

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831008 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831008**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.03.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.03.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.09.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.03.1982 DE P_3211395.1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 02 300 6230 Frankfurt/Main 80, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Myller, Werner Heinrich, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Blume, Ernst, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Schleyerbach, Rudolf, Hofheim, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pyridoni-2- johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkeaineita.

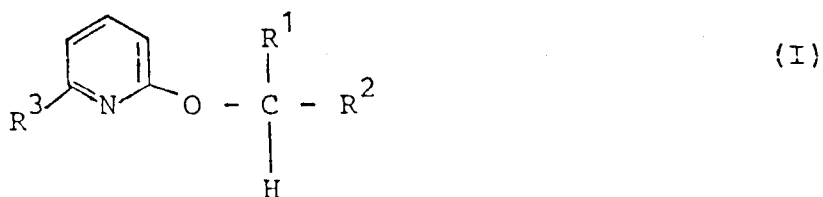
Pyridon-2-derivat, förfarande för deras framställning och läkemedel som innehåller dem.

Pyridoni-2-johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkaineita

Keksinnön kohteena on pyridoni-2-johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja pyridoni-johdannaisia sisältäviä lääkaineita, joilla on tulehduksenvastainen vaikutus.

Tunnettuja tulehduksenvastaisia aineita rasittavat huomattavat sivuvaikutukset, jotka ilmenevät häiritsevinä erityisesti pitempiaikaisessa hoidossa. Siten on olemassa tarve löytää yhdisteitä, joilla on tulehduksenvastainen vaikutus ja joita maha paremmin sietää.

Keksinnön kohteena on pyridoni-2-johdannaisia, joilla on kaava I



niiden stereoisomeerejä ja niiden suoloja fysiologisesti siedettävän hapon tai, jos R^2 on karboksyyli-ryhmä, emäksen kanssa, jossa kaavassa

R^1 on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia,

R^2 on $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{COOR}^4$ tai $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -ryhmä, joissa R^4 on vety, 1-12 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai bentsoyylili ja R^5 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, 1-9 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, sykloalkanoyyli, jossa on 4-7 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli, jossa on 2-5 hiiliatomia, fenoksikarbonyyli tai bentsoyylili-ryhmä, jossa voi olla yksi tai kaksi halogeeni-, trifluorimetyyli- tai alkyyli- tai alkoksi-substituenttia, joissa kummassakin on 1-4 hiiliatomia, ja

R^3 on 2-tienyyli, 3-tienyyli, tert.-butyyli tai fenyyli-ryhmä, jossa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka ovat halogeeni, trifluorimetyyli tai alkyyli tai alkoksi,

jossa kummassakin on 1-4 hiiliatomia.

Edullisia ovat ne kaavan I yhdisteet, joissa R^1 on metyyli, etyyli tai propyyli ja R^2 on $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOH}$ tai $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -ryhmä. Tällöin on R^5 vety, 5
formyyli-, asetyyli-, propanoyyli-, n-butanoyyli-,
2,2-dimetyylipropanoyyli-, n-oktanoyyli-, syklopropanyyli-,
syklobutanoyyli-, syklopentanoyyli- tai sykloheksanoyyli-
ryhmä, metoksi- tai etoksikarbonyyli- tai bentsoyyli-ryh-
mä, jolloin jälkimmäinen on joko substituoimaton tai yk-
10 sinkertaisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromil-
la, trifluorimetyylillä tai metyyllillä.

R^3 :lle tulee 2-tienyyli-, 3-tienyyli- ja tert.-bu-
tyyliryhmän ohella kysymykseen ennen kaikkea fenyyli-ryhmä,
joka on joko substituoimaton tai sillä on yksi substitu-
15 entti, jolloin fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli,
metyyli ja metoksi ovat substituentteina edullisia.

Erityisesti olisi korostettava niitä kaavan I yhdis-
teitä, joissa R^1 on metyyli tai etyyli, joissa R^2 on
 $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOH}$ tai $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -ryhmä,
20 jossa R^5 on vety, asetyyli, propanoyyli, 2-metyylipropano-
yyli tai n-butanoyyli ja R^3 on 2-tienyyli, fenyyli, 4-
fluorifenyyli tai tert.-butyyli.

Aivan erityisen edullisia ovat kaavan I yhdisteet,
joissa R^1 on metyyli ja R^2 on $-\text{COOCH}_3$ -, $-\text{COOH}$ - tai
25 $-\text{CH}_2\text{OH}$ -ryhmä ja R^3 on 2-tienyyli, ennen kaikkea fenyyli
tai 4-fluorifenyyli.

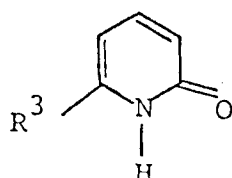
Yleisen kaavan (I) yhdisteet osoittavat olennaiset
ominaisuutensa myös suolojensa muodossa. Happoadditiosuo-
lojen valmistusta varten tulevat kysymykseen kaikki fy-
siologisesti siedettävät hapot. Näihin kuuluvat edulli-
30 sesti halogeenivetyhapot, kuten esim. kloorivety- ja
bromivetyhappo, sekä typpihappo, edelleen fosforihappo
tai rikkihappo. Edullisia orgaanisia happoja ovat mono-
bifunktionaaliset karboksyylihapot ja hydroksikarbok-
35 syylihapot, kuten esim. etikkahappo, maleiinihappo, oksaa-
lihappo, meripihkahappo, fumaarihappo, viinihappo, sit-

tuunahappo, salisyylihappo, sorboonihappo, maitohappo sekä sulfonihapot, kuten esim. p-tolueenisulfonihappo, metyyli- ja fenyylisulfonihappo sekä 1,5-naftaliinisidulfonihappo.

5 Kaavan (I) yhdisteiden suoloja voidaan saada yksinkertaisella tavalla tavallisten suolanmuodostusmenetelmien mukaisesti, esim. liuottamalla kaavan (I) yhdiste sopivaan inerttiin liuottimeen ja lisäämällä happoa, esim. kloorivetyhappoa tai typpihappoa, ja eristämällä tunnetulla tavalla, esim. suodattamalla ja puhdistaa mahdollisesti pesemällä tai uudelleenkiteyttämällä jollakin inertillä orgaanisella liuottimella.

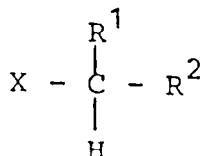
10 Kaavan I yhdisteiden suolat fysiologisesti siedettävien emästen kanssa ovat edullisesti niiden kaavan I yhdisteiden, joissa R^2 on karboksyyli-ryhmä, natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsium-suoloja.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava II;



(II)

25 reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III:



(III)

30 joissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeni, alkyylisulfonyylioksi, substituoitu tai substituoimaton fenyylisulfonyylioksi tai aktiivisen esterin tähte. Erityisesti X on tässä kloori, romi, metyy-
35 lisulfonyylioksi, fenyyli-, 4-metyylifenyyli- tai 4-kloc-

rifenyyliisulfonyylioksi tai aktiivisen esterin tähde
kuten trifluoriasetyylioksi, fenyylikarbonyylioksi tai
metoksikarbonyylioksi.

Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan 30°C:n
5 ja 150°C:n välillä, edullisesti välillä 40-120°C,
emäksen läsnäollessa vedessä tai inertissä orgaanisessa
liuottimessa, kuten N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-di-
metyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonitrii-
lissä, N-metyylipyrrolidoni-2:ssa, dioksaanissa, tetra-
10 hydrofuraanissa, eetterissä, 4-metyyli-2-pentanonissa,
metanolissa, etanolissa, isopropyylialkoholissa, pro-
panolissa, butanolissa, pentanolissa, tert.-butyylialkoho-
lissa, metyyliglykolissa, dimetyyliglykolissa, dimetyyli-
diglykolissa, metyyli-butyli-diglykolissa tai polyetylee-
15 niglykoleissa. Lisäksi voidaan käyttää myös metyleeniklo-
ridia tai aromaattista hiilivetyä kuten bentseeniä, kloo-
ribentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä sekä edellä mainit-
tujen liuottimien seoksia.

Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetalli-
20 tai maa-alkalimetallikarbonaatit, -vetykarbonaatit, -hyd-
roksidit, -alkoholaatit tai -hydridit kuten natriumkarbo-
naatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natrium-
hydroksidi, natriummetylaatti tai natriumhydridi. Myös or-
gaanisia emäksiä kuten trietyyliamiinia, tributyyliamiinia,
25 etyyli-morfoliinia, pyridiiniä, dimetyyliaminopyridiiniä
tai kinoliinia voidaan käyttää tässä.

Reaktio kulkee hyviä saaliita antaen myös faasin-
siirtoreaktion olosuhteissa antamalla reaktio-osapuolien
vaikuttaa toisiinsa jossakin edellä mainituista liuotti-
30 mista voimakkaan sekoituksen alaisena faasinsiirtokata-
lyytin läsnäollessa ja joko jauhemaisen alkalihydroksidin
tai alkalihydroksidin väkevän vesipitoisen liuoksen läsnä
ollessa lämpötila-alueella 20-150°C.

Sopivia faasinsiirtokatalyyttejä ovat esim. trial-
35 kyylibentsyyliammonium- tai tetra-alkyyliammonium-halo-
genidit, -hydroksidit, -vetysulfaatit, joissa edullisesti

on hiiliatomeja 12:een asti alkyyli-tähteessä, tai kruunu-eetterit, kuten 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6 tai dibentso-18-crown-6.

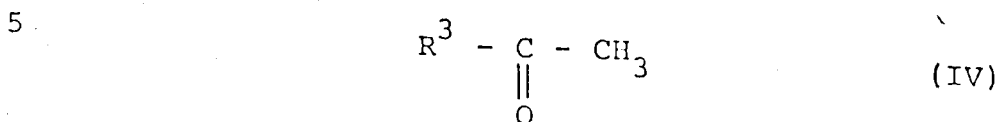
Yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R^2 on $-CH_2-O-R^5$ -ryhmä, menetellään edullisesti niin, että yhdiste, jolla on kaava I, jossa R^2 on $-COOR^4$ -ryhmä, pelkistetään CH_2OH -ryhmäksi, joka sitten alkyloimis- tai asyloimisaineiden kanssa s²-atetaan reagoimaan $-CH_2-O-R^5$ -ryhmäksi. Pelkistimiksi sopivat esim. litium-
 10 aluminiumhydridi, di-isobutyylialuminiumhydridi tai natriumboorihydridi, joita käytetään inertissä liuottimes-
 sa lämpötiloissa väliltä $0-80^{\circ}C$.

Alkyloinnit ja asyloinnit toteutetaan inertissä liuottimessa sopivan emäksen läsnäollessa lämpötiloissa
 15 väliltä $-10 - 120^{\circ}C$.

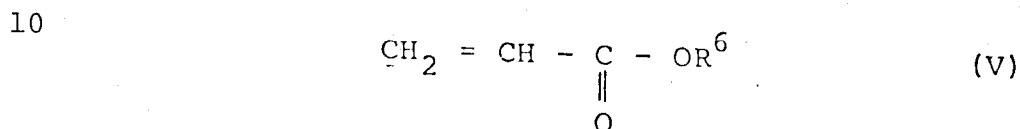
Kaavan I yhdisteiden, joissa R^2 on $-CH=O$ -ryhmä, valmistus tapahtuu tarkoituksenmukaisesti hapettamalla kaavan I yhdisteitä, joissa R^2 on CH_2OH -ryhmä. Sopivia hapettimia tätä varten ovat lyijytetra-asetatti, kromi-
 20 trioksidi, kromi-6-oksidi-bis-pyridiini-kompleksi, mangaanidioksidi, Ni_2O_3 , dimetyylisulfoksidi/trifluorietikkahappoanhydridi, dimetyylisulfoksidi/oksalyylikloridi, dimetyylisulfoksidi/sykloheksyylikarbodi-imidi/fosfori-
 happo, pyridiini/ SO_3 -kompleksi tai aluminiumisopropano-
 25 laatti yhdessä karbonyyli-yhdisteen kuten 4-metoksibentsaldehydin, 2-klooribentsaldehydin, kanelialdehydin tai bentsofenonin kanssa. Liuottimina käytetään niiden lisäksi, jotka edellä mainittiin yhdisteen II reaktiota varten yhdisteen III kanssa, vieläpä myös jäätikkoa, kloroformia,
 30 hiilitetrakloridia ja petroleetteriä. Katalyyttinen hapettaminen VIII-ryhmän jalometallin avulla, erityisesti platinaa ja/tai palladiumia sisältävän katalyytin avulla, on kuitenkin myös mahdollinen.

Välituotteina tarvittavia kaavan II yhdisteitä voidaan valmistaa joko J. Thesing'in et al., Chem. Ber. 90, 711 (1957) esittämän menetelmän mukaisesti tai yhdenmukai-

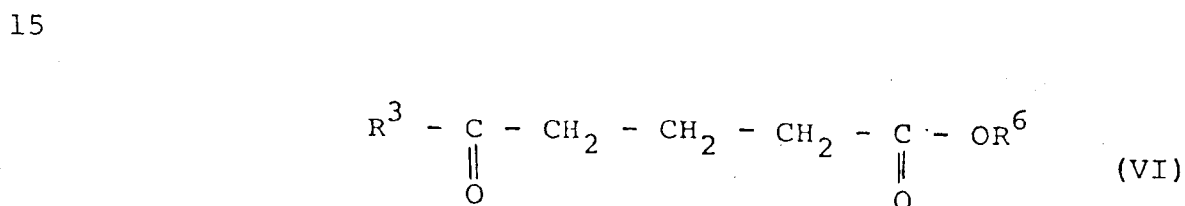
sesti F. Kröhnke'n et al. julkaisussa Chem. Ber. 103, 322-
(1970) antamamien ohjeidenkanssa. Erityisen edullista
on kuitenkin saattaa yhdiste, jolla on kaava IV:



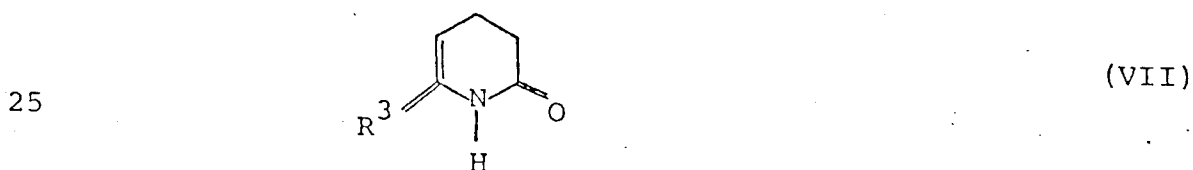
reagoimaan akryylihappoesterin kanssa, jolla on kaava V:



yhdisteeksi, jolla on kaava VI:



20 joka sitten ammoniakilla syklisoidaan yhdisteeksi,
jolla on kaava VII:



ja lopuksi dehydrataan kaavan II yhdisteeksi. Edellä
mainituissa kaavoissa on R^3 :lla patenttivaatimuksessa 1
30 mainitut merkitykset ja R^6 on alkyyli-tähde, jossa on 1-6
hiiliatomia.

Yhdisteen VI valmistus ketonista IV ja akryylihap-
poesteristä V toteutetaan lämpötiloissa väliltä
20-220°C emäksisissä olosuhteissa inertissä liuottimessa.
35 Tässä reaktiossa on myös mahdollista luopua liuottimien
käytöstä ja saattaa reaktio tapahtumaan itse aineessa.

Emäkseksi lisätään reaktioseokseen edullisesti primaarista amiinia kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, sykloheksyyliamiinia tai käytetystä akryyliesteristä ja amiinista muodostettua β -N-alkyyliaminopropionaattia. Reaktio tapahtuu katalyyttisten määrrien happoa, kuten bentsöehappoa, fenyyli-sulfonihappoa, tolueenisulfonihappoa, salisyylihappoa, etikkahappoa tai akryylihappoa, läsnäollessa.

Yhdiste VI saatetaan sitten inertissä liuottimessa tai itse aineessa reagoimaan ammoniakkin kanssa lämpötilassa väliltä $100-250^{\circ}\text{C}$, edullisesti autoklaavissa, yhdisteeksi VII. Tämä dehydrataan sen jälkeen dehydrauskatalyytillä, kuten palladium/hiilellä yhdisteeksi II.

Kaavan III lähtöaineina käytetyt yhdisteet ovat tunnettuja.

Kaavasta I näkyy, että keksinnön mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi epäsymmetrinen keskus α -asemassa happiatomiin nähden, mikäli R^1 ei ole vety. Kaavan III raseemisia yhdisteitä käytettäessä saatavat kaavan I rasemaatit voidaan tavalliseen tapaan erottaa optisiksi antipodeikseen. Siten voidaan kaavan I yhdisteitä, joissa R^2 on $-\text{COOH}$, käsitellä optisesti aktiivisen emäksen avulla. Edullisesti saadaan kaavan I yhdisteiden optisia antipodeja, kun jo kaavan III lähtöaineet ovat optisesti aktiivisia.

Seuraavien farmakologisten testien ja niissä saatujen tulosten perusteella voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä pitää aineina, joilla on varsin selvä tulehduksenvastainen vaikutus samalla kun niiden myrkyllisyys on vähäinen. Ne ovat siten käyttökelpoisia lääkeaineina, joilla on tulehduksenvastainen vaikutus, erityisesti reumaattisia sairauksia vastaan.

1. Adjuvansarthritis

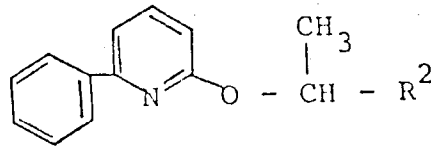
Tutkimukset suoritettiin Pearson'in menetelmän mukaisesti (Arthrit. Rheum. 2, 440 (1959)). Koe-eläiminä käytettiin erään Wistar-Lewis-kannan urospuolisia rottia, jotka painoivat 130-200 g. Verrattavia yhdisteitä annettiin koe-eläimille päivittäin suun kautta ensimmäisestä testipäivästä viidenteen testipäivään. Vertailuryhmän eläimet saivat ainoastaan liuotinta. Annostusta kohti ja vertailuryhmässä käytettiin 8 eläintä. Vaikutuksen arvosteluperusteena oli käpälän tilavuuslisäyksen vähentyminen verrattuna käsittelemättömään vertailuryhmään. ED₅₀-arvot määritettiin graafisesti annosvaikutuskäyrältä .

2. Vaikutus mahahaavaan

Tutkimukset tapahtuivat kulloinkin 10:llä urospuolisella Sprague-Dawley-rötällä, jotka painoivat 200-300 g. 48 tunista ennen verrattavien yhdisteiden antamista eläinten kuolemaan saakka niitä pidettiin ruoatta, mutta juomavettä oli vapaasti saatavissa. Rotat tapettiin 24 tuntia suun kautta antamisen jälkeen, mahat poistettiin, puhdistettiin juoksevassa vedessä ja tutkittiin limakalvovaurioiden suhteen. Haavaumaksi laskettiin kaikki makroskooppisesti näkyvät vauriot. Määritettiin eläinten määrä, joilla oli "Ulzera pro dosi" ja UD₅₀ Lichtfield'in ja Wilcoxon'in mukaan (J. Pharmacol exp. Ther. 96, 99 (1949)).

3. Akuutti myrkyllisyys

Akuuttien myrkyllisyyksien määrittäminen tapahtui standardimenetelmin Sprague-Dawley-kannan rotilla. Annosta kohti käytettiin 6 eläintä. LD₅₀-arvot määritettiin Lichtfield'in ja Wilcoxon'in mukaisesti.



5

Aine	R ²	ED ₅₀ Adjuvans-Arthritis	UD ₅₀ Mahahaavauma	TI (UD ₅₀ /ED ₅₀) Terapeuttinen indeksi
10 Sulindac		13,0 mg/kg	26,0 mg/kg	2
Naproxen		15,0 mg/kg	21,0 mg/kg	2
15 Esim. 4	COOH	20,0 mg/kg	175 mg/kg	9
Esim. 7	COOC ₂ H ₅	15,0 mg/kg	125 mg/kg	8
Esim. 9	CH ₂ OH	20,0 mg/kg	220,0 mg/kg	11

20

Aine	LD ₅₀ Akuutti myrkyllisyys	TI (LD ₅₀ / ED ₅₀) Terapeuttinen indeksi
Naproxen	395 mg/kg	26
25 Esim. 9	1000 mg/kg	50

Tutkituilla yhdisteillä oli yksiselitteinen etu
 tunnettuihin vertailuvalmisteisiin Sulindac ja Naproxen
 verrattuina niiden erinomaisen mahasiedettävyyden perus-
 30 teella rotalla, eläinmallilla, jolla on hyvä todistus-
 voima tämän aineluokan tärkeimmästä sivuvaikutuksesta
 ihmisille. Tästä johtuu terapeuttinen indeksi, joka on
 vähintään 4-kertainen vertailuvalmisteisiin nähden. Alko-
 holilla (esimerkki 9) on lisäksi tulehduksenvastaisille
 35 aineille epätavallisen hyvä akuutti myrkyllisyys

(LD₅₀ 1000 mg/kg), joka on yli kaksinkertainen Naproxen'in LD₅₀-arvoon nähden (395 mg/kg).

Keksinnön lääkeaineita voidaan antaa suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti.

5 Sopivia kiinteitä tai nestemäisiä galeenisia valmistemuotoja ovat esimerkiksi rakeet, jauhet, tabletit, sokerirakeet, (mikro)kapselit, peräpuikot, siirapit, emulsiot, suspensiot, tipat tai injektoitavat liuokset sekä valmisteet, joissa vaikutusaineen vapautuminen on hidastettu, joiden valmistuksessa tavallisesti käytetään apuaineita, kuten kantimia, kostutus-, side-, päällystys-, paisu-

10 tus-, liuku- tai voiteluaineita, makuaineita, makeuttimia tai liuotusvälityksaineita. Usein käytettyinä apuaineina mainittakoo esim. laktoosi, manniitti ja muut sokerit, talkki, maitovalkuainen, gelatiini, tärkkelys, selluloosa ja niiden johdannaiset, kasviöljyt, polyetyleeniglykolit ja liuottimet, kuten esim. steriili vesi.

15

Edullisesti valmisteet valmistetaan annostusyksiköiksi ja annetaan sellaisina, jolloin jokainen yksikkö sisältää määrätyn annoksen kaavan I mukaista aktiivista ainetta. Kiinteillä annosyksiköillä kuten tableteilla, kapsелеilla ja peräpuikoilla tämä annos voi olla 1000 mg:aan asti, edullisesti kuitenkin 50-300 mg, ja injektio-liuoksilla ampullien muodossa 200 mg:aan asti, mutta edullisesti

20

25 20 - 100 mg.

Tulehduksellisista prosesseista kärsivien täyskasvuisten potilaiden hoitoon on osoitettu kaavan I mukaisen yhdisteiden tehokkuuden mukaan ihmisille - päiväannoksia väliltä 100-500 mg vaikutusainetta, edullisesti

30

200-300 mg suun kautta annettaessa ja 20-150 mg, edullisesti 40-80 mg laskimonsisäisesti annettuna. Tietyissä olosuhteissa voidaan kuitenkin antaa myös suurempia tai pienempiä päiväannoksia. Päiväannoksen antaminen voi tapahtua sekä kerta-annolla yksittäisen annosyksikön muodossa tai useampien pienempien annosyksiköiden muodossa

35

tai useampien pienempien annosyksiköiden muodossa kuin myös moninkertaisesti jaetuin annoksin tietyin väliajoin.

Esimerkki 1a

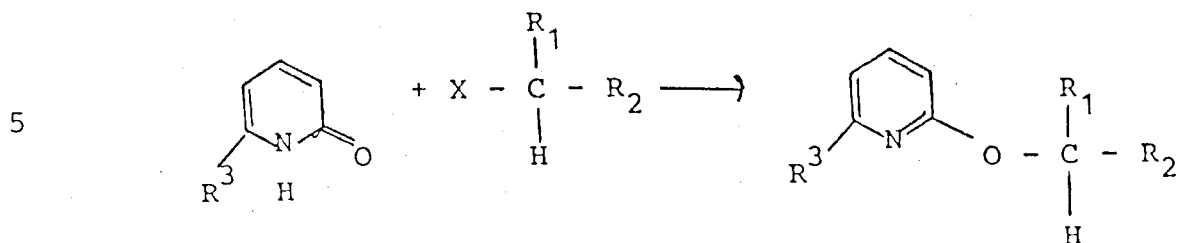
5 DL-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propaanihappometyyli
esteri

34,2 g 6-fenyyliipyridoni-2:ta liuotetaan 200 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään peräkkäin 24,5 g DL- α -kloori-propionihappometyyliesteriä ja 27,3 g K_2CO_3 ja sekoitetaan sen jälkeen $90^{\circ}C$:ssa 8 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos
10 suodatetaan kuumana ja suodatuskakku pestään pienellä määrällä asetonia. Asetoni ja liuotin tislataan pois alennetussa paineessa (13 mbaariin asti) ja jäännös tislataan 20 cm:n Vigreux-kolonnilla voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 44,3 g, jonka kp. on $177^{\circ}C$ 3 mbaarissa
15 värittömänä öljynä (86 % teoreettisesta). Samanlaisella työskentelytavalla kuin edellä selostettiin voidaan käyttää myös dimetyylisulfoksidia, dimetyyliasetamidia, N-metyylipyrrolidoni-2:ta tai dimetyylidiglykolia liuottimena ja natriumkarbonaattia emäksenä.

20 Esimerkki 1b

Esimerkin 1a mukaisesti, mutta käyttäen kuitenkin samanarvoisia määriä vastaavaa kaavan II ja III yhdistettä (DL-, D- tai L-muoto) valmistetaan seuraavat, taulukossa 1 esitetyt kaavan I yhdisteet.

Taulukko 1:



10

15

20

25

30

Yhdiste nro	X	R ₃	R ₁	R ₂	
1,1	Cl	C ₆ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	Sp.: 62°C D,L
1,2	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{2,5} = 175-177°C D,L
1,3	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	: 74°C D,L
1,4	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3 \end{array}$	Sp.: 39-40°C D,L
1,5	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Sp.: 67-68°C D,L
1,6	Br	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,7	Br	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp ₂ = 182°C D,L
1,8	Br	C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_2 \\ -\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,9	Br	C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_2 \\ -\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp ₂ = 185°C D,L

Taulukko 1 (jatkoa)

Yhdis- te nro	X	R ₃	R ₁	R ₂	
1,10	Br	C ₆ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,11	$\begin{array}{c} -\text{O}- \\ \\ \text{SO}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3 \\ -\text{CH}_3 \end{array}$	
1,12	$\begin{array}{c} -\text{O}- \\ \\ \text{SO}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -O-CH ₃	Kp _{0,4} = 128-131°C D,L
1,13	Br	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,5} = 178-180°C D,L
1,14	Br	CH ₃ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1,15	Br	CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,6} = 145°C D,L
1,16	Br	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1,17	Br	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,18	Br	$\begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,1} = 125-127°C D,L

Taulukko 1 (jatkoa)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdis- te no	X	R ₃	R ₁	R ₂	
1, 19	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1, 20	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,5} 155-160°C D,L
1, 21	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1, 22	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1, 23	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1, 24	Br		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	
1, 25 D(+)	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	Kp _{0,8} 150-154°C [α] _D ²⁵ = +11,4° (CHCl ₃)
1, 26	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1, 27	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	

Taulukko 1 (jatkoa)

5

10

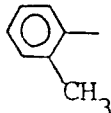
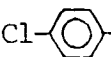
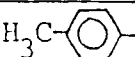
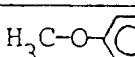
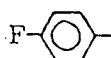
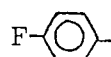
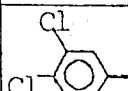
15

20

25

30

35

Yhdiste no	X	R ₃	R ₁	R ₂	
1,28	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,29	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \end{array}$	
1,30 D(+)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	Kp _{0,6} = 150-155°C [α] _D ²⁵ = +11,4° (CHCl ₃)
1,31 D(+)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	Fp.: 102°C [α] _D ²⁵ = +14,3° (CHCl ₃)
1,32 D(+)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	Fp.: 125-126 [α] _D ²⁵ = +14,0° (CHCl ₃)
1,33 D(+)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	Kp _{0,1} = 127-135°C [α] _D ²⁵ = +11,2° (CHCl ₃)
1,34 D(+)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,2} = 145-150°C [α] _D ²⁵ = +11,4° (CHCl ₃)
1,35 L(-)	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Kp _{0,6} = 150-152 [α] _D ²⁵ = -12,1° (CHCl ₃)
1,36	Cl		CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Sp.: 70°C D,L

Esimerkki 2

DL-2-(6-(3,4-dikloorifenyyli)-pyridiini-2-oksi)-propaanihappo-etyyliesteri

Suspensioon, jossa on 3 g natriumhydridiä (80-%:nen öljydispersio) 200 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään annoksittain sekoittaen ja jäähdyttäen 24 g 6-(3,4-dikloorifenyyli)-pyridoni-2:ta niin, että lämpötila ei ylitä 30°C, sekoitetaan 40°C:ssa vielä kunnes vedyn kehittyminen on lakannut, lisätään tämän jälkeen tiputtaen 18,1 g DL- α -bromipropionihappoetyyliesteriä ja sekoitetaan 5 tuntia 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan jäävettä, uutetaan metyleenikloridilla, käsitellään valmiiksi tavalliseen tapaan ja tislataan jäännös voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 25,5 g, kp. 180°C 0,3 mbaarissa, sp. 70°C (75 % teoreettisesta).

Esimerkki 3

DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-etaanihappo

Liuokseen, jossa on 17,1 g 6-fenyylipyridoni-2:ta 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 0,3 g tetrabuttyliammoniumbromidia ja voimakkaasti sekoittaen 12,3 g erittäin hienojakoista KOH. Sen jälkeen lisätään tiputtaen 80°C:ssa 12,2 g kloorietikkahappoetyyliesteriä, sekoitetaan voimakkaasti 4 tuntia, lisätään 10 ml vettä, sekoitetaan vielä 30 minuuttia ja poistetaan liuotin alennetussa paineessa. Jäännös kootaan 40 ml:aan vettä, liuos tehdään happameksi 2 n H₂SO₄:llä, saostunut happo imusodatetaan, kuivataan kuivauskaapissa 50°C:ssa ja kiteytetään sitten uudelleen di-isopropyylietteri/heksaanista. Saadaan 14,9 g sp. 125-126°C.

Esimerkki 4

DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanihappo

Seosta, jossa on 12,9 g DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanihappometyyliesteriä, 2,4 g NaOH, 10 ml metanolia, kuumennetaan 30 minuuttia 80°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen tehdään happameksi 2 n H₂SO₄:llä, kuiva-

taan saostunut happo kuivauskaapissa 50°C:ssa ja kiteytetään sitten uudelleen di-isopropyylieetteri/heksaanista. Saadaan 10,9 g, sp.: 142-143°C (90 % teoreettisesta).

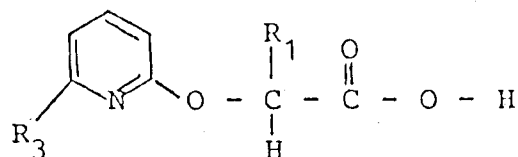
5

Esimerkki 5

Esimerkin 4 mukaisesti valmistetaan, mutta kuitenkin käyttäen vastaavia määriä yhdisteitä taulukossa 1 ja NaOH seuraavat, taulukossa 2 esitetyt kaavan I yhdisteet.

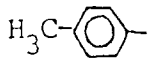
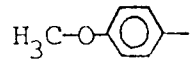
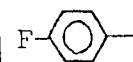
Taulukko 2:

5



	Yhdis- te no	R ₃	R ₁	Valmistettu yhdisteestä no	sp: [°C]	[α] _D ²⁵ (CH ₃ OH)
10	2,1	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	1,7		0°
15	2,2		CH ₃	1,22	154	0°
	2,3		CH ₃	1,21		0°
20	2,4		CH ₃	1,16		0°
25	2,5		CH ₃	1,24		0°
	2,6		CH ₃	1,15	169	0°
30	2,7		CH ₃	1,19		0°
35	2,8 D(+)		CH ₃	1,30	156-157	+ 7,0°

Taulukko 2 (jatkoa)

	Yhdis- te no	R ₃	R ₁	Valmistettu yhdisteestä no	sp: [°C]	[α] _D ²⁵ (CH ₃ OH)
5	2,9 D(+)		CH ₃	1,31	169-170	+ 7,2°
10	2,10 D(+)		CH ₃	1,32	160	+ 11,0°
	2,11 D(+)		CH ₃	1,33	118-119	+ 9,4°
15	2,12 L(-)		CH ₃	1,35	125-126	-10,0°

Esimerkki 6

20 D(+)-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propanihappo

25,7 g D(+)-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propanihappometyyliesteriä, 20 ml metanolia, 20 g H₂O ja 4,8 g NaOH sekoitetaan 3 tuntia 75°C:ssa ja tehdään jäähdyttämisen jälkeen happameksi 2 n H₂SO₄:llä. Saostunut happo puristetaan sivilautaselle, liuotetaan di-isopropyylieetteriin ja kuivataan liuos Na₂SO₄:llä. Suodattamisen jälkeen lisätään kuumassa heksaanissa samentumiseen asti. Jäähdytettäessä kiteytyy 18,5 g, sp. M 126-126°C, (76 % teoreettisesta), jonka kiertoarvo on $[\alpha]_D^{25} =$

30 + 9,4° (CH₃OH).

Esimerkki 7

D(+)-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propanihappoetyyliesteri

12,2 g D(+)-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propanihappoa keitetään palautusjäähdyttäen seoksessa, jossa on 50 ml tolueenia ja 30 ml etanolia, 5 tuntia, liuotin-

seos tislataan pois ja jäännös fraktioidaan voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 11,1 g kp. 138-142°C 0,5 mbaarissa (82 % teoreettisesta), jonka kiertoarvo $[\alpha]_D^{20} = 10,0^\circ$ (CHCl₃).

5 Esimerkki 8

6-fenyylipyridiini-2-oksietyyli-etyylieetteri

Suspensiota, jossa on 8,6 g 6-fenyylipyridoni-2, 0,5 g tetrabutyyliammoniumbromidia, 5,4 g 2-klooridi-etyylieetteriä, 100 ml tolueenia ja 20 ml 50-%:sta NaOH, sekoitetaan voimakkaasti 5 tuntia 100°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 30 ml vettä, erotetaan orgaaninen faasi, pestään 2 n NaOH:lla, kuivataan Na₂SO₄:llä, poistetaan liuotin alennetussa paineessa ja tislataan jäännös voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 15 7,9 g väritöntä öljyä (66 % teoreettisesta).

Esimerkki 9

DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanoli

Suspensioon, jossa on 2,05 g litiumaluminiumhydriidiä 75 ml:ssa absoluuttista dietyylieetteriä, lisätään tiputtaen ja sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 13,6 g DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanihappoetyyliesteriä 30 ml:ssa absoluuttista dietyylieetteriä, ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 1 tunti. Jäähdyttämisen jälkeen hydrolysoidaan vedellä, tehdään happameksi 10-%:sella rikkihapolla ja kyllästetään vesipitoinen faasi NaCl:lla, erotetaan ja uutetaan eetterillä, kuivataan yhdistetyt orgaaniset faasit Na₂SO₄:llä ja poistetaan liuotin alennetussa paineessa. Jäännös tislataan kuten esimerkissä la selostettiin. 25 Saadaan 10,9 g, kp. 181°C 6-7 mbaarissa (95 % teoreettisesta). 30

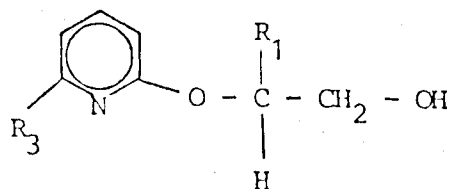
Esimerkki 10D(+)-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanoli

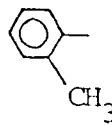
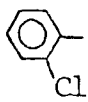
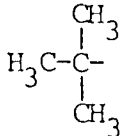
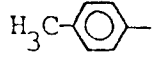
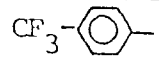
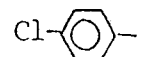
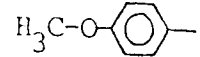
5 Esimerkin 9 mukaisesti saadaan, mutta käyttäen kuitenkin 12,9 D(+)-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanihappometyyliesteriä, 11,0 g, kp. 180°C 6 mbaarissa (96 % teoreettisesta), jonka kiertoarvo $[\alpha]_D^{20} = + 2,1^\circ$ (CHCl₃).

Esimerkki 11

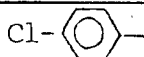
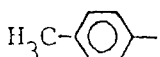
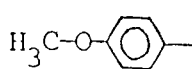
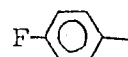
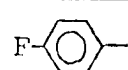
10 Esimerkin 9 mukaisesti, mutta käyttäen vastaavia määriä yhdisteitä taulukosta 1 ja litiumaluminiumhydridiä, valmistetaan seuraavat, taulukossa 3 esitetyt kaavan I yhdisteet:

Taulukko 3:



	Yhdiste no	R ₃	R ₁	Valmist. yhdist. no	
5	3,1	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	1,7	
	3,2		CH ₃	1,22	
15	3,3		CH ₃	1,16	
20	3,4		CH ₃	1,21	
	3,5		CH ₃	1,24	
25	3,6		CH ₃	1,15	Sp. D,1 = 155°C Fp.: 55°C D,L
30	3,7		CH ₃	1,19	
	3,8		CH ₃	1,20	Sp. 0,5 = 175°C Fp.: 61°C D,L
35	3,9		CH ₃	1,14	Sp. 0,1 = 175°C Fp.: 58°C D,L

Taulukko 3 (jatkoa)

	Yhdis- te no	R ₃	R ₁	Valmist. yhdist. no	
5	3,10 D(+)	Cl- 	CH ₃	1,30	Sp.: 65°C [α] _D ²⁵ = +1,7° (CHCl ₃)
10	3,11 D(+)	H ₃ C- 	CH ₃	1,31	Sp.: 55°C [α] _D ²⁵ = + 2,4° (CHCl ₃)
	3,12 D(+)	H ₃ C-O- 	CH ₃	1,32	Sp.: 58°C [α] _D ²⁵ = + 2,4° (CHCl ₃)
15	3,13	F- 	CH ₃	1,18	Kp _{0,1} = 150°C D,L
	3,14 D(+)	F- 	CH ₃	1,33	Kp _{0,1} = 150°C [α] _D ²⁵ = + 1,7° (CHCl ₃)
20	3,15 L(-)		CH ₃	1,35	Kp _{0,6} = 165°C [α] _D ²⁵ = -2,2° (CHCl ₃)

Esimerkki 12

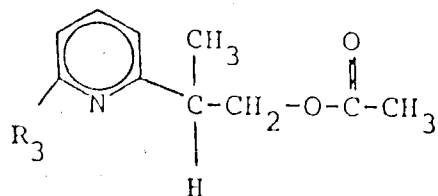
25 DL-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propyyliasetaatti

Liuokseen, jossa on 4,6 g DL-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propanolia (esimerkistä 9) 10 ml:ssa pyridiiniä, lisätään tiputtaen ja sekoittaen huoneen lämpötilassa 2,3 g asetanhidridiä, sekoitetaan vielä 4 tuntia 60°C:ssa, annetaan jäähtyä, kaadetaan 50 ml:aan jäävettä, uutetaan 30 CH₂Cl₂:lla ja käsitellään valmiiksi tavalliseen tapaan. Jäännös tislataan voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 4,3 g väritöntä öljyä (80 % teoreettisesta), jonka kp. on 153-155°C 0,3 mbaarissa.

Esimerkki 13

Esimerkin 12 mukaisesti, mutta käyttäen vastaavia määriä yhdisteitä taulukosta 3 ja asetanhydridiä, valmistetaan seuraavat, taulukossa 4 esitetyt kaavan I yhdisteet.

Taulukko 4



5

10

15

20

25

30

35

Yhdis- te no	R ₃	Valmistettu yhdisteestä no	
4,1		3,2	
4,2		3,3	
4,3		3,4	
4,4		3,5	
4,5		3,6	
4,6		3,7	
4,7		3,8	
4,8		3,9	
4,9 D(+)		3,14	

Esimerkki 14DL-2-(6-fenyyliipyridiini-2-oksi)-propyyli-iso-butyraatti

5 Liuokseen, jossa on 4,6 g DL-2-(6-fenyyliipyridiini-
 2-oksi)-propanolia (esimerkistä 9) 20 ml:ssa metyleeni-
 10 kloridia ja 2,2 g:ssa trietyyliamiinia, lisätään tiputta-
 en ja sekoittaen jäädyttämällä 0°C:ssa liuos, jossa on
 2,1 g iso-voihappokloridia 5 ml:ssa metyleenikloridia,
 annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan
 sitten 2 tuntia palautusjäädyttämällä kuumentamalla. Jäädyt-
 15 tämisen jälkeen ravistellaan veden kanssa, käsitellään
 valmiiksi tavalliseen tapaan ja jäännös tislataan voi-
 makkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 4 g (67 % teo-
 reettisesta), kp. : 155-158°C 0,2 mbaarissa.

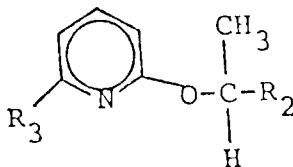
Esimerkki 15

15 Esimerkin 14 mukaisesti, mutta käyttäen samanarvoi-
 sia määriä yhdisteitä esimerkistä 9, 10 tai taulukosta
 3 ja vastaavaa asyylikloridia, valmistetaan seuraavat,
 taulukossa 5 esitetyt kaavan I yhdisteet:

20

Taulukko 5

25



	Yhdis- te no	R ₂	R ₃	Valmis- tettu yh- distees- tä	
5	5,1	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$		Esim. 9	Kp _{0,2} =155-158°C D,L
	5,2	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{tert. butyyli}$		Esim. 9	Kp _{0,5} = 160-165°C D,L
10	5,3	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		Esim. 9	Kp _{0,6} =175-180°C D,L
	5,4	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$		Esim. 9	Kp _{0,3} =165-170°C D,L
15	5,5	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{cyclopropyl}$		Esim. 9	Kp _{0,5} =170-175°C D,L
	5,6	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{cyclohexyl}$		Esim. 9	
20	5,7	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$		Esim. 9	Sp.:62-64°C D,L
	5,8	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{phenyl}$		Esim. 9	Sp.:68-70°C D,L
25	5,9	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{phenyl}$		Esim. 9	Öljy D,L
30	5,10	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{phenyl}-\text{Cl}$		Esim. 9	Sp.:68-69°C D,L
35	5,11	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{phenyl}-\text{CH}_3$		Esim. 9	

Taulukko 5, (jatkoa)

Yhdiste no	R ₂	R ₃	Valmistettu yhdisteestä no	
5 5, 12			Esim. 9	
10 5, 13			Esim. 9	
15 5, 14			Esim. 9	
20 5, 15 D(+)			Esim. 10	Kp _{0,3} = 153-155°C [α] _D ²⁵ = +3,4° (CHCl ₃)
25 5, 16 D(+)			Esim. 10	Kp _{0,2} = 165-168°C [α] _D ²⁵ = +3,5° (CHCl ₃)
30 5, 17 D(+)			Esim. 10	Kp _{0,2} = 155-158°C [α] _D ²⁵ = +3,2° (CHCl ₃)
35 5, 18 D(+)			Esim. 10	Kp _{0,2} = 155-158°C [α] _D ²⁵ = +3,3° (CHCl ₃)
5, 19 D(+)			3, 14	
5, 20 D(+)			3, 14	
5, 21 D(+)			3, 14	

Taulukko 5, (jatkoa)

Yhdiste no	R ₂	R ₃	Valmistettu yhdisteestä no	
5,22 D(+)	$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-C}_3\text{H}_7$	$\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	3,14	
5,23 D(+)	$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-O-C}_6\text{H}_5$	$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	3,10	Sp.: 75-76°C [α] _D ²⁵ = + 6,0° (CHCl ₃)
5,24 D(+)	$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-C}_2\text{H}_5$	$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	3,10	Kp _{0,1} = 173-179°C [α] _D ²⁵ = + 3,5° (CHCl ₃)

Esimerkki 16

20 DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propyyli-metyylieetteri

Suspensioon, jossa on 0,6 g NaH (80-%:nen öljydispersio) 30 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania (THF), lisätään tiputtaen ja sekoittaen 20°C:ssa liuos, jossa on 4,6 g DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanolia (esimerkistä 9) 5 ml:ssa abs. THF, sekoitetaan vielä kunnes vedyn kehittyminen on lakannut, jäähdytetään 0°C:seen, lisätään tiputtaen 2,8 g:n metyylijodidia liuós, annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja keitetään sen jälkeen 2 tuntia palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin poistetaan alennetussa paineessa, käsitellään valmiiksi tavalliseen tapaan vesi/metyleenikloridilla ja tislataan jäännös voimakkaasti alennetussa paineessa. Saadaan 3,9 g (80 % teoreettisesta), kp. 128-131°C 0,5 mbaarissa.

Esimerkki 17DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propyyli-butyylieetteri

Esimerkin 16 mukaisesti, mutta käyttäen kuitenkin
 4,6 g DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanolia
 5 (esimerkistä 9) ja 2,7 g n-butyylibromidia, saadaan
 4,3 g (75 % teoreettisesta).

Esimerkki 18DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanaali

Koe toteutetaan käyttäen typpiatmosfääriä inertti-
 10 kaasuna. Liuokseen, jossa on 2,32 ml oksalyylidikloridia
 25 ml:ssa abs. metyleenikloridia, lisätään tiputtaen ja
 sekoittaen -60°C :ssa liuos, jossa on 3,78 ml dimetyyli-
 sulfoksidia 10 ml:ssa abs. metyleenikloridia, sekoite-
 taan 5 minuuttia ja lisätään sen jälkeen liuos, jossa on
 15 3,7 g DL-2-(6-fenyylipyridiini-2-oksi)-propanolia (esi-
 merkistä 9) 20 ml:ssa abs. metyleenikloridia, yhdellä
 kerralla. Sen jälkeen sekoitetaan 20 min -60°C :ssa,
 lisätään tiputtaen 14,4 ml trietyyliamiinia ja anne-
 taan hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan, lisätään
 20 sitten 50 ml vettä ja käsitellään valmiiksi tavalli-
 seen tapaan. Jäännös kootaan 40 ml:aan eetteriä, suo-
 datetaan Celite'n läpi ja poistetaan liuotin alennetussa
 paineessa. Saadaan 4 g väritöntä öljyä (86 % teoreetti-
 sesta).

25 Esimerkkejä kaavan II yhdisteiden valmistusta
 varten:

Esimerkki 196-fenyylipyridoni-2a) 5-fenyyl-5-oksopentaanihappometyyliesteri

30 5 litran autoklaavissa kuumennetaan 3220 g ase-
 tofenonia, 484 g metyyliakrylaattia, 80 g isopropyyli-
 amiinia ja 2,7 g bentsoehappoa 3 tunnin ajan 200°C :ssa.
 Tätä seuraava tislauk alennetussa paineessa antoi reagoi-
 mattoman metyyliakrylaatin ja asetofenonin ohella
 35 640 g, kp. 175°C 7,5 mbaarissa (55,5 % teoreettisesta,
 laskettuna metyyliakrylaatista).

b) 6-fenyyli-3,4-dihydropyridoni-2

500 ml:n keittopullossa, joka on varustettu pystyjäähdyttimellä, kuumennetaan 300 g 5-fenyyli-5-okso-pentaanihappometyyliesteriä 180°C:ssa. Sen jälkeen johdetaan 3 tunnin ajan ammoniakkaa. Tällöin tislautuvat syntyvä vesi ja metanoli pois pystyjäähdyttimen läpi. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos jähmettyy kidepuuroksi. Imusuodatetaan ja saadaan 130 g. sp. 158°C (53 % teoreettisesta). Emäliuos sisältää pääasiallisesti reagoimattonta lähtöainetta.

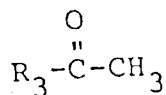
c) 6-fenyyli-3,4-dihydropyridoni-2

500 ml:n lasikolviin, joka on varustettu sekoittimella, lämpömittarilla, pystyjäähdyttimellä ja kaasunmittarilla, pantiin 250 ml metyyli-butyylidiglykolia, 5 g katalyyttiä (2-%:sta Pd hiilellä) 30 g kohti 6-fenyyli-3,4-dihydro-pyridoni-2:ta. Laite huuhdeltiin typellä ja sen jälkeen metyylibutyylidiglykoli kuumennettiin palautumiseen asti. Tällöin syntyi 5 tunnin aikana 4,3 l poistokaasua, joka 90-%:sesti koostui vedystä. Laite huuhdeltiin jälleen N₂:lla, kuumassa liuos suodatettiin eroon katalyytistä. Jäähdyessä kiteytyi emäliuoksesta 25,3 g, sp. 198°C (82 % teoreettisesta).

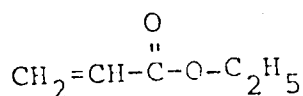
Katalyytti on uudelleen käyttökelpoinen. Jopa 10-kertaisen käytön jälkeen on 6-fenyyli-3,4-dihydropyridoni-2:n saalis n. 80 %.

Esimerkki 20

Patenttivaatimuksen 19 mukaisesti, mutta käyttäen kuitenkin vastaavia määriä ketonia, jolla on kaava

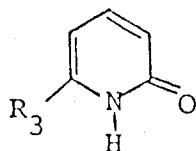


ja akryylihappoesteriä, jolla on kaava



valmistetaan seuraavat, taulukossa 6 esitetyt kaavan II yhdisteet:

Taulukko 6:



(II)

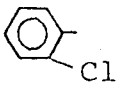
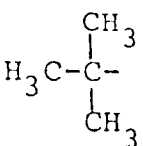
5

	Yhdiste no	R ₃	Sp. : / °C
10	6,1		
	6,2		172-176 a)
15	6,3		170-175 a)
20	6,4		
	6,5		
25	6,6		178-183 a)
30	6,7		
	6,8		203-204

35

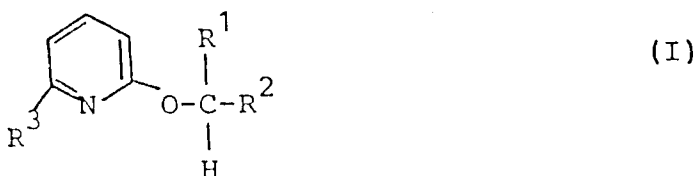
a) sulamispiste ei ole terävä, mikä johtuu vähäisistä epäpuhtauksista vastaavien 3,4,5,6-tetrahydropyridin-2-onien kanssa.

Taulukko 6, (jatkoa)

	Yhdis- te no	R ₃	Sp. : / °C
5	6, 9		
10	6, 10		
15	6, 11		195

Patenttivaatimukset:

1. Pyridoni-2-johdannaisia, joilla on kaava I



10 niiden stereoisomeerejä ja niiden suoloja fysiologises-
ti siedettävän hapon tai emäksen kanssa, jossa kaavassa
R¹ on vety tai alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia,
R² on -CH=O, -COOR⁴ tai -CH₂-O-R⁵-ryhmä, joissa R⁴ on vety,
alkyyli, jossa on 1-12 hiiliatomia, tai bentsyyli ja R⁵
15 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-9 hiiliato-
mia sisältävä alkanoyyli, sykloalkanoyyli, jossa on 4-7
hiiliatomia, alkoksikarbonyyli, jossa on 2-5 hiiliato-
mia, fenoksikarbonyyli tai bentsoyyli-ryhmä, jolla voi
olla yksi tai kaksi halogeeni-, trifluorimetyyli- tai
20 alkyyli- tai alkoksi-substituenttia, joissa kummassakin
on 1-4 hiiliatomia, ja
R³ on 2-tienyyli, 3-tienyyli, tert.-butyyli tai fenyyli-
ryhmä, jolla voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jot-
ka ovat halogeeni, trifluorimetyyli tai alkyyli tai alkok-
25 si, joissa kummassakin on 1-4 hiiliatomia.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I yhdis-
teen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
yhdiste, jolla on kaava II



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



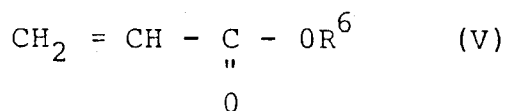
joissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja X on halogeeni, alkyylisulfonyylioksi, substituoitu tai substituuton aryylisulfonyylioksi tai on aktiivisen esterin tähde.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I, jossa R^2 on $-\text{CH}=\text{O}$ tai $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -ryhmä, pelkistetään yhdiste, jolla on kaava I, jossa R^2 on $-\text{COOR}^4$ -ryhmä, CH_2OH -ryhmäksi, tämä sitten hapetetaan $-\text{CH}=\text{O}$ -ryhmäksi tai saatetaan reagoimaan alkyloimis- tai asyloimisaineen kanssa $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -ryhmäksi.

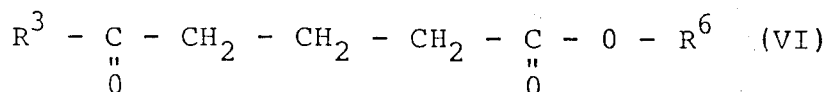
4. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 yhdisteen II valmistamiseksi, tunnettu siitä, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava IV:



reagoimaan akryylihapoesterin kanssa, jolla on kaava V:



yhdisteeksi, jolla on kaava VI:



tämä syklisoidaan sitten ammoniakilla yhdisteeksi, jolla on kaava VII:



ja sen jälkeen dehydrataan yhdisteeksi, jolla on kaava II, jolloin edellä esitetyssä kaavassa R^3 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R^6 on alkyylitähde, jossa on 1-6 hiiliatomia.

5 5. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 kaavan I yhdisteen tai koostuu siitä.

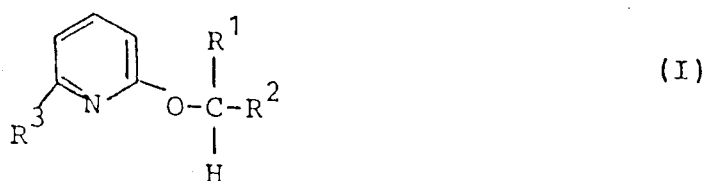
10 6. Menetelmä patenttivaatimuksen 5 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan I yhdiste tai joku sen suola, mahdollisesti yhdessä tavallisen farmaseuttisen kantimen ja/tai apuaineen kanssa, saatetaan farmaseuttisia tarkoituksia varten sopivaan antomuotoon.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I yhdisteen käyttö lääkeaineinaan, jolla on tulehduksenvastainen vaikutus.

Patentkrav:

1. Pyridon-2-derivat med formeln I:

5



10 deras stereoisomerer och deras salter med en fysiologiskt
 dräglig syra eller bas, i vilken formel
 R^1 är väte eller alkyl med 1-6 kolatomer,
 R^2 är en $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{COOR}^4$ eller $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -grupp, där R^4
 är väte, alkyl med 1-12 kolatomer, eller bensyl och R^5
 15 står för väte, alkyl med 1-4 kolatomer, alkanoyl med
 1-9 kolatomer, cykloalkanoyl med 4-7 kolatomer,
 alkoxikarbonyl med 2-5 kolatomer, fenoxikarbonyl eller
 en bensoylgrupp, vilken kan ha en eller två halogen-,
 trifluormetyl- eller alkyl- eller alkoxi-substituenten,
 båda med 1-4 kolatomer, och
 20 R^3 står för 2-tienyl, 3-tienyl, tert.-butyl eller en
 fenylgrupp, vilken kan ha en eller två substituenten som
 är halogen, trifluormetyl eller alkyl eller alkoxi, båda
 med 1-4 kolatomer.

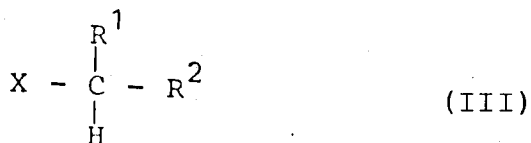
25 2. Förfarande för framställning av en förening med
 formeln I i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
 att en förening med formeln II:

30



reageras med en förening med formeln III

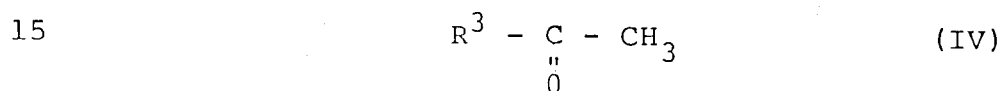
35



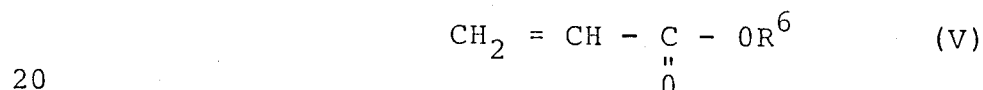
i vilka R^1 , R^2 och R^3 har de i patentkravet 1 givna betydelserna och X står halogen, alkylsulfonyloxi, substituerad eller osubstituerad arylsulfonyloxi eller resten av en aktiv ester.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
 5 t e c k n a t därav, att för framställning av en förening med formeln I, där R^2 är $-\text{CH}=\text{O}$ eller en $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -grupp, en förening med formeln I, där R^2 är en $-\text{COOR}^4$ -grupp, reduceras till en CH_2OH -grupp, denna sedan oxideras till en $-\text{CH}=\text{O}$ -grupp eller reageras med ett alkylerings-
 10 eller acyleringsmedel till en $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^5$ -grupp.

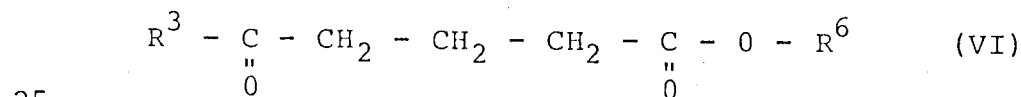
4. Förfarande för framställningen av föreningen II i patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln IV:



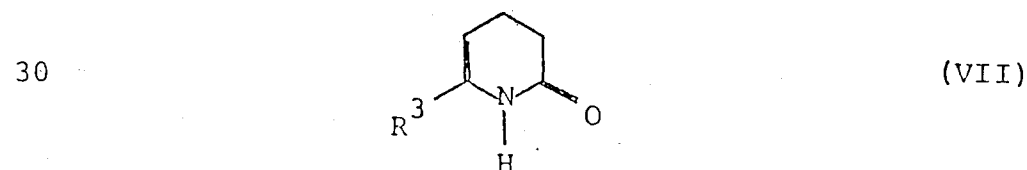
reageras med en akrylsyraester med formeln V:



till en förening med formeln VI:



denna sedan cykliseras med ammoniak till en förening med formeln VII:



och slutligen dehydreras till en förening med formeln II, varvid i den ovan givna formeln R^3 har de i patentkravet 1 nämnda betydelserna och R^6 är en alkylrest med 1-6 kolatomer.

5 5. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening med formeln I i patentkravet 1 eller består av denna.

10 6. Förfarande för framställning at ett läkemedel enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln I eller ett salt därav, eventuellt tillsammans med ett vanligt farmaceutiskt bärar- och/eller hjälpmedel, bringar i en för farmaceutiska ändamål lämplig ingivningsform.

15 7. Användning av en förening med formeln I av patentkravet 1 som läkemedel med inflammation hämmande verkan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknings

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US -P- 3655 897 (A61k 27/00)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Riitta Santala

Allekirjoitus