 1110, 1052, 712 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,3$ (1H, d), 8,2 (1H, dd), 7,7–5,9 (6H, m), 5,7 (1H, s), 5,4 (1H, s), 3,5 (4H, m), 1,2 (6H, t). MS: $m/e = 243, 242, 214, 108, 106$.

(b) 4-[1-(3-Pyridyl)-1-hydroxyäthyl]-benzaldehyd-diäthylacetal aus 3-Acetoxy-pyridin und 4-Brombenzaldehyd-diäthylacetal.

TLC (Äthylacetat:Cyclohexan = 2:1): $R_f = 0,34$.

IR: $\nu = 2980, 1580, 1470, 1410, 1370, 1210, 1090, 1050, 920, 810 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,6$ –8,0 (2H, m), 7,9–6,8 (6H, m), 5,4 (1H, s), 4,4–3,2 (7H, m), 2,0 (3H, s), 1,5–1,0 (6H, t).

MS: $m/e = 301, 286, 272, 256, 228$.

Referenzversuch 5

4-(4-Methyl-3-pyridylmethyl)-benzaldehyd

Ein Gemisch von 400 mg der Hydroxymethylverbindung (hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 4), 5 ml Benzol und 196 μl Thionylchlorid wurde bei 40°C während 1 h gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurden 5 ml Essigsäure und 175 mg Zinkpulver gegeben und das erhaltene Gemisch wurde während 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Zum erhaltenen Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben und das ganze wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab 166 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten: TLC (Äthylacetat): $R_f = 0,50$. IR: $\nu = 1700, 1610, 1415, 1220, 1170 \text{ cm}^{-1}$. NMR: $\delta = 9,85$ (1H, s), 8,43–8,17 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,33–6,67 (4H, m), 4,04 (2H, s), 2,20 (3H, s). MS: $m/e = 212, 211, 210, 182, 157, 105, 91$.

Die folgende Verbindung wurde in gleicher Weise hergestellt.

(a) 4-[1-(3-Pyridyläthyl)]-benzaldehyd aus dem Produkt aus Vergleichsversuch 4(b).

TLC (Äthylacetat:Cyclohexan = 2:1): $R_f = 0,53$, IR: $\nu = 3400, 3000, 1700, 1610, 1580, 1420, 1220, 1180, 1030, 850 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 9,75$ (1H, s), 8,5–8,2 (2H, m), 7,9–6,8 (6H, m), 4,5–3,8 (1H, q), 1,8–1,5 (3H, d).

MS: $m/e = 211, 196, 182, 168, 167$.

Referenzversuch 6

4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd

Ein Gemisch von 8,55 g der Acetalverbindung [hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 4(a)], 40 ml 1N Salzsäure und 5 ml Tetrahydrofuran wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt. Zu diesem Gemisch wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben und das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab 6,4 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten:

Smp.: 104-105° (Umkristallisieren aus Diisopropyläther-Aceton).

TLC (Chloroform:Methanol = 10:1): Rf = 0,28.

IR (KBr-Tablette): ν = 1698, 1605, 1426, 1209, 1071, 820, 776, 717 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,96 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,31 (1H, dd), 7,93 (2H, d), 7,70 (1H, dt), 7,54 (2H, d), 7,23 (1H, dd).

MS: m/e = 213, 133, 108, 107, 106.

Referenzversuch 7

3-Methyl-4-(3-pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd

Zu einer Lösung von 1,88 g 4-Brom-3-methylbenzaldehyd-diäthylacetal in 20 ml Diäthyläther wurde tropfenweise 5,0 ml einer 1,4M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -70 bis 0°C zugegeben und das Gemisch wurde bei 0 bis -50°C während 50 min gerührt. Dann wurden tropfenweise 0,89 g 3-Formylpyridin bei -30 bis -20°C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Umrühren auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml 2N Salzsäure bei Zimmertemperatur während 45 min gerührt, das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumbicarbonat basisch gemacht, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (1:2) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 1,20 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten:

Smp.: 97,5-99,0°C (umkristallisiert aus Diisopropyläther-äthylacetat).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): Rf = 0,12.

IR (KBr-Tablette): ν = 3270, 1697, 1604, 1572, 1423, 1025, 847, 798, 712 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,8 (1H, s), 8,4-8,1 (2H, m), 7,7-7,4 (4H, m), 7,1 (1H, dd), 5,9 (1H, s), 2,2 (3H, s).

MS: m/e = 227, 208, 180, 121, 79.

Die folgende Verbindung wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten.

(a) 2-Formyl-5-(3-pyridylhydroxymethyl)-thiophen aus 5-Brom-2-formylthiophen-diäthylacetal und 3-Formylpyridin. Smp.: 96-99°C (umkristallisiert aus Diisopropyläther-aceton). IR (KBr-Tablette): ν = 3080, 2800, 1664, 1457, 1423, 1225, 1216, 1140, 808, 773, 710, 671 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,7 (1H, s), 8,4 (1H, d), 8,3 (1H, dd), 7,7 (1H, dt), 7,5 (1H, d), 7,2 (1H, dd), 6,9 (1H, d), 6,9 (1H, d), 6,0 (1H, s).

MS: m/e = 219, 190, 163, 141, 79.

Referenzversuch 8

2-Formyl-5-(3-pyridylmethyl)-thiophen

Ein Gemisch von 2,718 g der Thiophenverbindung [hergestellt wie beschrieben in Vergleichsversuch 7(a)], 13 ml Pyridin und 1,91 g Essigsäureanhydrid wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat behandelt und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel unter Verwendung einer 3%igen Lösung von Äthanol in Chloro-

form als Elutionsmittel gereinigt und ergab 3,08 g 2-Formyl-5-(3-pyridylacetoxymethyl)-thiophen mit folgenden physikalischen Daten:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): Rf = 0,17.

IR: ν = 1748, 1674, 1459, 1425, 1373, 1226, 1022, 714 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,75 (1H, s), 8,6 (1H, d), 8,5 (1H, dd), 7,7 (1H, dd), 7,6 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,0 (1H, d), 2,2 (3H, s).

Ein Gemisch von 3,08 g der oben erhaltenen Verbindung, 15 ml Essigsäure und 1,8 g Zinkpulver wurde bei Zimmertemperatur während 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat behandelt und mit Diäthyläther extrahiert. Dieser Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel gereinigt unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Cyclohexan (1:1) als Elutionsmittel, wobei 0,592 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten erhalten wurden:

Smp.: 60-61°C (umkristallisiert aus Diäthyläther/Pentan).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): Rf = 0,15.

IR (KBr-Tablette): ν = 1650, 1451, 1422, 1234, 820, 760, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,7 (1H, s), 8,5 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,5 (1H, dt), 7,2 (1H, dd), 6,9 (1H, d), 4,2 (2H, s).

MS: m/e = 204, 203, 202, 175, 174.

Referenzversuch 9

Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren aus Vergleichsversuch 4 und Vergleichsversuch 6 erhalten.

(a) 3-(3-Pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd aus 3-Formylpyridin und 3-Brombenzaldehyd-diäthylacetat.

Smp.: 113-115°C (umkristallisiert aus Äthylacetat/Hexan).

TLC (Äthylacetat): Rf = 0,33.

IR (KBr-Tablette) ν = 3130, 1700, 1610, 1485, 1435, 1150, 1070, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,82 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,00-6,93 (6H, m), 5,83 (1H, s), 4,86 (1H, breit s).

MS: m/e = 214, 213, 212, 133, 89.

(b) 3-(4-Pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd aus 4-Formylpyridin und 3-Brombenzaldehyd-diäthylacetat.

Smp.: 142-143°C (umkristallisiert aus Äthylacetat-Hexan).

TLC (Äthylacetat): Rf = 0,44.

IR (KBr-Tablette): ν = 3150, 1710, 1610, 1420, 1230, 1140, 1060, 1015, 808 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆ Lösung): δ = 9,89 (1H, s), 8,40 (2H, dd), 8,17-7,17 (6H, m), 5,80 (1H, s), 5,70-4,33 (1H, breit s).

MS: m/e = 213, 135, 107, 106, 79.

(c) 4-(4-Pyridylhydroxymethyl)-benzaldehyd aus 4-Formylpyridin und 4-Brombenzaldehyd-diäthylacetat.

Smp.: 138-140°C (umkristallisiert aus Chloroform-Cyclohexan).

TLC (Chloroform:Methanol = 9:1): Rf = 0,35.

IR (KBr-Tablette): ν = 1710, 1600, 1430, 1315, 1220, 1070, 1020, 825, 790 cm^{-1} .

NMR: δ = 9,96 (1H, s), 8,7-7,0 (8H, m), 5,85 (1H, s).

MS: m/e = 213, 184, 167, 166, 107.

Referenzversuch 10

1-Acetyl-4-(3-pyridylmethyl)-benzol

Ein Gemisch von 547 mg des α -Methylbenzylalkohols (hergestellt wie in Beispiel 13), 1,5 g Mangandioxid und 10

ml Methylenchlorid wurden bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wobei 407 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Äthylacetat:Methylenchlorid = 2:1): R_f = 0,41.

IR: ν = 1685, 1615, 1280 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,42 (2H, breit s), 7,80 (2H, d), 7,50-6,93 (4H, m), 4,00 (2H, s), 2,53 (3H, s).

MS: m/e = 211, 196, 167.

Referenzversuch 11

(E)-4-[2-(3-Pyridyl)-vinyl]-benzoesäure-äthylester und
(Z)-4-[2-(3-Pyridyl)-vinyl]-benzoesäure-äthylester

Ein Gemisch von 16 g Triphenylphosphin, 13,35 g Äthyl-4-brommethylbenzoat und 50 ml Benzol wurde bei Zimmertemperatur während 2 Tagen gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei 20,8 g (4-Äthoxycarbonylbenzyl)-triphenylphosphoniumbromid erhalten wurden.

Smp.: 247-250°C.

IR (KBr-Tablette): ν = 3420, 2890, 2840, 2770, 1719, 1610, 1438, 1276, 1110, 722, 513 cm^{-1} .

Ein Gemisch von 2,02 g der so erhaltenen Phosphoniumverbindung, 0,432 g 3-Formylpyridin, 5 ml Äthanol und 20 ml 0,2N Lösung von Natriumäthoxid in Äthanol wurde bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (2:1) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 0,593 g des (Z)-Isomeren und 0,351 g des (E)-Isomeren. Die Verbindungen zeigten die folgenden physikalischen Daten:

(1) (Z)-Isomer:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,40.

IR: ν = 1718, 1610, 1369, 1281, 1180, 1107, 1026, 727 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,45 (2H, m), 7,96 (2H, d), 7,48 (1H, dt), 7,26 (2H, d), 7,12 (1H, dd), 6,71 (2H, q), 4,36 (2H, q), 1,38 (3H, t).

(2) (E)-Isomer:

Smp.: 105-106°C (umkristallisiert aus Diisopropyläther-Hexan).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,36.

IR (KBr-Tablette): ν = 1700, 1606, 1420, 1365, 1288, 1275, 1180, 1133, 1107, 1022, 978, 763, 707 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,74 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,05 (2H, d), 7,83 (1H, dt), 7,36 (2H, d), 7,08 (1H, dd), 7,16 (2H, s), 4,39 (2H, q), 1,40 (3H, t).

Beispiel 1

(E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester

Ein Gemisch von 200 mg 4-(3-Pyridylmethyl)-benzaldehyd (hergestellt wie beschrieben im Referenzversuch 1), 0,14 g Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran und 5 ml Chloroform wurde bei Zimmertemperatur während 3 Tagen gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel gereinigt unter Verwendung von Methylenchlorid als Elutionsmittel, wobei 48 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

IR: ν = 3030, 1710, 1633, 1570, 1417, 1320, 1169, 1000, 772, 710 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,4 (2H, m), 7,8-6,9 (7H, m), 6,4 (1H, d), 3,9 (2H, s), 3,7 (3H, s).

MS: m/e = 254, 253, 252, 222, 195, 194, 193, 192, 115, 92.

Die folgenden Verbindungen wurden aus dem entsprechenden Aldehyd nach dem beschriebenen Verfahren hergestellt.

(a) (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 1 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,23.

IR (KBr-Tablette): ν = 1704, 1632, 1605, 1320, 1207, 1176, 1030, 992, 772, 713 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,4 (2H, m), 7,7-7,0 (7H, m), 6,3 (1H, d), 4,2 (2H, q), 3,9 (2H, s), 1,3 (3H, t).

MS: m/e = 268, 267, 238, 223, 222, 195, 194, 193, 192, 191, 167, 115, 92, 62.

(b) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 1 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,28.

IR: ν = 2990, 1707, 1634, 1480, 1422, 1370, 1260, 1208, 1115, 1032, 718 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,69 (1H, breit s), 7,6-7,1 (6H, m), 4,28 (2H, q), 4,00 (2H, s), 2,10 (3H, d), 1,33 (3H, t).

MS: m/e = 281, 280, 236, 209, 208, 207, 115, 93, 92, 65.

(c) (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 1 und Methoxycarbonylbrommethyltriphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,29.

IR: ν = 1727, 1608, 1432, 1268, 1245, 1207, 1190, 1028, 710 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 8,22 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,50 (1H, dt), 7,4-7,1 (3H, m), 4,01 (2H, s), 3,89 (3H, s).

MS: m/e = 333, 331, 253, 252, 193, 192, 115, 92.

(d) (E)-3-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 6 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran.

IR (KBr-Tablette): ν = 1709, 1632, 1311, 1203, 1170, 1030, 818, 792 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,49 (1H, d), 8,35 (1H, dd), 7,8-7,1 (7H, m), 6,40 (1H, d), 5,83 (1H, s), 4,25 (2H, q), 1,31 (3H, t).

MS: m/e = 283, 254, 238, 177, 131, 108, 107, 106.

(e) (E)-2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 5(a) und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,59.

IR: ν = 3000, 1710, 1635, 1425, 1375, 1260, 115, 1030, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,7-8,3 (2H, m), 7,8-7,0 (7H, m), 4,5-4,0 (3H, m), 2,12 (3H, s), 1,8-1,5 (3H, d), 1,5-1,2 (3H, t).

MS: m/e = 295, 280, 223, 206, 149, 106.

(f) (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 5 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran.

TLC (Benzol:Äthylacetat = 2:1): R_f = 0,52.

IR: ν = 1710, 1600, 1515, 1450, 1415, 1375, 1265, 1210, 1120 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,50-8,20 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,45-6,90 (5H, m), 4,27 (2H, q), 4,01 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,15 (3H, d), 1,35 (3H, t).

MS: m/e = 296, 295, 294, 250, 223, 222, 106.

(g) (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd vom Referenzversuch 7 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran. (Zwischenprodukt)

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,18.

IR: ν = 3200, 1701, 1632, 1253, 1110, 1028, 757, 715 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,3 (2H, m), 7,7-7,0 (6H, m), 5,9 (1H, s), 4,2 (2H, q), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, d), 1,3 (3H, t).

MS: m/e = 312, 311, 266, 239, 233, 205.

(h) (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd von Referenzversuch 7 und Äthoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran. Smp. 147-148,5°C (umkristallisiert aus Cyclohexan-Äthylacetat). (Zwischenprodukt)

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,25.

IR (KBr-Tablette): ν = 3140, 1712, 1631, 1309, 1294, 1179, 1160, 1032, 993, 802, 723, 659 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,3 (1H, d), 8,2 (1H, dd), 7,7-6,9 (6H, m), 6,3 (1H, d), 5,9 (1H, s), 4,2 (2H, q), 2,2 (1H, s), 1,3 (3H, t).

MS: m/e = 298, 297, 252.

(i) (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd aus Referenzversuch 9(a) und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran. (Zwischenprodukt)

TLC (Äthylacetat): R_f = 0,55.

IR: ν = 3180, 1710, 1480, 1430, 1375, 1270, 1120, 1035 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,38 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 7,94-6,94 (7H, m), 5,77 (1H, s), 4,66-3,66 (1H, breit s), 4,22 (2H, q), 2,00 (3H, d), 1,30 (3H, t).

MS: m/e = 298, 297, 296, 253, 252, 225, 224.

(j) (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd von Referenzversuch 9(b) und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran. (Zwischenprodukt)

Smp.: 101-102°C (umkristallisiert aus Äthylacetat-Hexan).

TLC (Äthylacetat): R_f = 0,53.

IR (KBr-Tablette): ν = 3130, 1710, 1610, 1420, 1265, 1240, 1120 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,27 (2H, dd), 7,66-7,46 (1H, m), 7,46-7,00 (6H, m), 5,70 (1H, s), 4,20 (2H, q), 4,17-3,50 (1H, breit s), 2,00 (3H, d), 1,31 (3H, t).

MS: m/e = 297, 225, 224, 145, 117.

(k) (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-äthoxycarbonylvinyl)-thiophen aus dem Aldehyd aus Referenzversuch 8 und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,26.

IR: ν = 2990, 1707, 1623, 1460, 1423, 1370, 1312, 1278, 1165, 1040, 806, 717 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,69 (1H, d), 7,56 (1H, dt), 7,25 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 6,75 (1H, d), 6,10 (1H, d), 4,23 (2H, q), 4,14 (2H, s), 1,30 (3H, t).

MS: m/e = 274, 273, 244, 228, 201, 200, 199.

(l) (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-äthoxycarbonyl-1-propenyl)-thiophen aus dem Aldehyd aus Referenzversuch 8 und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,31.

IR: ν = 2995, 1698, 1620, 1423, 1366, 1265, 1207, 1108, 1030, 802, 713 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,76 (1H, breit s), 7,58 (1H, dt), 7,27 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,25 (2H, q), 4,18 (2H, s), 2,16 (3H, d), 1,32 (3H, t).

MS: m/e = 288, 287, 258, 242, 215, 214, 213, 212, 135, 121.

(m) (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester als dem Aldehyd von Referenzversuch 9(c) und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran. (Zwischenprodukt)

Smp. 154-156°C (umkristallisiert aus Äthylacetat-Cyclohexan).

TLC (Chloroform:Methanol = 9:1): R_f = 0,37.

IR (KBr-Tablette): ν = 3425, 3100, 3000, 1710, 1635,

1610, 1420, 1375, 1315, 1275, 1215, 1140, 1070, 800, 660 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,6-8,1 (2H, m), 7,7-7,0 (7H, m), 5,75 (1H, s), 4,5-3,9 (2H, q), 2,06 (3H, s), 1,6-1,1 (3H, t).

MS: m/e = 297, 268, 252, 225, 145.

(n) (E)-3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Aldehyd von Referenzversuch 5(a) und Äthoxycarbonylmethylmethylen-triphenylphosphoran.

TLC (Äthylacetat:Cyclohexan = 2:1): R_f = 0,60.

10

Beispiel 2

(E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester

15 Zu einer Suspension von 46 mg Natriumhydrid (Gehalt 63 %) in 3 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise 0,33 g Diäthyl-1-äthoxycarbonylpropylphosphonat bei Zimmertemperatur zugegeben, und das Gemisch wurde bei derselben Temperatur während 15 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 206 mg des Aldehyds (hergestellt wie beschrieben im Referenzversuch 1) in 1 ml Lösungsmittel zugegeben und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Essigsäure angesäuert und im Vakuum eingengt, zum Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben und es wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, worauf der Rückstand säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung von Cyclohexan und Äthylacetat (2:1) als Elutionsmittel, gereinigt wurde, wobei 273 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,33.

35 IR: ν = 2980, 1707, 1629, 1475, 1421, 1303, 1284, 1237, 1208, 1127, 1048, 1028, 1020, 712 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,53 (1H, dt), 7,5-7,1 (5H, m), 4,31 (2H, q), 4,02 (2H, s), 2,58 (2H, q), 1,36 (3H, t), 1,18 (3H, t).

40 MS: m/e = 295, 223, 222, 129, 128, 115, 93, 92, 65.

Die folgende Verbindung wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten.

(a) (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure-äthylester aus 1-Acetyl-4-(3-pyridylmethyl)-benzol (hergestellt wie beschrieben im Referenzversuch 10) und Diäthyl-äthoxycarbonylmethylphosphonat.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,46.

IR: ν = 1710, 1630, 1170 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,50 (2H, m), 7,60-7,02 (6H, m), 4,20 (2H, q), 4,12 (1H, q), 3,98 (2H, s), 2,54 (3H, d), 1,30 (3H, t).

MS: m/e = 281, 252, 236, 209, 92, 91.

Beispiel 3

55 4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure-methylester

Ein Gemisch von 300 mg des Aldehyds (hergestellt wie beschrieben im Referenzversuch 1), 370 mg Natriumcyanid, 3,0 g Mangandioxid, 0,18 ml Essigsäure und 15 ml Methanol wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, durch Kieselsur filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Lösung von Natriumbicarbonat gegeben und es wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel gereinigt unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (3:2) als Elu-

tionsmittel, wobei 255 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten erhalten wurden:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,23.

IR: ν = 1720, 1610, 1432, 1282, 1180, 1113, 1022, 760, 719 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 8,01 (2H, d), 7,48 (1H, dt), 7,4-7,1 (3H, m), 4,03 (2H, s), 3,90 (3H, s).

MS: m/e = 227, 196, 169, 168, 157, 166, 141, 140, 139, 115, 92, 89, 65, 63.

Beispiel 4

4-(3-Pyridylmethyl)-phenylessigsäure-hydrochlorid

Ein Gemisch von 0,14 g der Acetonitrilverbindung (hergestellt wie beschrieben im Referenzversuch 3) und 2 ml konz. Salzsäure wurde bei 80-90°C während 15 h gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurde 2N Natriumhydroxid gegeben und die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingengt. Diese aufeinanderfolgenden Operationen von Flüssigkeitszugabe und Eindampfen wurden wiederholt mit Wasser, verdünnter Salzsäure und tert.-Butanol. Der erhaltene Rückstand wurde dann in Äthanol gelöst, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol/Diäthyläther gereinigt und ergab 0,10 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten:

Smp. 151-154°C.

IR (KBr-Tablette): ν = 1730, 1557, 1462, 1377, 1056, 800, 768, 688, 614 cm^{-1} .

NMR (D_2O -Lösung): δ = 8,74 (2H, m), 8,53 (1H, dt), 8,07 (1H, dd), 7,36 (4H, s), 4,47 (2H, s), 3,75 (2H, s).

MS: m/e = 227, 184, 183, 182, 181, 180, 168, 167, 152, 128, 115, 104, 103, 91, 89, 78, 77, 65, 63.

Beispiel 5

2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester

Zu einer 3,0M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran [hergestellt aus 0,56 ml Diisopropylamin, 5 ml Tetrahydrofuran und 1,4M Lösung von Butyllithium in Hexan (2,2 ml)] wurden tropfenweise 0,41 ml Äthylisobutyrat bei -70°C zugegeben und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur während 40 min gerührt. Dann wurde tropfenweise eine Lösung von 0,26 g der Benzylchlorid-Verbindung (hergestellt wie in Vergleichsversuch 2 beschrieben) in 2,8 ml eines Gemisches von HMPA und Tetrahydrofuran (1:1) bei -70°C zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei dieser Temperatur während 2 h gerührt und dann bei Zimmertemperatur während einer weiteren Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der erhaltene Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel gereinigt unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (2:1) als Elutionsmittel und ergab 0,27 g der gewünschten Verbindung mit folgenden Daten:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,37.

IR: ν = 2980, 1732, 1513, 1478, 1421, 1186, 1127, 1030 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,46 (1H, dt), 7,19 (1H, dd), 7,06 (4H, s), 4,10 (2H, q), 3,93 (2H, s), 2,82 (2H, s), 1,19 (3H, t), 1,14 (6H, s).

MS: m/e = 297, 224, 183, 182, 181, 180, 168, 167, 128, 116, 105, 93, 92, 77, 65, 59.

Beispiel 6

2-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester (Zwischenprodukt)

Eine Lösung von 0,95 g 4-Bromthiophenol in 20 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise zu 7,5 ml einer 1,4M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -70 bis -60°C zugegeben. Nach Erwärmenlassen auf 0°C wurde das Gemisch bei dieser Temperatur während 5 min gerührt, dann wurde eine Lösung von 0,505 g 3-Formylpyridin in 10 ml Tetrahydrofuran bei -70°C zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei -70°C zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei -70°C während 30 min gerührt. Zum Gemisch wurden dann 0,91 g 2-Brompropionsäure-äthylester bei -70°C zugegeben und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Dann wurde in gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel gereinigt unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (1:4) als Elutionsmittel und ergab 0,66 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,35.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Halogenverbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

(a) 2-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenylthio]-essigsäure-äthylester aus Jodessigsäureäthylester.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,16.

(b) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester aus 2-Brom-2-methyl-propionsäure-äthylester.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,14.

Beispiel 7

4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester

A. 4-(3-Pyridylmethyl)-phenol-hydrochlorid

Unter Wasserstoffatmosphäre wurde ein Gemisch von 1,9 g der Hydroxymethylverbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 8), 1,0 g 5% Palladium auf Aktivkohle und 12 ml Essigsäure bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Natriumbicarbonat neutralisiert, mit Diäthyläther extrahiert und der Extrakt wurde im Vakuum eingedampft. Nach Zugabe von 6N Salzsäure zum Rückstand wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol/Diäthyläther gereinigt und ergab 0,204 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

Smp. 138-143°C,

IR (Nulol-Methode): ν = 3230, 2630, 1614, 1557, 1513, 1380, 1268, 1220, 846, 817, 795, 775 cm^{-1} .

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): δ = 8,8 (2H, m), 8,43 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,14 (2H, d), 6,77 (2H, d), 4,10 (2H, s).

MS: m/e = 186, 185, 184, 168, 156.

B. 4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester

Ein Gemisch von 0,70 g der Phenolverbindung (hergestellt wie oben beschrieben, 0,30 g Natriumhydrid, (Gehalt 63%) und 14 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei 100°C während 20 min und mit 0,64 g Äthylbromacetat bei 70°C während 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Va-

kuum eingedampft, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung einer 0,5% Lösung von Äthanol in Chloroform als Elutionsmittel gereinigt und ergab 0,166 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,23.
IR: ν = 1761, 1737, 1612, 1509, 1196, 1083, 1028, 807, 715 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,45 (2H, m), 7,44 (1H, dd), 7,3-7,0 (3H, m), 6,84 (2H, d), 4,59 (2H, s), 4,26 (2H, q), 3,92 (2H, s), 1,28 (3H, t).

MS: m/e = 272, 271, 270, 198, 185.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Halogenverbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten.

(a) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäureäthylester aus Äthyl-2-brompropionat.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,26.
IR: ν = 3040, 2990, 1753, 1732, 1611, 1509, 1245, 1194, 1133, 1096, 1050, 1028, 805, 713 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,45 (2H, m), 7,44 (1H, dt), 7,18 (1H, dd), 7,07 (2H, d), 6,81 (2H, d), 4,70 (1H, q), 4,20 (2H, q), 3,90 (2H, s), 1,59 (3H, d), 1,23 (3H, t).

MS: m/e = 286, 285, 213, 212, 185.

(b) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-äthylester aus Äthyl-2-brom-2-methylpropionat.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,27.
IR: ν = 1735, 1612, 1506, 1287, 1240, 1178, 1141, 1028, 718 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,46 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 7,05 (2H, d), 6,79 (2H, d), 4,22 (2H, q), 3,91 (2H, s), 1,58 (6H, s), 1,24 (3H, t).

MS: m/e = 299, 226, 186, 185, 184.

Beispiel 8

(E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester

Ein Gemisch von 0,52 g der Hydroxymethylverbindung [hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1(g)] und 2 ml Thionylchlorid wurde bei 60°C während 1 h gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat neutralisiert und die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit 4 ml Essigsäure und 0,22 g Zinkpulver bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (2:1) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 0,404 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,39.
IR: ν = 1702, 1630, 1476, 1420, 1368, 1263, 1232, 1108, 1027, 715 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,48 (2H, m), 7,67 (1H, breit s), 7,42 (1H, dt), 7,33-7,00 (4H, m), 4,28 (2H, q), 3,99 (2H, s), 2,27 (3H, s), 2,13 (3H, d), 1,34 (3H, t).

MS: m/e = 296, 295, 294, 250, 223, 92.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Hydroxymethylverbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten.

10 (a) (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(h).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,35.

IR: ν = 2970, 1710, 1634, 1419, 1320, 1173, 1162, 1127, 984, 713 cm^{-1} .

15 NMR: δ = 8,47 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,5-7,0 (5H, m), 6,41 (1H, d), 4,26 (2H, q), 3,99 (2H, s), 2,26 (3H, s), 1,33 (3H, t).

MS: m/e = 282, 281, 252, 237, 236.

(b) (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Produkt von Beispiel 1(i).

TLC (Benzol:Äthylacetat = 2:1): R_f = 0,50.

IR: ν = 1715, 1483, 1438, 1375, 1270, 1235, 1120 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,60-8,40 (2H, m), 7,70-7,60 (1H, m), 7,50 (1H, dt), 7,40-7,00 (5H, m), 4,28 (2H, q), 4,01 (2H, s), 2,08 (3H, d), 1,35 (3H, t).

MS: m/e = 282, 281, 280, 237, 218.

(c) (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(j).

TLC (Benzol:Äthylacetat = 2:1): R_f = 0,45.

30 IR: ν = 1705, 1600, 1415, 1370, 1265, 1225, 1110 cm^{-1} .
NMR: δ = 8,53 (2H, dd), 7,67 (1H, d), 7,40-7,00 (6H, m), 4,27 (2H, q), 4,00 (2H, s), 2,08 (3H, d), 1,35 (3H, t).

MS: m/e = 282, 281, 280, 236, 208.

(d) (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(m).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 2:1): R_f = 0,44.

35 IR: ν = 3000, 1710, 1600, 1510, 1420, 1370, 1260, 1210, 1125, 1115 cm^{-1} .
NMR: δ = 8,7-8,3 (2H, m), 7,8-6,9 (7H, m), 4,5-4,1 (2H, q), 4,00 (2H, s), 2,10 (3H, s), 1,5-1,3 (3H, t).

MS: m/e = 281, 252, 236, 209, 208.

(e) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 6.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,35.

45 IR: ν = 2980, 1728, 1573, 1420, 1257, 1177, 1158, 1027, 1018, 781, 712 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,4 (3H, m), 7,3-7,0 (3H, m), 4,10 (2H, q), 3,95 (2H, s), 3,74 (1H, q), 1,46 (3H, d), 1,14 (3H, t).

MS: m/e = 301, 229, 228, 92.

(f) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-essigsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 6(a).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,28.

IR: ν = 2990, 1734, 1576, 1492, 1475, 1420, 1272, 1150, 1130, 1028, 710 cm^{-1} .

55 NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,5-7,0 (6H, m), 4,16 (2H, q), 3,95 (2H, s), 3,60 (2H, s), 1,20 (3H, t).

MS: m/e = 288, 287, 215, 214, 201.

(g) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 6(b).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,27.

IR: ν = 2990, 1727, 1580, 1480, 1423, 1270, 1154, 1122, 1030, 714 cm^{-1} .

65 NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,2 (1H, m), 7,13 (2H, d), 4,10 (2H, q), 3,98 (2H, s), 1,48 (6H, s), 1,19 (3H, t).

MS: m/e = 315, 243, 242, 201, 200.

Beispiel 9

3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester

Ein Gemisch von 435 mg der Acrylsäureverbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1(a)), 0,2 g 5% Palladium auf Aktivkohle und 5 ml Äthanol wurde über Nacht bei Zimmertemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung einer 0,4% Lösung von Äthanol in Chloroform als Elutionsmittel gereinigt und ergab 435 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
TLC (Chloroform:Methanol = 10:1): R_f = 0,61.
IR: ν = 1736, 1515, 1478, 1420, 1375, 1185, 1032, 717 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,48 (1H, dt), 7,3-7,1 (1H, m), 7,12 (4H, s), 4,12 (2H, q), 3,94 (2H, s), 2,9 (2H, m), 2,6 (2H, m), 1,20 (3H, t).

MS: m/e = 269, 197, 196, 195, 194, 182, 180, 167, 92.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Verbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

(a) 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(b).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,30.

IR: ν = 2990, 1734, 1513, 1477, 1420, 1378, 1176, 1028, 715 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,5 (2H, m), 7,48 (1H, dt), 7,25 (1H, dd), 7,12 (4H, s), 4,10 (2H, q), 3,95 (2H, s), 2,1-1,5 (3H m), 1,3-1,1 (6H, m).

MS: m/e = 284, 283, 268, 211, 209, 183, 182, 186, 167, 92, 91.

(b) 3-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(d).

Smp.: 99-100°C (umkristallisiert aus Aceton-Diisopropyläther).

TLC (Chloroform:Methanol = 10:1): R_f = 0,23.

IR (KBr-Tablette): ν = 3430, 3150, 1730, 1185, 1167, 1062, 1033, 816, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,47 (1H, d), 8,31 (1H, dd), 7,69 (1H, dt), 7,4-7,0 (5H, m), 5,78 (1H, s), 4,09 (2H, q), 2,91 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,18 (3H, t).

MS: m/e = 286, 285, 213, 212, 133.

(c) 2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(e).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,68.

IR: ν = 3000, 1740, 1580, 1520, 1460, 1430, 1385, 1180, 1030, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,6-8,3 (2H, m), 7,7-6,8 (6H, m), 4,3-3,8 (3H, m), 3,2-2,4 (3H, m), 1,8-1,5 (3H, d), 1,4-0,9 (6H, dt).

MS: m/e = 297, 282, 224, 208, 196.

(d) 3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 1(n).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:1): R_f = 0,55.

IR: ν = 3000, 1738, 1515, 1420, 1380, 1185, 1160, 1025, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,7-8,3 (2H, m), 7,6-7,0 (6H, m), 4,3-3,9 (3H, m), 3,1-2,4 (4H, m), 1,8-1,5 (3H, d), 1,4-1,1 (3H, t).

MS: m/e = 283, 268, 211, 210, 194.

(e) 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure-äthylester aus dem Produkt aus Beispiel 2(a).

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,59.

IR: ν = 3000, 1740, 1425, 1180, 1035, 720 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,6-8,3 (2H, m), 7,6-7,0 (6H, m), 4,06 (2H, q), 3,93 (2H, s), 3,26 (1H, m), 2,54 (2H, dd), 1,28 (3H, d), 1,15 (3H, t).

MS: m/E = 283, 269, 254, 238, 210.

(f) 4-[2-(3-Pyridyläthyl)]-benzoesäure-äthylester aus dem (Z)-Isomer aus Referenzversuch 11.

TLC (Cyclohexan:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,31.

IR: ν = 1713, 1612, 1423, 1370, 1283, 1180, 1109, 1026, 718 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,45 (2H, m), 7,96 (2H, d), 7,41 (1H, dt), 7,2 (3H, m), 4,37 (2H, q), 2,97 (4H, s), 1,39 (3H, t).

MS: m/e = 255, 163, 135, 107, 92.

Beispiel 10

 α -Methyl-4-(3-pyridylmethyl)-benzylalkohol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,5 ml einer 3M Lösung von Methylmagnesiumjodid in Diäthyläther zu einer Lösung von 830 mg des Aldehyds (hergestellt wie beschrieben in Referenzversuch 1) in 20 ml Tetrahydrofuran bei -70°C zugegeben, das Gemisch wurde während 1 h unter Umrühren von -70°C auf Zimmertemperatur gebracht, in gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumchlorid gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (1:1) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 547 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

TLC (Benzol:Äthylacetat = 1:2): R_f = 0,27.

IR: ν = 3400, 2950, 1420, 1090, 710 cm^{-1} .

NMR: δ = 8,30 (2H, breit s), 7,50-6,93 (6H, m), 4,80 (1H, q), 3,88 (2H, s), 2,80 (1H, breit s), 1,45 (3H, d).

MS: m/e = 213, 198, 170, 92.

Beispiel 11

(E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid

Ein Gemisch von 105 mg der Esterverbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1(a)), 0,40 ml 2N wässrige Natriumhydroxidlösung und 1 ml Äthanol wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 1N Salzsäure angesäuert, und im Vakuum eingedampft, worauf nach Zugabe von tert-Butanol zum Rückstand die Lösung im Vakuum eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst, filtriert und das Filtrat wurde wiederum im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol/Diäthyläther gereinigt und ergab 68 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

Smp.: 219-222°C.

IR (KBr-Tablette): ν = 1702, 1634, 1323, 1226, 1175, 685 cm^{-1} .

NMR (D₂O-Lösung): δ = 8,88 (2H, m), 8,65 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 7,9-7,4 (5H, m), 6,54 (1H, d), 4,39 (2H, s).

MS: m/e = 239, 238, 196, 194, 193, 192, 191, 169, 167, 115.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Esterverbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

(1) 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 9.

Smp.: 114-117°C (umkristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): ν = 3160, 3120, 1720, 1534, 1450, 1405, 1177, 1009, 922, 791, 680 cm^{-1} .

NMR (D₂O-Lösung): δ = 8,76 (2H, m), 8,53 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,31 (4H, s), 4,26 (2H, s), 3,1-2,6 (4H, m).

MS: $m/e = 241, 240, 198, 197, 196, 182, 181, 180, 169, 168, 167, 107, 92$.

(2) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(b). Smp.: 178-180°C (umkristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1690, 1527, 1450, 1240, 1216, 1123, 851, 800, 522 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,85$ (2H, m), $8,68$ (1H, d), $8,17$ (1H, dd), $7,72$ (1H, breit s), $7,54$ (4H, s), $4,39$ (2H, s), $2,10$ (3H, d).

MS: $m/e = 253, 210, 209, 208, 194, 169, 115, 92$.

(3) 2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 9(a). Smp.: 126-131°C (umkristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1720, 1630, 1553, 1466, 1180, 684 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung) $\delta = 8,9$ (2H, m), $8,55$ (1H, d), $8,10$ (1H, dd), $7,32$ (4H, s), $4,29$ (2H, s), $2,86$ (3H, m), $1,2$ (3H, m).

MS: $m/e = 240, 212, 211, 210, 196, 183, 182, 181, 180, 167, 92, 91$.

(4) (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(c). Smp. 192-196°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther). IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1607, 1531, 1380, 1214, 808, 681 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 9,0$ (2H, m), $8,65$ (1H, d), $8,27$ (1H, dd), $8,17$ (1H, s), $7,88$ (2H, d), $7,49$ (2H, d), $4,44$ (2H, s).

MS: $m/e = 319, 317, 274, 272, 195, 194, 193, 192, 191, 167, 165, 139, 115, 89, 65, 63$.

(5) 4-(3-Pyridylmethyl)-benzoesäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 3.

Smp.: 211-213°C (umkristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3020, 1714, 1613, 1557, 1428, 1322, 1295, 780, 759, 688 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,9$ (2H, m), $8,69$ (1H, dt), $8,23$ (1H, dd), $8,04$ (2H, d), $7,54$ (2H, d), $4,45$ (2H, s).

MS: $m/e = 214, 213, 212, 169, 168, 167, 166, 139, 115$.

(6) 2,2-Dimethyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 5. Smp.: 147-150°C (umkristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 2980, 1710, 1628, 1549, 1465, 1180, 1121, 678 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($D_2O + DMSO$ -Lösung): $\delta = 8,76$ (2H, m), $8,54$ (1H, d), $8,06$ (1H, dd), $7,29$ (4H, s), $4,26$ (2H, s), $2,87$ (2H, s), $1,18$ (6H, s).

MS: $m/e = 225, 223, 183, 182, 180, 167, 55$.

(7) (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 2. Smp.: 153-163°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3040, 2960, 2810, 1700, 1623, 1614, 1553, 1390, 1181, 1128, 780, 684, 610 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 9,01$ (1H, breit s), $8,89$ (1H, d), $8,57$ (1H, d), $8,09$ (1H, dd), $7,59$ (1H, s), $7,47$ (4H, s), $4,31$ (2H, s), $2,5$ (2H, m), $1,10$ (3H, t).

MS: $m/e = 267, 224, 223, 222, 209, 208, 195, 194, 167, 129, 128, 115, 93, 92, 65$.

(8) (E)-3-[4-(3-Pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(d). Smp.: 161-173°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1690, 1630, 1318, 1286, 812, 683 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 9,12$ (1H, m), $9,01$ (1H, d), $8,79$ (1H, breit s), $8,30$ (1H, dd), $7,70$ (1H, d), $7,67$ (4H, s), $6,52$ (1H, d), $6,38$ (1H, s).

MS: $m/e = 255, 211, 210, 132, 79$.

(9) (E)-2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(e).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1535, 1455, 1405, 1380, 1250, 1225, 1130, 830, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,8-8,5$ (2H, m), $8,5-7,6$ (2H, m), $7,5-6,9$ (5H, m), $4,6-4,2$ (1H, m).

MS: $m/e = 267, 252, 223, 208, 206$.

(10) (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(f).

Smp.: 218-221°C (umkristallisiert aus Wasser).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1675, 1438, 1330, 1300 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,75$ (1H, d), $8,65$ (1H, s), $8,04$ (1H, d), $7,70-7,50$ (1H, m), $7,39$ (4H, s), $4,36$ (2H, s), $2,66$ (3H, s), $2,05$ (3H, d).

MS: $m/e = 267, 224, 223, 222, 208$.

(11) (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-carboxyvinyl)-thiophen-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(k).

Smp.: 169-173°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3050, 3000, 1690, 1618, 1529, 1227, 1196, 1177, 957 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,93$ (1H, breit s), $8,85$ (1H, d), $8,54$ (1H, dt), $8,06$ (1H, dd), $7,68$ (1H, d), $7,39$ (1H, d), $7,07$ (1H, d), $6,10$ (1H, d), $4,48$ (2H, s).

MS: $m/e = 245, 202, 201, 200, 199$.

(12) (E)-5-(3-Pyridylmethyl)-2-(2-carboxy-1-propenyl)-thiophen-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 1(l).

Smp.: 186-191°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 2710, 1680, 1612, 1365, 1248, 1197, 1110, 808, 685 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,99$ (1H, d), $8,88$ (1H, d), $8,55$ (1H, dd), $8,06$ (1H, dd), $7,75$ (1H, breit s), $7,37$ (1H, d), $7,14$ (1H, d), $4,52$ (2H, s), $2,06$ (3H, d).

MS: $m/e = 259, 217, 216, 215, 200$.

(13) (E)-3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-2-butensäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 2(a).

Smp.: 162-167°C (umkristallisiert aus Äthanol).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1705, 1175 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 9,0-8,7$ (2H, m), $8,5-8,3$ (1H, m), $8,06-7,8$ (1H, m), $7,7-7,2$ (4H, m), $6,12$ (1H, s), $4,22$ (2H, s), $2,47$ (3H, s).

MS: $m/e = 253, 209, 194, 169, 115$.

(14) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylhydroxymethyl)-phenyl]-thio]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 6(b).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 1706, 1630, 1463, 1270, 1157, 1122, 790 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,95$ (1H, breit s), $8,83$ (1H, d), $8,53$ (1H, d), $8,02$ (1H, dd), $7,48$ (4H, s), $6,08$ (1H, s), $1,39$ (6H, s).

MS: $m/e = 259, 258, 226, 217, 185$.

(15)-2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 7.

Smp.: 139-141°C (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3420, 2980, 1756, 1548, 1512, 1185, 1081, 822, 692, 613 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($DMSO-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,90$ (1H, breit s), $8,80$ (1H, d), $8,48$ (1H, d), $8,00$ (1H, dd), $7,27$ (2H, d), $6,88$ (2H, d), $4,66$ (2H, s), $4,16$ (2H, s).

MS: $m/e = 243, 199, 198, 184, 170$.

(16) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 7(a).

IR (Nujol-Methode): $\nu = 1738, 1610, 1510, 1467, 1378, 1245, 1183, 1135, 1100, 810, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,7$ (2H, m), $8,48$ (1H, dt), $8,03$ (1H, dd), $7,30$ (2H, d), $6,99$ (2H, d), $4,94$ (1H, q), $4,21$ (2H, s), $1,66$ (3H, d).

MS: $m/e = 257, 213, 212, 199, 198$.

(17) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenoxy]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 7(b).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 1728, 1607, 1550, 1504, 1466, 1238, 1145, 970, 804, 680 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,7$ (2H, m), $8,14$ (1H, d), $7,74$ (1H, m), $7,21$ (2H, d), $6,80$ (2H, d), $4,06$ (2H, s), $1,50$ (6H, s).

MS: $m/e = 271, 227, 226, 212, 185$.

(18) (E)-2-Methyl-3-[3-methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8.

Smp.: $153-157^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).
IR (KBr-Tablette): $\nu = 3420, 3050, 2760, 2710, 1690, 1630, 1550, 1394, 1370, 1210, 1120, 833, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,99$ (1H, d), $8,89$ (1H, breit s), $8,55$ (1H, d), $8,23$ (1H, d), $7,6-7,1$ (4H, m), $4,43$ (2H, s), $2,37$ (3H, s), $2,02$ (3H, d).

MS: $m/e = 267, 224, 223, 222, 208$.

(19) (E)-3-[3-Methyl-4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(a).

Smp.: $167-171^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).
IR (KBr-Tablette): $\nu = 1697, 1628, 1550, 1370, 1268, 1198, 1180, 978, 812, 683 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,91$ (1H, d), $8,79$ (1H, breit s), $8,50$ (1H, t), $8,17$ (1H, dd), $7,46$ (1H, d), $7,32$ (3H, m), $6,30$ (1H, d), $4,35$ (2H, s), $2,32$ (3H, s).

MS: $m/e = 263, 210, 209, 208, 183$.

(20) (E)-2-Methyl-3-[3-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(b).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1635, 1550, 1375, 1210, 1120 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 9,20-8,80$ (2H, m), $8,62$ (1H, d), $8,23$ (1H, dd), $7,70-7,10$ (5H, m), $4,43$ (2H, s), $2,05$ (3H, d).

MS: $m/e = 253, 209, 208, 194, 169$.

(21) (E)-2-Methyl-3-[3-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(c).

Smp.: $196-200^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).
IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1640, 1605, 1510, 1385, 1230, 1125, 800 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,90$ (2H, d), $8,07$ (2H, d), $7,70-7,00$ (5H, m), $4,46$ (2H, s), $2,03$ (3H, d).

MS: $m/e = 253, 210, 209, 208, 195$.

(22) (E)-2-Methyl-3-[4-(4-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(d).

Smp.: $211-213^\circ\text{C}$ (nicht umkristallisiert).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1640, 1610, 1500, 1385, 1200, 1190, 1120, 825, 780 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (Methanol- d_4 -Lösung): $\delta = 8,9-8,6$ (2H, m), $8,2-7,8$ (2H, m), $7,8-7,2$ (5H, m), $4,4$ (2H, s), $2,06$ (3H, s).

MS: $m/e = 253, 209, 208, 194, 169$.

(23) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(e).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 1725, 1627, 1607, 1550, 1170, 781, 682 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,85$ (1H, breit s), $8,75$ (1H, d), $8,34$ (1H, d), $7,90$ (1H, dd), $7,37$ (4H, m), $4,19$ (2H, s), $3,91$ (1H, q), $1,37$ (3H, d).

MS: $m/e = 229, 228, 214, 196, 169$.

(24) 2-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenylthio]-essigsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(f).

Smp.: $133-136^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 3000, 2930, 2870, 1728, 1630, 1623, 1547, 1146, 797, 785, 685, 487 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,90$ (1H, breit s), $8,44$ (1H, dt), $7,97$ (1H, dd), $7,31$ (4H, s), $4,18$ (2H, s), $3,78$ (2H, s).

MS: $m/e = 216, 215, 214, 201, 200$.

(25) 2-Methyl-2-[4-(3-pyridylmethyl)-phenylthio]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(g).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 1714, 1550, 1463, 1216, 1150, 1124, 810, 785, 687 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,93$ (1H, breit s), $8,80$ (1H, d), $8,45$ (1H, d), $7,99$ (1H, dd), $7,39$ (4H, m), $4,25$ (2H, s), $1,37$ (6H, s).

MS: $m/e = 243, 242, 228, 210, 169$.

(26) 2-Methyl-3-[4-(1-3'-pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 8(c).

IR: $\nu = 1720, 1630, 1550, 1510, 1460, 1380, 1270, 1225, 1190, 820, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,9-8,4$ (3H, m), $8,2-7,8$ (1H, m), $7,27$ (4H, s), $4,9-4,3$ (2H, m), $3,1-2,6$ (3H, m), $1,9-1,6$ (3H, d), $1,4-1,0$ (3H, m).

MS: $m/e = 270, 269, 268, 254, 225$.

(27) 3-[4-(1-3'-Pyridyläthyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 9(d).

IR: $\nu = 1720, 1620, 1380, 1190, 1160, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,8-8,4$ (3H, m), $8,2-7,8$ (1H, m), $7,3$ (4H, s), $4,9-4,3$ (2H, m), $3,2-2,5$ (4H, m), $1,9-1,6$ (3H, d).

MS: $m/e = 255, 254, 240, 211, 194$.

(28) 3-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-buttersäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 9(e).

Smp.: $167-168^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Äthanol).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3000, 1730, 1550, 1165, 690, 620 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,42$ (2H, m), $8,0$ (2H, m), $7,25$ (4H, s), $4,21$ (2H, s), $3,21$ (1H, m), $2,63$ (2H, d), $1,24$ (3H, d).

MS: $m/e = 255, 211, 196, 92$.

(29) 4-[2-(3-Pyridyläthyl)]-benzoesäure-hydrochlorid aus dem Produkt aus Beispiel 9(f).

Smp.: $234-240^\circ\text{C}$ (Zersetzung, umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3430, 3080, 2870, 1689, 1612, 1528, 1384, 1248, 1180, 830, 681 \text{ cm}^{-1}$.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ -Lösung): $\delta = 8,87$ (1H, breit s), $8,81$ (1H, d), $8,52$ (1H, d), $8,02$ (1H, dd), $7,88$ (2H, d), $7,39$ (2H, d), $3,14$ (4H, m).

MS: $m/e = 227, 184, 183, 136, 135$.

Beispiel 12

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure

Ein Gemisch von 5,4 g der Esterverbindung (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 1(b)), 13 ml 2N wässriges Natriumhydroxid und 40 ml Äthanol wurden bei $30-40^\circ\text{C}$ während 4 h gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Diäthyläther gewaschen und mit 1N Salzsäure neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Chloroform und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 3,98 g der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

Smp.: $164-166^\circ\text{C}$ (nicht umkristallisiert).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 3400, 1700, 1640, 1580, 1510, 1420, 1340, 1280, 1120, 1050, 990, 860, 790, 710, 650 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (Methanol- d_4 -Lösung): $\delta = 8,6-8,2$ (2H, m), $7,9-7,0$ (7H, m), $4,75$ (1H, s), $4,04$ (2H, s), $2,05$ (3H, s).

MS: $m/e = 253, 209, 194, 169, 92$.

Beispiel 13

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-decylester

Eine Lösung von 126,5 mg der Acrylsäure (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 12) in 3 ml Methanol wurde mit 0,1 ml einer 10% Lösung von Tetramethylammoniumhydroxid in Methanol bei Zimmertemperatur während 20 min gerührt und das Gemisch wurde dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, die Lösung wurde über Nacht mit 0,1033 ml Decylbromid bei Zimmertemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung einer 1% Lösung von Äthanol in Chloroform als Elutionsmittel gereinigt und ergab 53 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:

IR: $\nu = 2950, 1710, 1635, 1510, 1425, 1260, 1120, 720 \text{ cm}^{-1}$.
NMR: $\delta = 8,6-8,3$ (2H, m), $7,8-7,0$ (7H, m), $4,4-4,1$ (2H, t), $4,0$ (2H, s), $2,1$ (3H, s).
MS: $m/e = 393, 365, 351, 336, 209$.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Halogenverbindungen nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt.

(a) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-benzylester aus Benzylchlorid.

IR: $\nu = 3050, 1710, 1260, 1220, 1120, 760 \text{ cm}^{-1}$.
NMR: $\delta = 8,6-8,35$ (2H, m), $7,8-7,0$ (12H, m), $5,26$ (2H, s), $4,0$ (2H, s), $2,14$ (3H, s).
MS: $m/e = 343, 298, 233, 209, 92$.

(b) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-biphenylmethylester aus Biphenylmethylbromid.

IR: $\nu = 3050, 1710, 1500, 1455, 1255, 1210, 1120, 750, 710 \text{ cm}^{-1}$.
NMR: $\delta = 8,6-8,3$ (2H, m), $8,2-6,9$ (18H, m), $4,0$ (2H, s), $2,18$ (3H, s).
MS: $m/e = 419, 375, 237, 236, 167$.

(c) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-butylester aus Butylbromid.

IR: $\nu = 2970, 1710, 1640, 1260, 1120 \text{ cm}^{-1}$.
NMR: $\delta = 8,6-8,4$ (2H, m), $7,8-7,0$ (7H, m), $4,4-4,1$ (2H, t), $4,0$ (2H, s), $2,1$ (3H, s).
MS: $m/e = 309, 252, 238, 223, 92$.

Beispiel 14

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-phenylester

Eine Lösung von 105 mg Pivaloylchlorid in 1 ml Methylenchlorid wurde zu einer Lösung von 200 mg der Acrylsäure (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 12) und 0,1257 ml Triäthylamin in 5 ml Methylenchlorid bei Zimmertemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Dann wurden 1,47 g Phenol und 1,323 ml Pyridin zum Gemisch gegeben und dieses wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Diäthyläther gelöst, mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat und gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Cyclohexan und Äthylacetat (3:2) als Elutionsmittel gereinigt und ergab 158 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
Smp. $52-53^\circ\text{C}$ (umkristallisiert aus Diäthyläther-Cyclohexan).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1730, 1635, 1480, 1257, 1200, 1090 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,7-8,3$ (2H, m), $8,0-7,0$ (12H, m), $4,02$ (2H, s), $2,23$ (3H, s).

MS: $m/e = 329, 236, 208, 92$.

Die folgenden Verbindungen wurden aus den entsprechenden Alkoholen nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten.

(a) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-3-trifluormethylphenylester aus 3-Trifluormethylphenol.

IR: $\nu = 3050, 2950, 1730, 1635, 1450, 1330, 1240, 1200, 1130, 1085 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,7-8,3$ (2H, m), $8,0-7,8$ (1H, breit s), $7,7-7,0$ (10H, m), $4,02$ (2H, s), $2,25$ (3H, s).
MS: $m/e = 397, 378, 236, 208, 149$.

(b) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-3,5-di-tert-butylphenylester aus 3,5-di-tert-Butylphenol.

IR: $\nu = 2950, 1730, 1610, 1590, 1480, 1420, 1240, 1200, 1090 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,6-8,4$ (2H, m), $8,0-7,8$ (1H, m), $7,6-6,9$ (9H, m), $4,01$ (2H, s), $2,25$ (3H, s), $1,3$ (18H, s).
MS: $m/e = 443, 255, 236, 191, 92$.

(c) (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-2-methylphenylester aus 2-Methylphenol.

IR: $\nu = 3050, 2950, 1730, 1635, 1490, 1425, 1230, 1190, 1120, 1095 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 8,7-8,3$ (2H, m), $8,0-6,9$ (11H, m), $4,02$ (2H, s), $2,25$ (6H, s).
MS: $m/e = 343, 236, 208, 92$.

Beispiel 15

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-thioacryl-S-säure-S-äthylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 253 mg der Acrylsäure (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 12) in 3 ml N,N-Dimethylformamid wurden 326 mg Diäthylphosphorcyanid (DEPC), 88,57 μl Äthanthiol und 0,2438 ml Triäthylamin nacheinander und unter Abkühlen im Eisbad zugegeben, und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Benzol verdünnt, mit 5% wässriger Zitronensäure und gesättigter wässriger Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurde 1N Salzsäure gegeben und das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und ergab 164 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
Smp.: $132-135^\circ\text{C}$ (nicht umkristallisiert).

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1640, 1548, 1460, 1180, 1030, 920, 900, 780, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR: $\delta = 9,0-8,6$ (2H, m), $8,4-8,1$ (1H, m), $8,1-7,8$ (1H, m), $7,8-7,0$ (5H, m), $4,28$ (2H, s), $3,2-2,8$ (2H, q), $2,16$ (3H, s), $1,5-1,1$ (3H, t).

MS: $m/e = 297, 269, 236, 208, 92$.

Beispiel 16

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-mesylat

Ein Gemisch von 96 mg der Acrylsäure (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 12), 24,6 μl Methansulfonsäure und 1 ml Wasser wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und ergab 97 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
Smp.: $130-155^\circ\text{C}$ (nicht umkristallisiert).
IR (KBr-Tablette): $\nu = 1700, 1570, 1460, 1400, 1380, 1220, 1200, 1065, 860, 790, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 9,0-8,4$ (3H, m), $8,4-8,0$ (1H, m), $7,7-7,3$ (5H, m), $4,97$ (2H, s), $4,4$ (2H, s), $3,02$ (3H, s), $2,05$ (3H, s).
MS: m/e = 253, 209, 194, 169, 96.

Beispiel 17

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-Natriumsalz

Eine Lösung von 253 mg der Acrylsäure (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 12) in 1 ml 1N wässrigem Natriumhydroxid wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser/tert-Butanol gereinigt und ergab 171 mg der gewünschten Verbindung mit folgenden physikalischen Daten:
Smp.: über 200°C.

IR (KBr-Tablette): $\nu = 1555, 1395, 720 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (D_2O -Lösung): $\delta = 8,4-8,0$ (2H, m), $7,5-6,5$ (7H, m), $3,70$ (2H, s), $1,97$ (3H, s).

MS: m/e = 209, 149, 148, 124, 91.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Gemischen verwendet werden. Diese enthalten mindestens eine der neuen therapeutisch verwendbaren Verbindungen der Formel I oder ein entsprechendes nicht-toxisches Säureadditionssalz oder nicht-toxisches Salz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Trägerstoff oder Beschichtungsmitteln. In der klinischen Praxis werden die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung normalerweise oral, rektal oder parenteral verabreicht.

Feste Gemische für orale Verabreichung sind gepresste Tabletten, Pillen, dispergierbare Pulver und Granulate. In solchen festen Gemischen wird mindestens eine aktive Verbindung mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Kartoffelstärke, Dextrin, Alginsäure, Lactose, Mannitol, Glucose oder Kakaobutter gemischt. Die Gemische können ebenfalls wie dies üblich ist weitere Substanzen wie inerte Verdünnungsmittel, z.B. Schmierstoffe wie Magnesiumstearat enthalten. Die Tabletten oder Pillen können wahlweise beschichtet sein und in Zucker beschichteter, Gelatine beschichteter, enterischbeschichteter oder filmbeschichteter Form oder mit zwei oder mehreren Schichten vorliegen.

Flüssige Gemische für orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch verwendbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, enthaltend inerte Verdünnungsmittel wie sie üblich sind, wie Wasser oder flüssiges Paraffin. Neben inerten Verdünnungsmitteln können solche Gemische ebenfalls weitere Zusätze wie Netzmittel und Suspensionshilfsstoffe sowie Süsstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe und Konservierungsmittel enthalten.

Die erfindungsgemässen Gemische für orale Verabreichung können ebenfalls Kapseln aus einem absorbierbaren Material sein wie Gelatine, enthaltend mindestens eine aktive Komponente mit oder ohne Zusatz von Verbindungsmitteln oder Zusatzstoffen.

Feste Gemische für intrarektale Verabreichung umfassen Suppositorien, welche in herkömmlicher Weise formuliert sind und mindestens eine aktive Komponente enthalten.

Zubereitungen für parenterale Verabreichung umfassen ebenfalls sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Beispiele für nichtwässrige Lösungsmittel oder Suspendiermedien sind Propylenglykol, Polyäthylenglykol, Äthanol, pflanzliche Öle wie Olivenöl und injizierbare organische Ester wie Äthyloleat und Sorbitolester. Diese Gemische können ebenfalls Zusätze wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel enthalten. Sie können sterilisiert werden, z.B. durch Filtrieren

durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter, durch Zugabe von sterilisierenden Agenzien zum Gemisch oder durch Bestrahlen. Sie können ebenfalls in Form von sterilen festen Kompositionen vorliegen, welche vor Verabreichung in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium aufgelöst werden können.

Der Prozentsatz der aktiven Komponente in den Gemischen kann variiert werden und er muss so gewählt werden, dass mit einer geeigneten Dosis der gewünschte therapeutische Effekt erreicht wird. Selbstverständlich können zur gleichen Zeit mehrere Dosiseinheiten verabreicht werden. Im allgemeinen sollten die Zubereitungen mindestens 0,025 Gew.-% der aktiven Komponente enthalten bei Verabreichung durch Injektion; und für orale Verabreichung halten die Gemische normalerweise mindestens 0,1 Gew.-% der aktiven Komponente.

Die verwendete Dosis ist abhängig vom gewünschten therapeutischen Effekt, der Verabreichungsart, der Dauer der Behandlung und vom Alter und Körpergewicht des Patienten.

Beim Erwachsenen beträgt die Dose pro Person im allgemeinen zwischen 0,1 mg und 1 g oral, intrarektal, intravenös, intramuskulär oder subkutan für die Behandlung oder Verhütung von Entzündungen, Hypertension, Thrombus, zerebraler Apoplexie, Asthma, Myocardinfarkt, Cardios-
stenosis, zerebralem Infarkt oder akutem Herzstillstand. Die Dosis wird im allgemeinen einmal oder mehrmal täglich verabreicht. Die folgenden Formulierungen illustrieren pharmazeutische Gemische.

Formulierung 1

1000 Tabletten für orale Verabreichung wurden aus den folgenden Komponenten in herkömmlicher Weise hergestellt, wobei jede Tablette 10 mg der aktiven Komponente enthielt.

(E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid	10 g
Lactose	30 g
Indianische Maisstärke	15 g
Hydroxymethylcellulose	30 g
Calciumcarboxymethylcellulose	2 g
Calciumstearat	1 g

Bei gleichem Vorgehen wie oben beschrieben, jedoch unten Ersetzen von (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid durch (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-mesylat, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-Natriumsalz, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure, (Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid oder (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid erhielt man 1000 Tabletten für orale Verabreichung, wobei jede Tablette 10 mg der aktiven Komponente enthielt.

Formulierung 2

5 g (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid und 10 g Chlorbutanol wurden in sterilem Wasser gelöst und auf ein Endvolumen von 1000 ml ergänzt. Ein Tausend Ampullen für Verabreichung durch Injektion wurden aus der genannten Lösung in herkömmlicher Weise hergestellt, wobei jede Ampulle 5 mg der aktiven Komponente enthielt.

Bei gleichem Vorgehen wie beschrieben, jedoch unter

Ersetzen von (E)-2-Methylen-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid durch (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-mesylat, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-Natriumsalz, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-Natriumsalz, (E)-2-Methyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure,

(Z)-2-Brom-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid, (E)-2-Äthyl-3-[4-(3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid oder (E)-2-Methyl-3-[4-(4-methyl-3-pyridylmethyl)-phenyl]-acrylsäure-hydrochlorid erhielt man 1000
s Ampullen zur Verabreichung durch Injektion, jede Ampulle enthaltend 5 mg der aktiven Komponente.