

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801020 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801020

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D309/38

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 01.04.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 01.04.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

05.04.1979 GB 7912063

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Lilly Industries Limited, Lilly House, Hanover Square, London W1R 0PA, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Clark, Barry Peter, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Ross, William James, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Todd, Alec, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

5-substituoituja pyranoni-yhdisteitä ja niiden käyttö lääkevalmisteina.

5-substituerade pyranonföreningar och deras användning såsom läkemedelsprodukter.

Lilly Industries Limited, Lilly House, Hanover Square, Lontoo W1R OPA,
Englanti

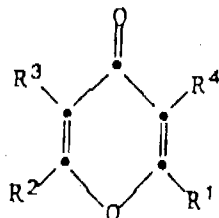
5-substituoituja pyranoni-yhdisteitä ja niiden käyttö lääkevalmisteina - 5-substituerade pyranonföreningar och deras användning såsom läkemedel

Tämä keksintö koskee uusia pyranoni-yhdisteitä ja niiden käyttöä lääkevalmisteina.

Eräitä pyran-4-oni -yhdisteitä on jo selostettu kirjallisuudessa ja, esimerkiksi, tämän yleisen tyyppin yhdisteitä on paljastettu julkaisuissa Annalen 453, 148 (1927), J. Chem. Soc. 3663 (1956), Arch. Pharm. 308, 489 (1975), Angew. Chem. Internat. Edit. 4, 527 (1965) ja J. Org. Chem. 28, 2266 (1963) ja 30, 4263 (1965). Näiden yhdisteiden farmaseuttisia ominaisuuksia ei kuitenkaan ole tutkittu eikä missään näistä ole tiedotettu minkäänlaisesta käyttökelpoisesta biologisesta vaikutuksesta.

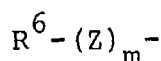
Olemme nyt keksineet, uusia kemialliselta rakenteeltaan täysin erilaisia pyran-4-oni -yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia lääkevalmisteina erityisesti hoidettaessa välittömiä liikaherkkyys-tiloja.

Keksintö sulkee sisäänsä yhdisteen, jonka kaava (I) on



(I)

jossa R^1 on COOR^5 , CONHR^5 , syaano, 5-tetratsolyyli tai 5-tetratsolyyliaminokarbonyyli, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R^2 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R^3 on ryhmä, jonka kaava on



jossa m on 0 tai 1, Z on O, S, SO, SO_2 tai CO, ja R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina yksi tai useampia ryhmiä, jotka on valittu substituentteista halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{1-4} -alkoksi, bentsyylioksi, hydroksi, nitro, C_{1-4} -alkyyllitio, C_{1-4} -alkyyylisulfinyyli, C_{1-4} -alkyyylisulfonyyli, amino ja NHR^7 , jossa R^7 on C_{2-6} -asyyli; ja R^4 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai halogeeni; ja sen suolat.

Viitattaessa C_{1-6} -asyyliryhmien C_{1-6} -alkyyliin, sen puitteisiin on tarkoitus sisällyttää sekä suora- että sivuketjuiset ryhmät, esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, s-butyli, t-butyli, n-pentyli ja n-heksyyli, metyylin ja etyylin ja vastaavien näiden asyyli-johdannaisryhmien ollessa ensisijaisimpia ryhmiä. Tapauksessa, jolloin R^1 on COOR^5 ja R^5 on alkyyli, on selvää, että niiden joukkoon sisällytetään myös substituoitua alkyyli-ryhmät ja niitä on pidettävä saman arvoisina ottaen huomioon, että usein tarvitsee liittää vain esteriryhmä, joka lohkeaa helposti, jolloin saadaan vapaata happoa, ja esimerkkejä sellaisista substituoituista alkyyleistä ovat asetoksimetyyli, metyyliitiometyyli, metyyylisulfinyyli- ja metyyylisulfonyylimetyyli.

Termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia, ja erityisesti se on kloori tai bromi.

Viitattaessa substituoituun fenyyliin, renkaassa voi olla yksi tai useampia substituentteja, kuten 1-3 substituenttia ja lähinnä yksi ainoa substituentti. C_{3-6} -sykloalkyyli -ryhmä on lähinnä syklopropyyli tai sykloheksyyli ja substituentin ollessa C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyliitio, C_{1-4} -alkyyლისulfinyyli, C_{1-4} -alkyyლისulfonyyli, C_{1-4} -alkyyliiryhmä voi olla mikä tahansa edellä luetelluista esimerkeistä ja on lähinnä metyyli tai etyyli. Kaavan NHR^7 mukainen ryhmä on lähinnä asetamido.

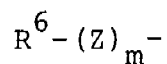
Edellä mainitun yleiskaavan puitteisiin sisällytetään yhdisteiden suolat, esimerkiksi yhdisteiden, joissa R^1 on $COOH$ tai 5-tetratsolyyli, tai yhdisteet, joissa happamet tai emäksiset ryhmät ovat liittyneet substituenttiin R^6 . Haptoadditiosuolat ovat lähinnä farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä additiosuoloja sopivien happojen kanssa, kuten suolat epäorgaanisten happojen, esimerkiksi kloorivedyn, bromivedyn, typpihapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, tai orgaanisten happojen, kuten orgaanisten karboksyylihapojen, esimerkiksi glykolihapon, maleiinihapon, hydroksimaleiinihapon, fumaarihapon, omenahapon, viinihapon, sitruunahapon, salisyylihapon, o-asetoksibentsoehapon, nikotiinihapon tai isonikotiinihapon, tai orgaanisten sulfonihappojen, esimerkiksi metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, tolueenip-sulfonihapon tai naftaleeni-2-sulfonihapon kanssa. Haptoyhdisteiden suolat ovat lähinnä farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä, sopivien epäorgaanisten emästen, kuten alkalimetallihydroksidien suoloja, erityisesti kalsiumsuoloja, tai orgaanisten emästen, kuten amiinien suoloja. Farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ohella näiden suolojen joukkoon sisällytetään muita suoloja, kuten esimerkiksi suolat pikriinihapon tai oksaalihapon kanssa; ne voivat toimia väliyhdisteinä puhdistettaessa yhdisteitä tai valmistettaessa toisia, esimerkiksi farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, tai ne ovat käyttökelpoisia identifiointi-, luonnehdinta- tai puhdistustarkoituksiin.

Edellä mainitussa kaavassa (I) eräät ensisijaiset ryhmät ovat ryhmiä, joihin sisällytetään yksi tai useampia seuraavista ryhmistä:

- (a) R^1 on $COOR^5$, $CONHR^5$ tai 5-tetratsolyyli
- (b) R^1 on $COOR^5$, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli

(c) R^2 ja R^4 on kumpikin vety

(d) R^3 on kaavan

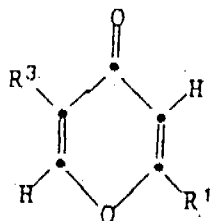


mukainen, jossa m on 0 tai m on 1 ja Z on 0 tai CO

(e) R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina 1-3 substituenttia, jotka on valittu substitueista halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, metoksi, bentsyylioksi ja hydroksi

(f) R^4 on vety tai C_{1-6} -alkyyli.

Erään ensisijaisen yhdisteryhmän yhdisteiden kaava on seuraava:

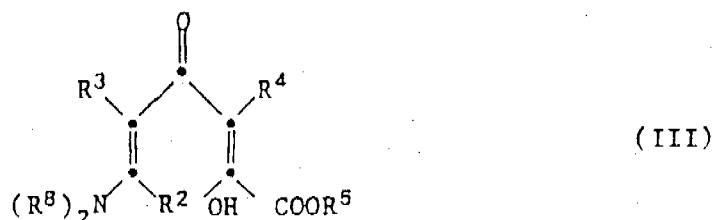


(II)

jossa R^1 on $COOR^5$ tai $CONHR^5$, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, ja R^3 on ryhmä, jonka kaava on $R^6-(Z)_m-$, jossa m on 0 tai 1, Z on O, S tai CO ja R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, metyyli, metoksi tai hydroksi, tai vastaava suola.

Ensisijaisen ryhmän muodostavat edelleen yhdisteet, jotka ovat kaavan (II) mukaisia, jossa R^3 on ryhmä, jonka kaava on $R^6-(Z)_m-$, jossa m on 0 tai 1, Z on O tai CO ja R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, metyyli, metoksi tai hydroksi.

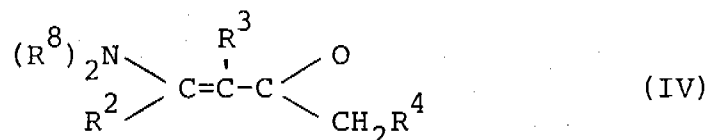
Tämän keksinnön piiriin sisältyy myös menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^8 on C_{1-6} -alkyyli tai $(\text{R}^8)_2\text{N}$ on tyydytetty heterosyklinen rengas, kuten morfoliino, piperidiino tai pyrrolidiino, annetaan reagoida hapon kanssa, minkä jälkeen seuraa valinnaisesti ryhmän COOR^5 muuttaminen toiseksi R^1 -substituentiksi tai R^6 -ryhmään sijoitetaan yksi tai useampi substituentti. Reaktio voidaan suorittaa sekä vesipitoisissa että vedettömissä olosuhteissa, lähinnä käyttämällä epäorgaanista happoa, kuten esimerkiksi kloorivetyhappoa tai rikkihappoa, lämpötilan ollessa välillä $0-100^\circ\text{C}$, erityisesti välillä $10-50^\circ\text{C}$.

Haluttaessa valmistaa kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^4 on halogeeni, kaavan (III) mukaisen yhdisteen, jossa R^4 on vety, voidaan antaa reagoida halogeenin kanssa, joka reaktio aiheuttaa halogeenivedyn vapautumisen ja renkaan sulkeutumisen, jolloin saadaan lopullistakaavan (I) mukaista halogenoitua tuotetta.

Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä muodostetaan mukavasti, eristämättä, antamalla kaavan (IV) mukaisen yhdisteen

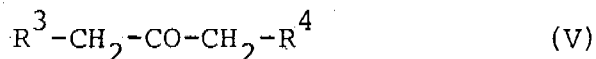


jossa R^4 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, reagoida kaavan $(\text{COOR}^5)_2$ mukaisen dialkyylioksaalaatin kanssa emäksen läsnäollessa. Tämän reaktion tuote voidaan sitten tehdä happameksi ja rengas saadaan sulkeutumaan kaavan (III) mukaista väliyhdistettä eristämättä. Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja muodostavat osan tästä keksinnöstä.

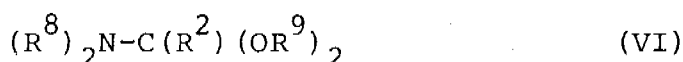
Dialkyylioksaalaatin reaktio kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan lähinnä orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholi- tai eetteriliuottimessa, esimerkiksi etanolissa, eetterissä tai

dimetoksietaanissa, lähinnä lämpötilan ollessa välillä 0-100°C. Reaktio edellyttää emäksen, kuten alkalimetallialkoholaatin läsnäoloa.

Kaavan (IV) mukaista väliyhdistettä voidaan saada helposti kahta vaihtoehtoista tietä. Ensimmäisessä tavassa kaavan (V)



mukaisen ketonin annetaan reagoida dialkyyliamidi-dialkyyliasetaa-
lin kanssa, jonka kaava (VI) on



jossa R^9 on C_{1-6} -alkyyli. Reaktio suoritetaan lähinnä lämpötilan ollessa rajoissa 0-100°C. Kaavan (VI) mukaisia amidiasetaaleja valmistetaan tunnetuin menetelmin, kuten alkyloimalla kaavan $R^2CON(R^8)_2$ mukaisia aminodeja, esimerkiksi kaavan $(R^9)_3OBF_4$ mukaisten trialkyylioksoniumfluoriboraattien kanssa, minkä jälkeen seuraa saatujen kompleksien käsittely alkalimetallialkoholaateilla.

Toinen kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistustapa käsittää kaavan (VII) mukaisen yhdisteen



asyloinnin tyypillisissä asylointireaktio-olosuhteissa, esimerkiksi lämpötilan ollessa välillä 0-150°C. Sopivat asylointiaineet ovat kaavan R^4CH_2COX mukaisia, jossa kaavassa X on halogeeni, erityisesti kloori tai kaavan $(R^4CH_2CO)_2O$ mukaisia. Enamiineja (VII) voidaan valmistaa antamalla sopivan asetaldehydin reagoida dialkyyliamiinin kanssa emäksen, esimerkiksi kaliumkarbonaatin läsnäollessa.

On selvää, että edellä esitetyllä menetelmällä valmistetut yhdisteet, joissa R^1 on $COOR^5$, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, voidaan muuttaa helposti yhdisteiksi, joissa on muita R^1 -substituentteja, esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Yhdisteet, joissa R^1 on $COOR^5$, jossa R^5 on C_{1-6} -alkyyli, voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi hapoksi, jossa R^1 on $COOH$ hydrolysoimalla hapon, kuten epäorgaanisen hapon, esimerkiksi kloorivedyn läsnäollessa, tai antamalla niiden reagoida booritrihaloidin

kanssa neutraalissa liuottimessa, litiumjodidin kanssa DMF:ssa, tai natriumjodidin kanssa metyylietyyliketonin ja pyridiinin seoksessa. Sellaiset menetelmät ovat alalla hyvin tunnettuja. Ja kääntäen, yhdisteitä, joissa R^1 on $COOR^5$, jossa R^5 on C_{1-6} -alkyyli, voidaan valmistaa vapaasta haposta esteröimällä vapaa karboksyyli-ryhmä sopivalla alkoholilla tai käsittelemällä alkyylihaloidin kanssa emäksen läsnäollessa. Vapaan hapon suoloja voidaan, tietenkin, valmistaa yksinkertaisesti antamalla hapon reagoida alkalin kanssa.

Yhdisteitä, joissa R^1 on $CONHR^5$, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jossa R^1 on $COOR^5$, jossa R^5 on C_{1-6} -alkyyli, reagoida ammoniakin tai sopivan kaavan R^5NH_2 mukaisen amiinin kanssa, tai niitä voidaan valmistaa antamalla ammoniakin tai kaavan R^5NH_2 mukaisen amiinin reagoida sopivan asyylikloridin kanssa, jota puolestaan voidaan saada vapaasta karboksyyli-johdannaisesta antamalla sen reagoida tionyylikloridin kanssa. Sellaiset reaktiot ovat alalla hyvin tunnettuja.

Yhdisteitä, joissa R^1 on CN, voidaan valmistaa dehydratoimalla amideja, joissa R^1 on $CONH_2$, jolloin mukava dehydratoiva aine on, esimerkiksi, trifenyylifosfiinin ja hiilitetrakloridin seos.

Yhdisteitä, joissa R^1 on 5-tetratsolyyli, voidaan valmistaa antamalla edellä esitetyllä tavalla valmistetun syaano-johdannaisen reagoida esimerkiksi natriumatsidin ja ammoniumkloridin kanssa dimetyyliformamidissa. Suoloja voidaan valmistaa 5-tetratsolyyli-johdannaisista lisäämällä emästä tavanomaista tekniikkaa käyttäen.

On myös selvää, että monia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan muuttaa toisikseen liittämällä ryhmiä R^6 -renkaaseen yksinkertaisia ja hyvin tunnettuja kemiallisia reaktioita käyttäen. Kun nitro-substituentin halutaan olevan R^6 -ryhmässä, substituoimaton yhdiste voidaan nitrata tavanomaista menetelmää käyttäen väkevän typpihapon ja väkevän rikkihapon seoksella. Nitro-yhdiste voidaan sen jälkeen muuttaa yhdisteeksi, jossa on muita substituentteja, kuten amino- tai asyyliamino-substituentti. Amino-yhdiste voidaan diatsotoida ja saatu diatsoniumsuola muuttaa erilaisiksi muiksi tuotteiksi, esimerkiksi hajottamalla alkoholissa, jolloin saadaan vastaavaa alkoksi-substituoitua yhdistettä, tai antamalla sen reagoida kuprohaloidin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa halogeeni-substituentin sisältävää yhdistettä. Hydroksi-substituoituja yhdisteitä voidaan valmistaa vastaavista metoksi-yhdisteistä suorittamal-

la lohkaaisu, esimerkiksi booritribromidilla. Alkyyylisulfonyyli- ja alkyyylisulfinyyli-substituoituja aryylijohdannaisia voidaan valmistaa hapettamalla vastaavaa alkyyylitio-yhdistettä antamalla sen reagoida esimerkiksi m-klooriperoksisibentsoehapon kanssa. Samalla tavalla, kun kaavassa (I) Z on SO tai SO₂, yhdisteitä voidaan valmistaa hapettamalla analogista tio-yhdistettä.

Keksinnön piiriin sisältyy myös farmaseuttinen seos, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja sen yhteydessä olevaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Keksinnön lisäkohteena sen piiriin sisällytetään kaavan (I) mukainen yhdiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi lääkeaineena, täsmällisemmin sanoen, käytettäväksi välittömien liihakherkkyystilojen hoitamiseen.

Kaavan (I) mukaisten pyranonien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen on osoitettu olevan käyttökelpoisia ennalta ehkäisevän ja terapeuttisen hoidon antamiseksi välittömien liihakherkkyyssairauksien, astma mukaan lukien, yhteydessä ja status asthmaticus-kohtauksen lievittämiseksi. Myöskin niiden myrkyllisyys on vähäinen.

Tämä vaikutus on osoitettu marsuilla käyttämällä joko "guinea-pig chopped lung test"-koetta, jota ovat selostaneet Mongar ja Schild artikkelissa Journal of Physiology (London) 131, 207 (1956) tai Brocklehurst artikkelissa Journal of Physiology (London) 151, 416 (1960), tai käyttämällä "Herxheimer"-koetta, jota on selostettu artikkelissa Journal of Physiology (London) 117, 251 (1952). Esimerkiksi "guinea-pig chopped lung test"-kokeessa madiatorin laukeamisen inhibioituminen on osoitettu suuremmaksi kuin 15 %.

"Herxheimer"-kokeessa, joka perustuu marsuihin aiheutettuun allergiseen keuhkoputken kouristukseen, joka muistuttaa läheisesti astmaattista kohtausta ihmisellä, yhdisteet ovat osoittautuneet aktiivisiksi annosten ollessa välillä 25-200 mg/kg.

Yhdisteitä voidaan antaa eri teitä, vaikkakin yhdisteiden erikoispiirteensä on, että ne tehoavat suun kautta annettuina. Täten yhdisteitä voidaan antaa suun kautta ja peräaukkoon, paikallisesti ja parenteraalisesti, esim. ruiskeena, ja joita käytetään tavallisesti farmaseuttisen seoksen muodossa. Sellaisia seoksia valmistetaan lääkealalla hyvin tunnetulla tavalla ja ne sisältävät norma-

listi ainakin yhtä keksinnön mukaista vaikuttavaa yhdistettä tai sen suolaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajansa yhteydessä. Tämän keksinnön seoksia valmistettaessa aktiivinen aineosa sekoitetaan tavallisesti kantajan kanssa, tai laimennetaan kantajalla, tai suljetaan kantajan sisään, joka voi olla kapselin, pussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kantajan toimiessa laimentimena se voi olla kiinteää, puolikiinteää tai nestemäistä ainetta, joka toimii aktiivisen aineen välityksineenä, täyteaineena tai väliaineena. Täten seos voi olla tablettien, pastillien, pussien, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, aerosolien (kiinteänä tai nestemäisessä väliaineessa), voiteiden, jotka sisältävät esimerkiksi enintään 10 paino-% aktiivista yhdistettä, pehmeiden ja kovien gelatiinikapselien, peräpuikkojen, ruiskesuspensioiden ja steriilisti pakattujen jauheiden muodossa.

Eräitä esimerkkejä sopivista kantajista ovat laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, arabikumi, kalsiumfosfaatti, alginaatit, tragantti, gelatiini, siirappi, metyyli- ja propyyli-hydroksibentsoaatti, talkki, magnesiumstearaatti tai mineraaliöljy. Keksinnön seokset voidaan, kuten alalla hyvin tiedetään, formuloida sellaisiksi, että aktiivinen aineosa saadaan vapautumaan nopeasti, jatkuvasti tai hitaasti potilaalle antamisen jälkeen.

Seokset formuloidaan lähinnä annosyksikkömuotoon, kunkin annoksen sisältäessä 5-500 mg, tavallisimmin 25-200 mg aktiivista aineosaa. Termi "annosyksikkömuoto" tarkoittaa fysikaalisesti erilisiä yksiköitä, jotka soveltuvat annettaviksi yksikköannoksina ihmisille ja eläimille, kunkin yksikön, sisältäessä edeltä määritetyn määrän aktiivista ainetta, jonka on laskettu aiheuttavan halutun terapeuttisen vaikutuksen, tarvittavan farmaseuttisen kantajan yhteydessä.

Aktiiviset yhdisteet tehoavat avarassa annosalueessa ja esimerkiksi päivää kohden tarkoitetut annokset ovat normaalisti rajoissa 0,5 - 300 mg/kg ja täysikasvuisia ihmisiä hoidettaessa, tavallisimmin rajoissa 5-100 mg/kg. On kuitenkin selvää, että todellisuudessa annettavan yhdisteen määrän määrää lääkäri, ottamalla huomioon asianmukaiset olosuhteet, mukaan luettuina hoidettavan tila, annettavan yhdisteen valinta ja valittu antotie, ja sen vuoksi

edellä mainittujen annosrajojen tarkoituksena ei ole millään tavoin rajoittaa keksinnön piiriä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

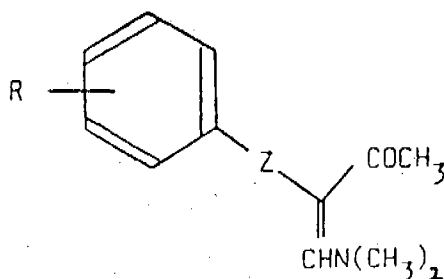
Esimerkki 1

4-dimetyyliamino-3-fenyyli-3-buten-2-oni

Sekoitettua seosta, jossa oli bentsyylimetyyliketonia (26,8 ml) ja dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalia (30,0 ml), lämmitettiin tisluslaitteessa öljyhauteella 95-100°C:n lämpötilassa 1 1/2 tuntia. Seoksesta tislaitui hitaasti pois metanolia. Jäljellä olevat haihtuvat aineet poistetaan vakuumissa ja saatu öljy kiteytettiin eetteri-lakkabensiini (40-60°C)-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (sp. 66°C).

Esimerkit 2-15

Alla lueteltuja yhdisteitä valmistettiin samanlaisin menetelmin kuin esimerkissä 1 on selostettu.



Esimerkki	Z	R	sp. °C
2	-	4-Cl	81
3	-	2-CH ₃ O	49-52
4	-	4-CH ₃	öljy
5	O	H	99-101
6	O	4-Cl	113-115
7	O	4-CH ₃	91-93
8	O	4-CH ₃ O	112-114
9	O	2-CH ₃ O	142
10	S	H	74-76

Esimerkki	Z	R	sp. °C
11	S	4-Cl	98-100
12	S	4-CH ₃ O	74-76
13	SO ₂	4-CH ₃	123-124
14	CO	4-Cl	122
15	CO	4-CH ₃ O	126

Esimerkki 16

4-dimetyyliamino-3-(4-metoksifenyyli)-3-buten-2-oni

Sekoitettua seosta, jossa oli 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanolia (8,2 g) ja dimetyyliformamidi-dietyyliasetaalua (9,5 ml), lämmitettiin öljyhauteella 95-100°C:ssa 30 minuuttia. Haihtuva aines poistettiin vakuuissa ja jäännös kiteytettiin eetteri-lakkabensiini (40-60°C)-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (sp. 56-58°C).

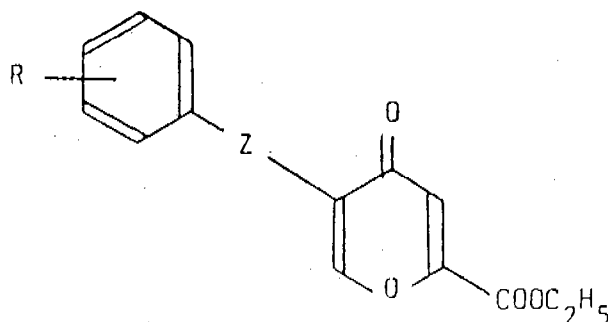
Esimerkki 17

Etyyli-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylaatti

Liuos, jossa oli 4-dimetyyliamino-3-fenyyli-3-buten-2-onia (30,3 g) ja dietyylioksalaattia (43,5 ml) etanolissa (75 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli natriumetylaattia, joka oli valmistettu liuottamalla natriumia (5,5 g) etanoliin (150 ml). Sekoitettua seosta lämmitettiin kiehattaen tunnin ajan, jäähdytettiin 20-25°C:seen ja tehtiin happameksi lisäämällä 5-norm. suolahappoa (150 ml). Seosta sekoitettiin edelleen tunnin ajan, jäähdytettiin sitten 5°C:seen, ja laimennettiin vedellä (300 ml). Kiinteä otsikon tuote kiteytettiin uudelleen etanoli-vesi -seoksesta (sp. 110-112°C).

Esimerkit 18-26

Alla lueteltuja yhdisteitä valmistettiin samoin menetelmin kuin on selostettu esimerkissä 17.



Esimerkki	Z	R	sp. °C
18	-	2-CH ₃ O	69-71
19	-	4-CH ₃	101-102
20	0	H	91-93
21	0	4-Cl	127-129
22	0	4-CH ₃	77-79
23	S	4-Cl	91-92
24	SO ₂	4-CH ₃	151-153
25	CO	4-Cl	108-109
26	CO	4-CH ₃ O	81-84

Esimerkki 27

4-dietyyliamino-3-fenyyli-3-buten-2-oni

Liuosta, jossa oli dietyylistyryyliamiinia (1,75 g) etikka-happoanhydridissä (5 ml), lämmitettiin kiehattaen tunnin ajan ja sitten tislattiin vakuuissa (0,02 mm) pallo-pallo -laitteessa (uuni 150°C). Tuote kiteytettiin eetteri-lakkabensiini (40-60°C)-seoksesta alhaisessa lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon tuotteen kiteitä, jotka sulivat suunnilleen huoneen lämpötilassa.

Tämän yhdisteen annettiin reagoida dietyylioksalaatin kanssa esimerkissä 17 selostetun menetelmän mukaisesti, jolloin saatiin tuotetta, etyyli-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylaattia, joka oli identtinen esimerkin 17 tuotteen kanssa.

Esimerkki 28

4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Etyyli-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylaattia (4,9 g) lämmitettiin väkevän suolahapon (12 ml) kanssa vesihauteella 1 1/2 tuntia. Seos jäähdytettiin ja kiinteä otsikon tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-dimetyyliformamidi -seoksesta (sp. 225-227°C hajoten).

Esimerkki 29

5-(4-kloorifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-5-(4-kloorifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (5,0 g) dioksaanissa (40 ml) ja väkevää suolahappoa (20 ml), lämmitettiin kiehattaen kaksi tuntia, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Kiinteä jäännös kuivattiin

ja kiteytettiin uudelleen etyyliasettaatti-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 165-167°C hajoten).

Esimerkki 30

5-(4-metyylifenyyllisulfonyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylimahppo

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29 (sp. 210°C hajoten).

Esimerkki 31

5-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylimahppo

Etyyli-5-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 121-123°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja hydrolysoitiin esimerkissä 29 selostetulla menetelmällä, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 232-234°C hajoten).

Esimerkki 32

5-(2-metoksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylimahppo

Etyyli-5-(2-metoksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 74-76°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja hydrolysoitiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29, jolloin saatiin otsikon happotuotetta (sp. 202-203°C).

Esimerkki 33

4-okso-5-fenyyliitio-4H-pyraani-2-karboksyylimahppo

Etyyli-4-okso-5-fenyyliitio-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 79-81°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja hydrolysoitiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29, jolloin saatiin otsikon happotuotetta (sp. 178-181°C).

Esimerkki 34

Propyyli-5-(4-metoksifenyyliitio)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laatti

Etyyli-5-(4-metoksifenyyliitio)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 90-92°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja hydrolysoitiin hapoksi (sp. 190-193°C) menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29. Liuosta, jossa oli tätä happoa (5,4 g) hiilitetrakloridissa (50 ml), n-propanolia (2,9 ml)

ja trietyyliamiinia (2,7 ml) lämmitettiin kiehattaen seitsemän tuntia, jäähdytettiin, pestiin laimealla suolahapolla, sitten natriumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatti-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 91-93°C).

Esimerkki 35

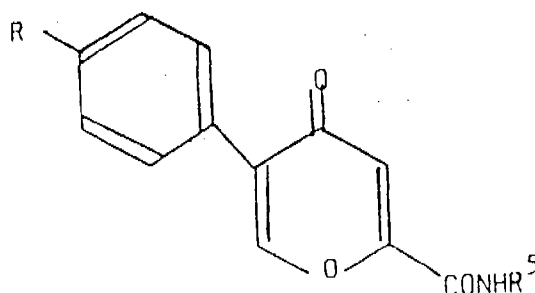
N-metyyli-4-okso-5-fenylyli-4H-pyraani-2-karboksiamido

Sekoitettua suspensiota, jossa oli 4-okso-5-fenylyli-4H-pyraani-2-karboksyliihappoa (4,3 g) kuivassa bentseenissä (50 ml) ja tionyylikloridia (10 ml), lämmitettiin kiehattaen 12 tuntia. Kirkas liuos laimennettiin lakkabensiinillä (60-80°C) (50 ml) ja jäähdytettiin, jolloin saatiin happokloridi-kiteitä (sp. 175°C).

Liuos, jossa oli metyyliamiinia (0,338 g) kuivassa pyridiinissä (4,5 ml), lisättiin sekoitettuun, jäähdytettyyn suspensioon, jossa oli happokloridia (2,5 g) kuivassa pyridiinissä (15 ml). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, sitten jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä (50 ml). Kiinteä otsikon tuote kuivatettiin ja kiteytettiin uudelleen kloroformi-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta (sp. 196-198°C).

Esimerkit 36 ja 37

Alla mainittuja yhdisteitä valmistettiin samanlaisin menetelmin, joita on selostettu esimerkissä 35.



Esimerkki	R ⁵	R	sp. °C
36	CH ₃	CH ₃ O	182-184
37	n-C ₄ H ₉	H	157-160

Esimerkki 38

4-okso-5-fenyyli-N-(5-tetratsolyyli)-4H-pyraani-2-karboksiamidi

Sekoitettua suspensiota, jossa oli 5-aminotetratsolihydraattia (0,9 g) bentseenissä (50 ml), lämmitettiin Dean-Stark -vesiloukun alla, kunnes vettä ei enää tislautunut erilleen. Seos jäädytettiin ja suodatettiin ja kiinteä aine liuotettiin heti kuivaan pyridiiniin (20 ml). Jäähtyneeseen, sekoitettuun pyridiiniliuokseen lisättiin annoksittain kiinteää 4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylihappokloridia (2,0 g, valmistettu esimerkissä 35 selostetulla tavalla). Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, jäädytettiin ja laimennettiin vedellä (50 ml). Kiinteä otsikon tuote kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista (sp. $> 300^{\circ}\text{C}$).

Esimerkki 39

N-butylyli-4-okso-5-fenoksi-4H-pyraani-2-karboksiamidi

Etyyli-4-okso-5-fenoksi-4H-pyraani-2-karboksylaattia hydrolysoitiin hapoksi (sp. $204-206^{\circ}\text{C}$ hajoten) menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29. Sekoitettua suspensiota, jossa oli tätä happoa (3,6 g) kuivassa bentseenissä (40 ml) ja tionyylikloridia (7,7 ml), lämmitettiin kiehua 12 tuntia ja saatu kirkas liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin kahdesti kuivaan bentseeniin ja haihdutettiin uudelleen kuiviin, jolloin saatiin rakaa happokloridia, jonka annettiin reagoida butyyliamiinin (1,5 ml) kanssa kuivassa pyridiinissä menetelmän mukaisesti, jota on selostettu esimerkissä 35, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. $149-151^{\circ}\text{C}$).

Esimerkki 40

5-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksiamidi

Kylmää, väkevää ammoniakiliuosta (30 %, 80 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli etyyli-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (12,4 g) etanolissa (120 ml $5-10^{\circ}\text{C}$:ssa. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia $0-5^{\circ}\text{C}$:ssa, minkä jälkeen kiinteä otsikon tuote pestiin vedellä ja kuivattiin (sp. $262-263^{\circ}\text{C}$ hajoten).

Esimerkki 41

5-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karbonitriili

Suspensiota, jossa oli 5-(4-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksiamidia (8,0 g) ja trifenyylifosfiinia (17,1 g) hiilitetrakloridissa (80 ml), metyleenikloridia (160 ml) ja trietyyliamiinia (4,55 ml), sekoitettiin 3 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sekoitettuun seokseen lisättiin jäähdyttäen 2-norm. suolahappoa (100 ml), minkä jälkeen liuoskerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin kloroformi-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 165-167°C).

Esimerkki 42

4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karbonitriili

Väkevää ammoniakkiliuosta (40 ml) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli etyyli-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (4,8 g) etanolissa (40 ml) 10-15°C:ssa. Seosta sekoitettiin sitten 30 minuuttia 10-15°C:ssa. Kiinteä tuote kiteytettiin sitten uudelleen dimetyyliformamid-etanoli -seoksesta, jolloin saatiin 4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksiamidia (sp. 245-248°C hajo-ten).

Suspensiota, jossa oli tätä amidia (3,5 g) ja trifenyylifosfiinia (8,54 g) hiilitetrakloridissa (10 ml), metyleenikloridia (20 ml) ja trietyyliamiinia (2,3 ml), sekoitettiin neljä tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin jäitä (60 g) ja 2-norm. suolahappoa (30 ml), ja sen jälkeen kloroformia niin paljon, että kaikki kiinteä aine liukeni. Liuoskerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, ja jäännös kiteytettiin kloroformi-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta ja sen jälkeen etanolista, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 177-179°C).

Esimerkki 43

5-fenyyli-2-tetratsol-5-yyli-4H-pyran-4-oni

Seosta, jossa oli 4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karbonitriiliä (2,0 g), natriumatsidia (1,0 g) ja ammoniumkloridia (0,8 g) dimetyyliformamidissa (20 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Lisättiin jäitä (20 g) ja kirkas liuos tehtiin happameksi 2-norm. suolahapolla (20 ml), jolloin saatiin vaaleaa kiinteää ai-

netta, joka kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 237-238°C hajoten).

Esimerkki 44

5-(4-metoksifenyyli)-2-tetratsol-5-yyli-4H-pyran-4-oni

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 43 (sp. 242-245°C hajoten).

Esimerkki 45

Etyyli-5-(2-hydroksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laatti

Booritribromidia (3,0 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli etyyli-5-(2-metoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (3,2 g) metyleenikloridissa (100 ml) 5-10°C:ssa. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen jäähdytettiin 5°C:seen ja laimennettiin varovaisesti vedellä (50 ml). Kiinteä otsikon tuote kiteytettiin uudelleen etanolista (sp. 187-189°C).

Esimerkki 46

Etyyli-5-(4-hydroksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laatti

Etyyli-5-(4-metoksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 106-107°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja metoksiryhmä lohkaistiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 45, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 206-208°C).

Esimerkki 47

Etyyli-5-(2-hydroksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laatti

Tätä yhdistettä valmistettiin samanlaisella menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 45 (sp. 111-113°C).

Esimerkki 48

5-(4-hydroksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Booritribromidia (8,8 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli etyyli-(4-metoksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (4,35 g) metyleenikloridissa (50 ml), mikä aiheutti lievää kiehumista. Liuosta lämmitettiin kiehuttaen vielä kaksi tuntia, sitten jäähdytettiin ja laimennettiin varovaisesti vedellä (25 ml). Kiinteä otsikon tuote kiteytettiin uudelleen vedestä (sp. 257-258°C hajoten).

Esimerkki 49

5-(2-hydroksifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 48 (sp. 193-194°C hajoten).

Esimerkki 50

5-(4-metoksibentsoyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Etyyli-5-(4-metoksibentsoyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaatin käsittely booritribromidilla esimerkissä 45 selostetuissa olosuhteissa aiheutti ensisijaisesti esteriryhmän lohkeamisen, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 185-190°C hajoten).

Esimerkki 51

3-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-dimetyyliamino-3-buten-2-oni

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1 (sp. 94°C).

Esimerkki 52

Etyyli-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaatti

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 (sp. 141-143°C).

Esimerkki 53

5-(3,4-dimetoksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29 (sp. 210-212°C hajoten).

Esimerkki 54

Etyyli-5-(3,4-dihydroksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaatti

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 45 (sp. 206-208°C).

Esimerkki 55

5-(3,4-dihydroksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29 (sp. 284-285°C hajoten).

Esimerkki 56

5-(3,4-dimetoksisifenyyli)-N-metyyli-4-okso-4H-pyraani-2-karboksiamidi

Valmistettiin 5-(3,4-dimetoksisifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappokloridia (sp. 130°C) ja sen annettiin reagoida metyyliamiinin kanssa menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 35, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 213-215°C).

Esimerkki 57

5-(3,4-dibentsyylioksisifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Seosta, jossa oli etyyli-5-(3,4-dihydroksifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (3,0 g), kuivaa kaliumkarbonaattia (6,0 g) ja bentsyylibromidia (3,0 ml) kuivassa DMF:ssa (30 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia ja sitten suodatettiin. Suodos jäähdytettiin, tehtiin happameksi 2-norm. suolahapolla (20 ml) ja laimennettiin vedellä (80 ml). Kiinteä tuote kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin etyyli-(3,4-dibentsyylioksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (sp. 122-125°C).

Sekoitettua liuosta, jossa oli tätä etyyliesteriä (7,5 g) ja kuivaa litiumjodidia (15 g) kuivassa DMF:ssa (120 ml) typen suojaamana, lämmitettiin öljyhauteella 165-170°C:ssa kuusi tuntia. Liuos jäähdytettiin ja tehtiin happameksi 1-norm. suolahapolla (500 ml) ja kiinteä tuote kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 206-208°C).

Esimerkki 58

Etyyli-5-(4-t-butyylibentsoyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laatti.

3-(4-t-butyylibentsoyyli)-4-dimetyyliamino-3-buten-2-onia valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 16 ja sitä käytettiin puhdistamatta otsikon yhdisteen (sp. 82-85°C) valmistamiseen menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17.

Esimerkki 59

5-(4-t-butyylibentsoyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyyliahappo

Tätä yhdistettä valmistettiin lohkaisemalla etyyliesteriä esimerkissä 48 selostetulla tavalla (sp. 133-145°C).

Esimerkki 60

3-(4-t-butyylifenoksi)-4-dimetyyliamino-3-buten-2-oni

Tätä yhdistettä valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1 (sp. 98°C).

Esimerkki 61

5-(4-butyylifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyyliahappo

Etyyli-5-(4-t-butyylifenoksi)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksy-laattia (sp. 108-110°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostetulla tavalla, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 190-193°C hajoten).

Esimerkki 62

3-/4-(sykloheksyyli)fenoksi/-4-dimetyyliamino-3-buten-2-oni

Vasta tislattua klooriasetonia (31 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli natriumjodidia (1,0 g) kuivassa asetonissa (50 ml). Seoksen annettiin olla paikoillaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja lisättiin sitten tunnin kuluessa sekoitettuun, kiehuvaan seokseen, jossa oli 4-(sykloheksyyli)fenolia (52,8 g) ja kuivaa kaliumkarbonaattia (52 g) kuivassa asetonissa (100 ml). Sekoitettua seosta lämmitettiin kiehua vielä viisi tuntia, suodatettiin ja haiutettiin ruskeaksi öljyksi, joka kiteytettiin eetteri-lakkabensiini (40-60°C)-seoksesta, jolloin saatiin 1-/4-(sykloheksyyli)fenoksi/-2-propanonia (sp. 58°C).

Otsikon yhdistettä valmistettiin tästä ketonista menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 1 (sp. 137°C).

Esimerkki 63

5-/4-(sykloheksyyli)fenoksi/4-okso-4H-pyraani-2-karboksyyl-happo

Etyyli-5-/4-(sykloheksyyli)fenoksi/4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (sp. 159°C) valmistettiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17 ja hydrolysoitiin esimerkissä 29 selostetulla tavalla, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 187-190°C).

Esimerkki 64

5-(4-butyylifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksyylihappo

Sekoitettua liuosta, jossa oli 4-butyylibentsaldehydiä (13,5 g), nitroetaania (9,0 ml) ja butyyliamiinia (1,6 ml) etanolissa (20 ml), lämmitettiin kiehattaen kuusi tuntia ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin 1-(4-butyylifenyyli)-2-nitropropeenia (kp. 124-125°C/0,15 mm).

Väkevää suolahappoa (6,5 ml) lisättiin pienin erin kuuden tunnin kuluessa sekoitettuun seokseen, jossa oli tätä nitropropeenia (7,6 g), rautajauhetta (13,6 g), ja ferrikloridia (0,1 g) vedessä (50 ml), lämmittämällä kiehattaen. Seos vesihöyrytislattiin ja tisle uutettiin eetterillä. Uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös tislattiin vakuuissa, jolloin saatiin 1-(4-butyylifenyyli)-2-propanonia.

Tämän ketonin (4,6 g) annettiin reagoida dimetyyliformamididimetyyliasetaalien (4,0 ml) kanssa esimerkissä 1 selostetulla tavalla, jolloin saatiin 3-(4-butyylifenyyli)-4-dimetyyliamino-3-buten-2-onia, jota käytettiin puhdistamatta valmistettaessa etyyli-5-(4-butyylifenyyli)-4-okso-4H-pyraani-2-karboksylaattia (sp. 65°C) menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 17.

Tämä esteri hydrolysoitiin menetelmällä, jota on selostettu esimerkissä 29, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 193-195°C).

Esimerkki 65

Etyyli-3-bromi-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylaatti

Valmistettiin natriumetylaatti-suspensio lisäämällä etanolia (1,6 ml) sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä, 1,3 g 50-%:ista dispersiota, pesty lakkabensiinillä (40-60°C)/ eetterissä (50 ml) typen suojaamana. Sekoitettuun natriumetylaatti-suspensioon lisättiin 5-10°C:ssa liuos, jossa oli 4-dimetyyliamino-3-fenyyli-3-

buten-2-onia (4,8 g) ja dietyylioksalaattia (5,2 ml) eetterissä (50 ml), ja saatua kirkasta liuosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, sitten jäähdytettiin ja liuosta käsiteltiin jää-etikkahapon (2,5 ml) ja veden (50 ml) kanssa. Muodostuneen kiinteän aineen liuottamiseksi lisättiin etyyliasetaattia ja liuoskerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetatti-lakkabensiini (60-80°C)-seoksesta, jolloin saatiin etyyli-6-dimetyyliamino-2,4-diokso-5-fenyyli-5-heksenoaattia (sp. 110°C). Liuos, jossa oli bromia (0,73 ml) kloroformissa (10 ml), lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli tätä heksenoaattia (4,1 g) kloroformissa (50 ml) -20 - -25°C:ssa. Liuosta sekoitettiin 1 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa, pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin etanoli-vesi -seoksesta, jolloin saatiin otsikon tuotetta (sp. 134°C).

Seuraavat esimerkit kuvaavat farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Käytetty aktiivinen aineosa oli etyyli-4-okso-5-fenyyli-4H-pyraani-2-karboksylaattia. Tämä yhdiste voidaan kuitenkin korvata muilla kiinteillä, keksinnön mukaisilla vaikuttavilla yhdisteillä.

Esimerkki 66

Tabletteja, jotka kukin sisälsivät 50 mg vaikuttavaa aineosaa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Aktiivinen aineosa	50 mg
Tärkkelys	200 mg
Laktoosi	200 mg
Polyvinyylipyrrolidoni (10-%:isena vesiliuoksena)	20 mg
Natriumtärkkelysglykolaatti	20 mg
Magnesiumstearaatti	10 mg
Yhteensä	500 mg

Tärkkelys, laktoosi ja aktiivinen aineosa laskettiin seulan läpi ja sekoitettiin perusteellisesti keskenään. Polyvinyylipyrrolidoni-liuos sekoitettiin saadun seoksen kanssa ja yhdistelmä laskettiin seulan nro 12 mesh B.S. läpi. Näin valmistetut rakeet kuivattiin suunnilleen 55°C:ssa ja laskettiin seulan nro 16 mesh B.S.

läpi. Magnesiumstearaatti ja natriumtärkkelysglykolaatti, jotka oli aikaisemmin laskettu seulan nro 60 mesh B.S. läpi, lisättiin sitten rakeiden joukkoon, jotka, sekoittamisen jälkeen, puristettiin tabletointikoneessa tableteiksi, joista kukin painoi 500 mg.

Esimerkki 67

Kapseleita, joissa kussakin oli 50 mg lääkeainetta, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Aktiivinen aineosa	50 mg
Tärkkelys	42 mg
Laktoosi	45 mg
Magnesiumstearaatti	<u>4 mg</u>
Yhteensä	140 mg

Laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti ja aktiivinen aineosa laskettiin seulan nro 44 mesh B.S. läpi ja täytettiin koviin gelatiinikapseleihin, kuhunkin kapseliin 140 mg seosta.

Esimerkki 68

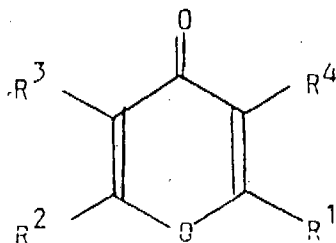
Lääkepuikkoja, joissa kussakin oli 25 mg vaikuttavaa aineosaa, valmistettiin seuraavalla tavalla:

Aktiivinen aineosa	50 mg
Tyydytettyjä rasvahappoglyseridejä ad	2,000 mg

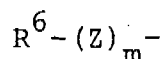
Aktiivinen aineosa laskettiin seulan nro 60 mesh B.S. läpi ja suspendoitiin tyydytettyjen rasvahappoglyseridien joukkoon, jotka oli aikaisemmin sulatettu mahdollisimman alhaista lämpötilaa käyttäen. Seos kaadettiin sitten lääkepuikkomuottiin, jonka nimelliskapasiteetti oli 2 g ja annettiin jäähtyä.

Patenttivaatimukset:

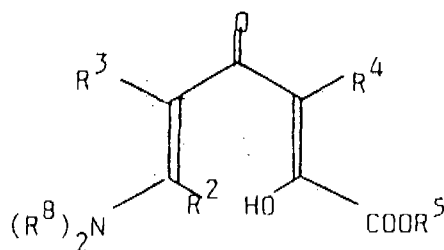
1. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^1 on COOR^5 , CONHR^5 , syaano, 5-tetratsolyyli tai 5-tetratsolyyliaminokarbonyyli, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R^2 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R^3 on ryhmä, jonka kaava on



jossa m on 0 tai 1, Z on O, S, SO, SO_2 tai CO, ja R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina yksi tai useampia ryhmiä, jotka on valittu substituentteista halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{1-4} -alkoksi, bentsyylioksi, hydroksi, nitro, C_{1-4} -alkyyllitio, C_{1-4} -alkyyylisulfinyyli, amino ja NHR^7 , jossa R^7 on C_{2-6} -asyyli; ja R^4 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai halogeeni; ja sen suo-
lojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka kaava on

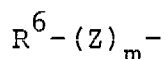


jossa R^8 on C_{1-6} -alkyyli tai $(R^8)_2N$ vastaa tyydytettyä heterosyklistä rengasta, annetaan reagoida hapon kanssa, minkä jälkeen valinnaisesti seuraa ryhmän $COOR^5$ muuttaminen toiseksi R^1 -substituentiksi tai yhden tai useamman substituentin liittäminen R^6 -ryhmään.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^4 on C_{1-6} -alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on $COOR^5$, $CONHR^5$ tai 5-tetratsolyyli.

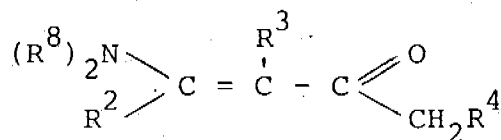
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on kaavan



mukainen, jossa m on 0 tai m on 1 ja Z on O tai CO.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on $COOR^5$ tai $CONHR^5$, jossa R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^2 on vety ja R^3 on ryhmä, jonka kaava on $R^6-(Z)_m-$, jossa m on 0 tai 1, Z on O, S tai CO ja R^6 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, metyyli, metoksi tai hydroksi.

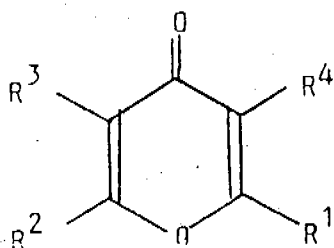
6. Väliyhdiste, jonka kaava on



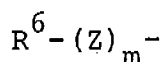
jossa R^4 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, R^8 on C_{1-6} -alkyyli tai $(R^8)_2N$ vastaa tyydytettyä heterosyklistä rengasta, ja R^2 ja R^3 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyjä.

Patentkrav:

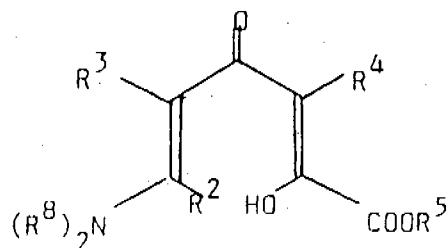
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari R^1 är COOR^5 , CONHR^5 , 5-tetrazolyl eller 5-tetrazolylaminokarbon-yl, varvid R^5 är väte eller C_{1-6} -alkyl; R^2 är väte eller C_{1-6} -alkyl; R^3 är en grupp med formeln



vari m är 0 eller 1, Z är O, S, SO, SO_2 eller CO, och R^6 är fenyl som eventuellt substituerats med en eller flera grupper som valts bland halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{1-4} -alkoxi, bensyloxi, hydr-oxi, nitro, C_{1-4} -alkyltio, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, amino och NHR^7 , vari R^7 är C_{2-6} -acyl; och R^4 är väte, C_{1-6} -alkyl eller halogen, jämte salter därav; k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar reagerande av en förening med formeln

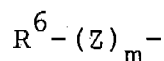


vari R^8 är C_{1-6} -alkyl eller $(R^8)_2N$ betecknar en mättad heterocyklisk ring, med syra, varefter eventuellt $COOR^5$ -gruppen omvandlas till en annan R^1 -substituent eller en eller flera substituenten införs i R^6 -gruppen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer en förening, vari R^4 är väte eller C_{1-6} -alkyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer en förening, vari R^1 är $COOR^5$, $CONHR^5$ eller 5-tetrazolyl.

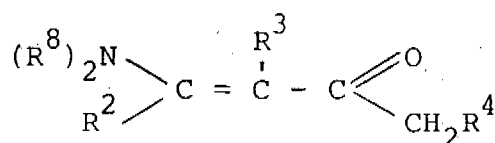
4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer en förening, vari R^3 har formeln



vari m är 0 eller m är 1 och Z är O eller CO.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer en förening, vari R^1 är $COOR^5$ eller $CONHR^5$, vari R^5 är väte eller C_{1-6} -alkyl, R^2 är väte och R^3 är en grupp med formeln $R^6-(Z)_m-$, vari m är 0 eller 1, Z är O, S eller CO och R^6 är fenyl som eventuellt substituerats med halogen, metyl, metoxi eller hydroxi.

6. Mellanproduktförening med formeln



vari R^4 är väte eller C_{1-6} -alkyl, R^8 är C_{1-6} -alkyl eller $(R^8)_2N$ betecknar en mättad heterocyklisk ring och R^2 och R^3 är som definierats i patentkravet 1.

211

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

FI H 75 1997 6072 311/24

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21/11-86 Pekka Salmi

Allekirjoitus