

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834215 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834215**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D213/64
C07D211/86
C07D401/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.11.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.11.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.05.1984**

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

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

18.11.1982 US 442,623 22.11.1982 US 443,249

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Sterling Drug Inc, 90 Park Avenue, New York, NY 10016, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Leshner, George Yohe, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Singh, Baldev, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Carabateas, Philip Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Sydänlääkkeenä käyttökelpoisia 2(1H)-pyridinoneja sekä niiden valmistus.

2(1H)-pyridinoner och deras framställning, användbara som hjärtmediciner.

Sydänlääkkeenä käyttökelpoisia 2(1H)-pyridinoneja sekä niiden valmistus

5 Keksinnön kohteena on 5-(pyridinyyli tai fenyyli)-
2-(1H)-pyridinoni-johdannaisia, jotka ovat käyttökelpoi-
sia sydänlääkkeinä, sekä niiden valmistus.

 US-patentissa 3 717 743 esitetään "5-fenyyli-2-
piperidinoneja ja 5-fenyyli-2-tiopiperidineja yhdistelmis-
sä sekä menetelmiä kivun, kuumeen ja tulehduksen hoita-
10 miseksi". Näiden piperidinonien yleinen oppi esittää,
että "fenyyllillä" voi olla yksi tai kaksi substituenttia
asemissa 2, 3, 4, 5 ja/tai 6 näitä ovat alkyyli, halo-
geeni, haloalkyyli, aryyli, nitro, amino, asyyliamino,
asyyli, karboksi, karbalkoksi, karbamyyli, dialkyyli-
15 sulfamyyli, alkyyliamino, dialkyyliamino, alkyylimerkapto,
alkyyliisulfinyyli ja alkyylisulfonyyli. Esitetään eri-
laisia menetelmiä 5-fenyyli-2-piperidinoni-lopputuottei-
den valmistamiseksi. Eräässä menetelmässä 2-kloori-5-fe-
nyylipyridiiniä kuumennettiin vesipitoisen natrium-
20 hydroksidin kanssa dimetyyliformamidissa antamaan vas-
taavat 5-fenyyli-2(1H)-pyridinonit, jotka sitten hydrat-
tiin antamaan halutut 5-fenyyli-2-piperidinonit. Väli-
tuote-5-fenyyli-2(1H)-pyridinonien joukosta on erityises-
ti esitetty 5-(4-hydroksifenyyli)-2(1H)-pyridinoni sekä
25 myös sen valmistus kuumentamalla vastaavaa 5-(4-metoksi-
fenyyli)-2(1H)-pyridinonia pyridiinihydrokloridin kanssa
typpiatmosfäärissä.

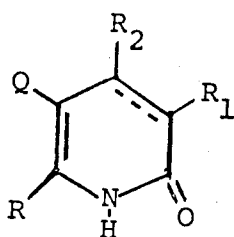
 US-patentit 4 004 012 ja 4 072 746 esittävät muun
muassa sydänlääkeaineina 5-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridino-
30 neja sekä niiden valmistuksen dekarboksyloimalla vastaa-
via 3-karboksi-yhdisteitä. US-patentin 4 072 746 esitetyt
on esitetty myös US-patenteissa 4 107 315, 4 137 233,
4 199 586 ja 4 225 715.

 US-patentti 4 312 875 esittää, muun muassa, sydän-
35 lääkeaineina 5-(pyridinyyli)-6-(alempi alkyyli)-2(1H)-pyri-

dioneja ja niiden valmistuksen dekarboksyloimalla vastaavia 3-karboksi-yhdisteitä.

5- (hydroksifenyyli)-6-alempi alkyyli)-2(1H)-pyridinoneja ja niiden käyttö sydänlääkkeenä on esitetty eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 74091, julkaistu 16.3.1983.

Keksintö perustuu 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6- R_2 (1H)-pyridinoniin tai 3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6- R_2 (1H)-pyridinoniin, joilla on kaava I



I

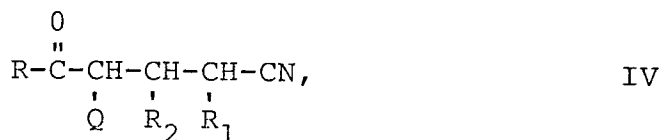
jossa on joko yksinkertainen sidos pyridinoni-renkaan 3- ja 4-asemien välissä, jolloin näissä asemissa (3,4-dihydro) on vetyatomeja, tai kaksoissidos näiden asemien välissä, Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli-substituenttia, R_1 ja R_2 ovat kumpikin vety tai metyyli, mutta siinä tapauksessa, että 3- ja 4-asemien välissä on kaksoissidos, ainakin toinen R_1 :stä ja R_2 :sta on metyyli, ja R on alempi alkyyli, tai niiden happoadditiosuolaan, kun Q on joku edellä määritellyistä pyridinyyliradikaaleista. Kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli-substituenttia, yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydänlääkkeinä kuten on määritetty farmakologisilla standardiarvioimismenetelmillä. Kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, sydänlääkkeiden valmistamiseksi. Edullisia suoritusmuotoja ovat kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-pyridinyyli, R on metyyli tai etyyli ja ainakin toinen

R_1 :stä tai R_2 :sta on metyyli, 3,4-dihydro-yhdisteet, ja kaavan I, jossa on kaksoissidos 3- ja 4-asemien välissä, R_1 on metyyli ja R_2 on vety, yhdisteet.

Sydänlääkeyhdistelmä sydämen supistuvuuden lisäämiseksi käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen ja vaikuttavana aineosanaan kardiotonisesti tehokkaan määrän kaavan I, jossa R , R_1 ja R_2 määritellään kaavassa I ja Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli-substituenttia, yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, kun Q on pyridinyylisubstituentti.

Sydämen supistuvuutta voidaan lisätä potilaalla, joka on tällaisen hoidon tarpeessa, antamalla suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti kiinteässä tai nestemäisessä annosmuodossa tällaiselle potilaalle yhdistelmää, joka käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen ja vaikuttavana aineosanaan kardiotonisesti tehokkaan määrän kaavan I, jossa R , R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli-substituenttia, yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kun Q on pyridinyylisubstituentti.

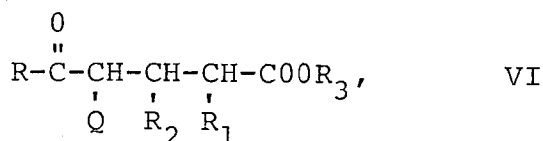
Kaavan I 3,4-dihydro-yhdiste voidaan valmistaa saattamalla 1-Q-2-alkanoni, jolla on kaava $Q-CH_2-C(=O)R$ (II), reagoimaan $\alpha-R_1-\beta-R_2$ -akryylnitriilin kanssa, jolla on kaava $R_2-CH=C(R_1)CN$ (III), vahvan emäksen läsnäollessa antamaan 2- R_1 -3- R_2 -4-Q-4-(RCO)butaaninitriili, jolla on kaava IV



saattamalla IV reagoimaan vahvan hapon kanssa antamaan 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni, jolla on

edellä esitetty kaava I, jossa R_1 ja R_2 kumpikin on vety tai metyyli, R on alempi alkyyli, ja Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli substituenttia ja, jos halutaan, muuttamalla yhdiste, jolla on kaava I, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, vastavaksi kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, yhdisteeksi. Edullisesti vahva emäs ensimmäisessä vaiheessa on alkalihydridi tai -metoksidi ja vahva happo toisessa vaiheessa on vahva mineraalihappo.

Eräs toinen menetelmä kaavan I 3,4-dihydro-yhdisteen valmistamiseksi käsittää 1-Q-2-alkanonin (II supra) saattamisen reagoimaan alempi alkyyli- α - R_1 - β - R_2 -alkylaat-
tin kanssa, jolla on kaava R_2 -CH=C(R_1)COOR₃ (V) antamaan alempi alkyyli-2- R_1 -3- R_2 -4-Q-4-(RCO)butanoaatti, jolla on kaava VI

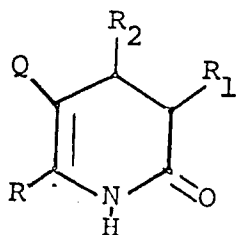


VI:n saattamisen reagoimaan ammoniakkin tai sen lähteen kanssa antamaan 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni, jolla on edellä esitetty kaavan I, jossa R_1 ja R_2 kumpikin on vety tai metyyli, R ja R_3 on kumpikin alempi alkyyli ja Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyyli substituenttia ja, jos halutaan, yhdisteen, jolla on kaava I, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, muuttamisen yhdisteeksi, jolla on kaava I, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli. Edullisesti R_3 ensimmäisessä vaiheessa on metyyli tai etyyli ja ammoniasetaattia käytetään ammoniakkin lähteenä toisessa vaiheessa.

Eräs toinen menetelmä kaavan I 3,4-dihydro-yhdisteen valmistamiseksi käsittää 1-Q-2-alkanonin (II) saattamisen reagoimaan α - R_1 - β - R_2 -akryyliamidin kanssa, jolla on kaava R_2 -CH=C(R_1)CONH₂ (VII), inertissä liuot-

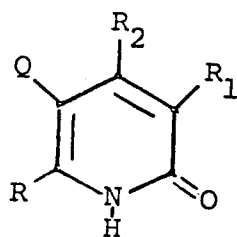
timessa vahvan emäksen, edullisesti alkalimetalli-terti-
 aarisen butoksidin, läsnäollessa antamaan 3,4-dihydro-
 3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni, jolla on kaava I,
 jossa R_1 ja R_2 on kumpikin vety tai metyyli, R on alem-
 pi alkyylili ja Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyri-
 dinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kak-
 si alempaa alkyylisubstituenttia, ja, jos halutaan, yh-
 disteen, jolla on kaava I, jossa Q on 4(tai 3)-metoksi-
 fenyyli, muuttamisen yhdisteeksi, jolla on kaava I,
 jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli. Edullisesti käyte-
 tään ensimmäisessä vaiheessa dioksaania ja kalium- tai
 natrium-tert-butoksidia.

Voidaan kuumentaa 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-
 2(1H)pyridinonia, jolla on kaava IA



IA

sopivassa inertissä liuottimessa rikin läsnäollessa anta-
 maan 3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni, jolla on kaa-
 va IB



IB

joissa R_1 ja R_2 kumpikin on vety tai metyyli, R on alem-
 pi alkyylili ja Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-
 hydroksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyri-
 dinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstitu-
 enttia, ja, jos halutaan, muutetaan kaavan IB, jossa Q
 on 4(tai 3)-metoksifenyyli vastaavaksi yhdisteeksi, jolla
 on kaava IB, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli. Edul-

lisesti inertti liuotin on difenyylin ja difenyylietterin eutektinen seos (DOWTHERM^R A). Tätä menetelmää voidaan käyttää myös yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava IA, jossa R_1 ja R_2 on kumpikin vety, käsittäen siten alan aikaisemmat edellä esitetyt yhdisteet. Tämä menetelmä toteutetaan kuitenkin keksinnön uusien yhdisteiden valmistamiseksi, joissa ainakin toinen R_1 :stä tai R_2 :sta on metyyli.

Eräs toinen menetelmä kaavan IB 3,4-tyydyttämättömien yhdisteiden valmistamiseksi käsittää seoksen, jossa on 1-Q-2-alkanonia, jolla on kaava $Q-CH_2-C(=O)R$ (II), ja asetoasetamidia, kuumentamisen polyfosforihapon kanssa antamaan 4-metyyli-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni (IB, R_1 on vety ja R_2 on metyyli), jossa R on alempi alkyyli, Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa yksi tai kaksi alemmaa alkyyli substituenttia, ja, jos halutaan, tämän 4-metyyli-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonin, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, muuttamisen vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli. Edullisesti reaktio saateetaan tapahtumaan myös käyttäen metaanisulfonihappoa polyfosforihapon lisäksi.

Käsite "alempi alkyyli", kuten sitä tässä käytetään määrittelemään R, R_3 tai (4 tai 3)-pyridinyylin substituentit, tarkoittaa alkyyli radikaaleja, joissa on yksi - neljä hiiliatomia, jotka voivat olla järjestäytyneinä suoriksi tai haarautuneiksi ketjuiksi ja joita kuvaavat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, 2-butyli tai isobutyli.

Kuvaavia merkityksiä Q:lle kaavoissa I, II, IV tai VI, joissa Q on 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alemmaa alkyyli substituenttia, ovat seuraavat: 2-metyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 3-metyyli-4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 6-metyyli-3-pyridinyyli (jota vaihtoehtoisesti nimitetään

2-metyyli-5-pyridinyyliksi), 2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2-etyyli-4-pyridinyyli, 2-isopropyyli-4-pyridinyyli, 2-n-butyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-3-pyridinyyli, 2,6-di-isopropyyli-4-pyridinyyli jne.

Keksinnön emäksiset yhdisteet, joilla on kaava I, jossa Q on pyridinyylisubstituentti, ovat käyttökelpoisia sekä vapaan emäksen että happoadditiosuolojen muodossa ja molemmat muodot ovat keksinnön rajojen sisäpuolella. Hapoadditiosuolat ovat yksinkertaisesti mukavampi muoto käytettäväksi; ja käytännössä suolamuodon käyttö johtaa luonnostaan emäsmuodon käyttöön. Hapot, joita voidaan käyttää happoadditiosuolojen valmistamiseksi käsittävät edullisesti happoja, jotka antavat, kun ne yhdistetään vapaan emäksen kanssa, farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ts. suoloja, joiden anionit ovat suhteellisen vaarattomia eläinorganismeille suolojen farmaseuttisissa annoksissa, niin että edulliset kardiotoniset ominaisuudet, jotka ovat luontaisia keksinnön kardiotonisesti aktiivisten yhdisteiden vapaassa emäsmuodossa, eivät mitätöidy anioneista aiheutuvien sivuvaikutusten vaikutuksesta. Keksintöä käytännössä toteutettaessa on sopivaa käyttää vapaata emäsmuotoa; sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja keksinnön piirissä ovat kuitenkin ne, jotka on johdettu mineraalihapoista, kuten kloorivetyhaposta, rikkihaposta, fosforihaposta ja sulfamidihaposta; sekä orgaanisista hapoista, kuten etikkahaposta, sitruunahaposta, maitohaposta, viinihaposta, metaanisulfonihaposta, etaanisulfonihaposta, bentseenisulfonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta, sykloheksyylisulfamidihaposta, kiniinihaposta jne., antaen vastaavasti hydrokloridin, sulfaatin, fosfaatin, sulfamaatin, asetaatin, sitraatin, laktaatin, tartraatin, metaanisulfonaatin, etaanisulfonaatin, bentseenisulfonaatin, p-tolueenisulfonaatin, sykloheksyylisulfamaatin ja kinaatin.

Kaavan I näiden emäksisten yhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaa emäs vesipitoiseen tai vesi-alkoholiliuokseen tai muihin sopiviin liuottimiin, jotka sisältävät sopivaa happoa, ja
 5 eristämällä suola haihduttamalla liuos, tai saattamalla vapaa emäs ja happo reagoimaan orgaanisessa liuottimessa, jossa tapauksessa suola erottuu suoraan tai voidaan saada väkevöimällä liuos.

Vaikka näiden emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, kuuluvat
 10 kaikki happoadditiosuolat tämän keksinnön piiriin. Kaikki happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia vapaan emäsmuodon lähteinä, silloinkin jos nimenomainen suola siinänsä halutaan ainoastaan välituotteeksi kuten esimerkiksi,
 15 kun suola muodostetaan ainoastaan puhdistamistai tunnistamistarkoituksissa, tai kun sitä käytetään välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ioninvaihtomenetelmin.

Keksinnön yhdisteiden molekyyliarakenteet määritettiin näytön pohjalta, joka saatiin infrapuna-, ydinmagneettisen resonanssi- ja massakirjoilla, ja laskettujen ja löydettyjen arvojen vastaavuudella alkuaineanalyysjä varten.

Tämän keksinnön teko- ja käyttötapaa kuvataan nyt yleisesti, niin että farmaseuttisen kemian alaan perehtynyt henkilö voi tehdä ja käyttää keksintöä.

1-Q-2-alkanonin, jolla on kaava $Q-CH_2-C(=O)R$ (II), reaktio $\alpha-R_1-\beta-R_2$ -akryylnitriilin kanssa, jolla on kaava $R_2-CH=C(R_1)CN$ (III), 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)-
 30 butaaninitriilin (IV) saamiseksi saatetaan tapahtumaan sekoittamalla reagoivat aineet ympäristön lämpötilassa tai jäähauteessa vahvan emäksen, kuten alkalihydridin tai alkalisen metallihydridin, edullisesti natriumhydridin mineraaliöljyssä, tai alkalimetalli-alemmman alkoksidin,
 35 edullisesti natriummetoksidin alemmassa alkanolis-

sa, edullisesti metanolissa, läsnäollessa. Muita sopivia vahvoja emäksiä ovat kalium-tert-butoksidi, kaliummetoksidi, sodamidi, bentsyyli- α -trimetyyliammoniumhydroksidi, tetrametyyliammoniumhydroksidi, 1,5-diatzobisisyklo-
 5 [4,3,0]non-5-eeni (DBN) jne. Muita sopivia liuottimia ovat p-dioksaani, dimetyyliformamidi, tetrahydrofuraani, heksametyyli- α -fosforitriamidi, N-metyyli- α -pyrrolidoni, etanoli, dimetyylisulfoksidi jne.

1-Q-2-alkanonin (II) reaktio alempi alkyyli-
 10 α -R₁- β -R₂-akrylaatin kanssa, jolla on kaava R₂-CH=C(R₁)-COOR₃ (V), alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butanoaatin saamiseksi, jolla on kaava VI, saatetaan edullisesti tapahtumaan sekoittamalla reagoivat aineet n. 0°C - 100°C:ssa, edullisesti n. 20°C - 40°C:ssa sopivan liuot-
 15 timen, kuten etanolin, metanolin, dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin, nitrometaanin jne. läsnä- tai poissaollessa. Valinnaisesti reaktiota voidaan jouduttaa lisäämällä pieni määrä ainetta, kuten bentsyyli- α -trimetyyliammoniumhydroksidin 40-%:sta liuosta metanolissa.

20 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butaaninitriilin (IV) muuttaminen 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridiniksi (I) toteutetaan saattamalla IV reagoimaan vahvan hapon kanssa sopivan liuottimen poissa- tai läsnäollessa. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan esimerkiksi lisää-
 25 mällä vahvaa mineraalihappoa, kuten väkevää rikkihappoa, IV:ään, joka on jäähdytetty jäähauteessa, ja antamalla reaktioseoksen sitten seistä huoneen lämpötilassa, vaihtoehtoisesti reaktio voidaan saattaa tapahtumaan pulputtamalla kloorivetykaasua IV:n liuokseen sopivassa liuot-
 30 timessa, kuten absoluuttisessa etanolissa tai muussa alemmassa alkanolissa. Myös tämä konversio voidaan toteuttaa käyttäen vahvana happona polyfosforihappoa tai väkevää fosforihappoa, edullisesti höyryhauteella kuumentaen.

35 Alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butanoaatin (VI) muuttaminen 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-

pyridinoniksi (I) toteutetaan sopivasti kuumentamalla VI ammoniakkin tai ammoniakkilähteen kuten ammoniumasetaatin kanssa sopivassa liuottimessa kuten etanolissa. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan n. 0°C - 100°C :ssa, edullisesti n. 50°C - 90°C :ssa. Muita ammoniakkin lähteitä ovat ammoniumkloridi, ammoniumkarbonaatti, ammoniumformiaatti jne. Valinnaisesti reaktio voidaan saattaa tapahtumaan paineen alaisena käyttäen ammoniakkia. Muita sopivia liuottimia ovat metanoli, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, p-dioksaani, nitrometaani jne.

1-Q-2-alkanonin (II) reaktio α -R₁- β -R₂-akryyliamidin (VII) kanssa saatetaan sopivasti tapahtumaan inertissä liuottimessa ja vahvan emäksen, edullisesti alkalimetalli-tert-butoksidin läsnäollessa, edullisesti sekoittamalla II, VII ja kalium-tert-butoksidi p-dioksaanissa ympäristön lämpötilassa ja kuumentamalla sitten, jos on tarpeen, n. 100°C :seen asti antamaan 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni (I). Muita sopivia inerttejä liuottimia ja vahvoja emäksiä ovat ne, jotka jo edellä annettiin II:n ja III:n reaktiossa IV:n tuottamiseksi.

3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonin (IA) muuttaminen vastaavaksi 3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoniksi (IB) toteutetaan kuumentamalla IA sopivassa inertissä liuottimessa, edullisesti difenyylin ja difenyylieetterin eutektisessä seoksessa (Dowtherm A) riikin läsnäollessa. Edullisesti käytetään n. yksi mooli rikkiä yhtä moolia kohti 3,4-dihydro-2(1H)-pyridinonia. Reaktio saatetaan tapahtumaan n. 150°C - 250°C :ssa, edullisesti n. 170°C - 220°C :ssa. Muita liuottimia, joita voidaan käyttää, ovat mineraaliöljy, 1-metyyli-2-pyrrolidinoni, dietyyliftalaatti jne. Dimetyylisulfoksidia voidaan käyttää liuottimena ainoastaan kun Q IA:ssa on 4(tai 3)-metoksifenyyli tai 4(tai 3)-hydroksifenyyli; ja tetrametyleenisulfoksidia voidaan tässä käyttää dimetyylisulfoskidin asemesta.

1-Q-2-alkanonin (II) ja asetoasetamidin reaktio

polyfosforihapon kanssa 4-metyyli-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonin (IB, R_1 on vety ja R_2 on metyyli) valmistamiseksi saatetaan tapahtumaan kuumentamalla reagoivat aineet n. 70°C - 150°C :ssa, edullisesti n. 110°C - 130°C . Valinnaisesti ja edullisesti reaktio saatetaan tapahtumaan myös käyttäen polyfosforihapon ja metaanisulfonihapon seosta reaktioseoksen tekemiseksi juoksevammaksi.

3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonin tai 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonin, joilla on kaava I kuten edellä määriteltiin, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, muuttaminen vastaavaksi yhdisteeksi (I), jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli toteutetaan sopivasti tavanomaisin metoksifenyyli-yhdisteen lohkaisukeinoin vastaavan hydroksifenyyli-yhdisteen valmistamiseksi, kuten kuumentamalla metoksifenyyli-yhdisteen (I tai II) kolliidiini-liuosta litiumjodidin läsnäollessa. Tämä konversio voidaan toteuttaa kuumentamalla palautusjäähdyttäen yhdistettä I tai II, joissa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, väkevän (48 %) bromivetyhapon, väkevän (57 %) jodivetyhapon, väkevän (85 %) fosforihapon tai aluminiumtrikloridin tai booritrifluoridin kanssa tolueenissa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lähemmin sitä kuitenkin niihin rajoittamatta.

A. 2- R_1 -3- R_2 -4-Q-4-(RCO)butaaninitriilejä

A-1. 4-asetyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriili -

13,5 g:n annokseen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia, joka oli jäähdytetty jäähauteessa, lisättiin 50 mg natriumhydridiä 50-%:sena suspensiona mineraaliöljyssä ja syntynyttä seosta sekoitettiin n. 10 minuuttia. Sekoituksenalaiseen liuokseen lisättiin 5,3 g akryylinitriiliä tiputtaen 20 minuutin aikana. Jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön. Seokseen lisättiin 0,5 ml etikkahappoa, syntynyt seos jaettiin veden ja kloroformin kesken (150 ml kumppaakin) ja syntynyttä seosta ravisteltiin hyvin. Kaksi

faasia erottui ja kloroformifaasi haihdutettiin käyttäen pyörivää haihdutinta antamaan, öljynä, 17,5 g ainesta, joka sisälsi pääasiallisesti 4-asetyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä, joka tunnistettiin nmr-kirjostaan ja jota käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman enempää puhdistamista.

A-2. 4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriili -

Sekoituksenalaiseen seokseen, joka sisälsi 59,6 g 1-(4-pyridinyyli)propanonia ja 100 ml krotonnitiiliä, lisättiin natriummetoksidin liuos metanolissa, joka liuos oli saatu lisäämällä yksi pelletti natriumpanosta 20 ml:aan metanolia. Reaktioseosta kuumennettiin höyryhauteella sekoittaen. N. 5 minuutin kuluttua tapahtui eksoterminen reaktio, joka nosti reaktiolämpötilan 100°C:seen. Syntyneen seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja seistä yli yön (n. 16 tuntia). Reaktioon lisättiin 100 ml 10-%:sta etikkahappoa ja 300 ml metyleenidikloridia; ja seosta ravisteltiin hyvin. Kerrokset erottuivat ja metyleenidikloridi-kerros kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Metyleenidikloridi tislattiin pois tyhjössä ja jäämäöljy tislattiin tyhjössä käyttäen pientä kolonnia antamaan 85,0 g 4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä, kp. 130-135°C 0,05 mm:ssä.

Seuraten esimerkissä A-1 tai A-2 selostettua menettelyä käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-propanonin ja akryylinitriilin tai krotonnitiilin asemesta ekvivalentteja moolimääriä sopivaa 1-Q-2-alkanonia ja α -R₁- β -R₂-akryylinitriiliä, ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien A-3 - A-12 vastaavat 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)-butaaninitriilit.

A-3. 4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(4-pyridinyyli)-butaaninitriili, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)propanonia ja 2-metyyli-2-buteeninitriiliä.

A-4. 4-asetyyli-4-(3-pyridinyyli)butaaninitriili, käyttäen 1-(3-pyridinyyli)propanonia ja akryylinitriiliä.

A-5. 4-asetyyli-2-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriili, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)propanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

5 A-6. 1-metyyli-4-n-propanoyyli-4-(4-pyridinyyli)-butaaninitriili, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)butanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

A-7. 1-metyyli-4-(2-metyylipropanoyyli)-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriili, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-3-metyyli-2-butanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

10 A-8. 2-metyyli-4-(n-pentanoyyli)-4-(4-pyridinyyli)-butaaninitriili, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-heksanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

15 A-9. 4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(4-pyridinyyli)-butaaninitriili, käyttäen 1-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-propanonia ja 2-metyyli-2-buteeninitriiliä.

A-10. 2-metyyli-4-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-4-n-propanoyyli)butaaninitriili, käyttäen 1-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2-butanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

20 A-11. 4-asetyyli-4-(4-metoksifenyyli)-2-metyylibutaaninitriili, käyttäen 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

A-12. 2-metyyli-4-(3-metoksifenyyli)-4-n-propanoyyli-butaaninitriili, käyttäen 1-(3-metoksifenyyli)-2-butanonia ja α -metyyliakryylnitriiliä.

25 B. Alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butanoaatteja

B-1. Etyyli-4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaatti - Seosta, joka sisälsi 13,5 g 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia, 20 ml etyylikrotonaatteja ja 0,5 ml Triton B (bentsyyli-4-trimetyyliammoniumhydroksidin 40-%:nen liuos metanolissa), kuumennettiin höyryhauteella 2 tuntia, annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja seistä yli yön. Täten saatiin öljynä seos, joka sisälsi pääosanaan etyyli-4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaattia, joka tunnistettiin massakirjostaan. Tämä aines käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman enempää puhdistamista.

Seuraten esimerkissä B-1 selostettua menettelyä, mutta käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonin ja etyyli-krotonaatin asemesta ekvivalentteja moolimääriä sopivaa 1-Q-2-alkanonia ja alempi alkyyli- α -R₁- β -R₂-akrylaattia, ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien B-2 -
 5 B-12 vastaavat alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)-butanoaatit.

B-2. Etyyli-4-asetyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia ja etyyliakrylaattia.
 10

B-3. Metyyli-4-asetyyli-2-metyyli-4-(4-pyridinyyli)-butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia ja metyyli- α -metyyliakrylaattia.

B-4. Etyyli-4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(4-pyridinyyli)-butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia ja etyyli- α , β -dimetyyliakrylaattia.
 15

B-5. Etyyli-4-asetyyli-4-(3-pyridinyyli)butanoaatti, käyttäen 1-(3-pyridinyyli)-2-propanonia ja etyyliakrylaattia.

B-6. Etyyli-1-metyyli-4-n-propanoyyli-4-(4-pyridinyyli)-butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-butanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.
 20

B-7. Etyyli-2-metyyli-4-(2-metyyli-n-propanoyyli)-4-(4-pyridinyyli)butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-3-metyyli-2-butanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.
 25

B-8. Etyyli-4-n-butanoyyli-2-metyyli-4-(4-pyridinyyli)-butanoaatti, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-heksanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.

B-9. Etyyli-4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(2-metyyli-4-pyridinyyli)butanoaatti, käyttäen 1-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-propanonia ja etyyli- α , β -dimetyyliakrylaattia.
 30

B-10. Etyyli-2-metyyli-4-n-propanoyyli-4-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)butanoaatti, käyttäen 1-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2-butanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.

B-11. Etyyli-4-asetyyli-4-(4-metoksifenyyli)-2-metyyli-
 35

butanoaatti, käyttäen 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.

B-12. Etyyli-4-(3-metoksifenyyli)-4-n-propanoyyli)-2-metyyli- α -butanoaatti, käyttäen 1-(3-metoksifenyyli)-2-butanonia ja etyyli- α -metyyliakrylaattia.

C. 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoneja

C-1. 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, jota vaihtoehtoisesti nimitetään 4,5-dihydro-2-metyyli-(3,4'-bipyridin)-6(1H)-oniksi. - 17 g:n annokseen 4-asetyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä, jota oli jäähdytetty jäähauteella, lisättiin hitaasti 50 ml väkevää rikkihappoa samalla seosta hitaasti ravistaen. Reaktioseoksen annettiin seistä jäähauteessa 2 tuntia ja sitten huoneen lämpötilassa yli yön; se kaadettiin sitten jäihin (600 ml:n dekantterilasi puoleksi täytettynä) ja syntynyt vesipitoinen seos neutraloitiin lisäämällä vesipitoista ammoniumhydroksidia. Erottunut öljymäinen aines jähmettyi kun seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sakka koottiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan 13,2 g ainesta, joka puhdistettiin kromatografisesti käyttäen 500 g piihappogeeliä ja eluenttina 15 % metanolia sisältävää eetteriä. Vähiten polaarinen komponentti kerättiin ja kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholi/eetteristä antamaan 6,3 g 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 175-177°C.

3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuoloja valmistetaan sopivasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia n. 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. kloorivetyhappoa, metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon n. 2,3, jäähdyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja kokoamalla saostunut suola, esim. vastaavasti hydrokloridi, metaanisulfonaatti, sulfaatti,

fosfaatti. Happoadditiosuola valmistetaan sopivasti myös vesipitoisessa liuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen ekvivalentit moolimäärät 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa vastaavasti 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin laktaatti, tai hydrokloridisuolan valmistamiseksi vesipitoisessa liuoksessa.

C-2. 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, jota vaihtoehtoisesti nimitetään 4,5-dihydro-2,4-dimetyyli-(3,4'-bipyridin)-6-(1H)-oniksi - 2,0 g:n annokseen 4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä liuotettuna 20 ml:aan etikkahappoa, lisättiin tiputtaen 3 ml rikkihappoa, mistä oli seurauksena ekso-terminen reaktio. Reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia, etikkahappo haihdutettiin pois tyhjössä ja jäljellejääneeseen ainekseen lisättiin 10 ml vettä, mitä seurasi emäksiseksi tekeminen 35-%:sella vesipitoisella natriumhydroksidi-liuoksella. Alkalista liuosta uutettiin neljä kertaa etyyliasetaatilla; yhdistetyt uutteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla; etyyliasetaatti tislattiin pois tyhjössä; ja jäljellejäänyt valkoinen sakka kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä antamaan 2,0 g 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 184-186°C.

Sama yhdiste valmistettiin seuraavalla menetelmällä: liuokseen, joka sisälsi 81 g 4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä liuotettuna 250 ml:aan absoluuttista etanolia, pulputettiin kloorivetykaasua ympäristön lämpötilassa ilman jäädytystä. N. yhden tunnin kuluttua alkoi kiteytyä valkoista sakkaa. Reaktioastia suljettiin sitten tulpalla ja annettiin seistä yön huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja jäännös liuotettiin pieneen määrään vettä. Vesipitoinen liuos tehtiin alkaliseksi väkevällä ammo-

niumhydroksidilla ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös lietettiin asetonitriilillä ja sakka, 5,4 g, koottiin. Tämä sakka yhdistettiin tuotteen kanssa, joka oli saatu kuten välittömästi edeltävässä kappaleessa selostettiin, yhdessä tuotteen kanssa, joka saatiin seuraavassa esimerkissä C-3, ja yhdistetty aines kiteytettiin uudelleen n. 250 ml:sta asetonitriiliä antamaan 9,9 g 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 186-188°C.

3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuoloja valmistetaan sopivasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia n. 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. kloorivetyhappoa, metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon n. 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja kokoamalla saostunut suola, esim. vastaavasti hydrokloridi, metaanisulfaatti, sulfaatti, fosfaatti. Happoadditiosuola valmistetaan sopivasti myös vesipitoisessa liuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen ekvivalentit moolimäärät 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa, vastaavasti 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin laktaatti- tai hydrokloridisuolan valmistamiseksi vesipitoisessa liuoksessa.

C-3. 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni - Seosta, joka sisälsi 24 g etyyli-4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaattia, 7 g ammoniumasetaatia ja 50 ml etanolia, keitettiin palautusjäähdyttään 8 tuntia sekoittaen. Reaktioseos haihdutettiin sitten kuiviin tyhjössä ja jäljellejäänyt valkoinen sakka koottiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin antamaan 1,8 g 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridi-

nonia, sp. 184-185°C. Sen nmr- ja massakirjo olivat yhtäpitäviä määrätyn rakenteen kanssa.

C-4. 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, jota vaihtoehtoisesti nimitetään 4,5-dihydro-2,5-dimetyyli(3,4'-bipyridin)-6-(1H)-oniksi - Seosta, joka sisälsi 35 g 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia, 25 g α -metyyliakryyliamidia, 30 g kalium-tert-butoksidia

ja 250 ml p-dioksaania, sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 40 minuuttia, jona aikana tapahtui eksoterminen reaktio. Reaktioseosta kuumennettiin sitten höyryhauteella 90 minuuttia ja haihdutettiin kuiviin pöyrivällä haihduttimella. Jäännökseen lisättiin 200 ml vettä ja vesipitoinen seos tehtiin happameksi etikkahapolla. Tuotetta uutettiin kloroformilla (kahdella 300 ml:n annoksella)

ja yhdistetyt uutteen haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Kumimainen kiinteä aine liuotettiin 200 ml:aan isopropyylialkoholia, kuumaa liuosta käsiteltiin väriä poistavalla hiilellä ja suodatettiin ja suodos laimennettiin 300 ml:lla n-heksaania. Kiteinen sakka koottiin ja kuivattiin uunissa 80°C:ssa antamaan 25,4 g 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 148-150°C. Toinen 4,3 g:n saalis, sp. 147-150°C, saatiin emäliuoksesta. Tuotteen nmr-kirjo oli yhtäpitävä määrätyn rakenteen kanssa.

3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuoloja valmistetaan sopivasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia n. 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. kloorivetyhappoa, metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon n. 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja kokoamalla saostunut suola, esim. vastaavasti hydrokloridi, metaanisulfaatti, sulfaatti, fosfaatti. Hapoadditiosuola valmistetaan mukavasti myös vesipitoisessa liuoksessa lisäämällä

sekoittaen veteen ekvivalentit moolimäärät 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin vastaavasti laktaatti- tai hydrokloridisuolan valmistamiseksi vesipitoisessa liuoksessa.

C-5. 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni, 13,9 g, sp. 160-162°C, valmistettiin seuraten esimerkissä C-4 selostettua menettelyä käyttäen 50 g 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanonia, 28,4 g akryyliamidia, 44,8 g kalium-tert-butoksidia, 400 ml p-dioksaania, sekoittaen reaktioseosta ympäristön lämpötilassa 1 tunti, kuumentaen reaktioseosta höyryhauteella 1 tunti ja sitten, tuotteen eristämisen jälkeen kuten edellisessä esimerkissä, kiteyttäen se kerran isopropyylialkoholista ja kerran 200 ml:sta etanolia.

C-6. 3,4-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni - Seosta, joka sisälsi 9 g 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia, 100 ml kolidiinia ja 38 g litiumjodidia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 28 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin pyörivällä haihduttimella. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja haihdutettiin jälleen kuiviin pyörivällä haihduttimella; tämä työvaihe toistettiin kahdesti kollidiinin viimeisten jälkien poistamiseksi. Jähmeä jäännös liuotettiin veteen ja vesipitoinen liuos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Jäähdytettäessä erottunut kumimainen kiinteä aine kerättiin, pestiin vedellä, kuivattiin huoneen lämpötilassa, kiteytettiin uudelleen eetteri/isopropyylialkoholista käyttäen väriä poistavaa hiiltä ja kromatografoitiin sitten 100 g:lla piihappogeeliä käyttäen eluenttina 5 % metanolia sisältävää eetteriä antamaan 3,1 g 3,4-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia, sp. 197-200°C.

C-7. 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(lH)-pyridinoni, 43,2 g, sp. 135-136, valmistettiin seuraten esimerkissä C-5 selostettua menettelyä käyttäen 50 g 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanonia, 34 g 4-metyyliakryyliamidia, 44,8 g kalium-tert-butoksidia, 300 ml p-dioksaania ja kiteyttäen uudelleen isopropyylialkoholi/n-heksaanista.

C-8. 3,4-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(lH)-pyridinoni, 6,6 g, sp. 168-170°C, valmistettiin seuraten esimerkissä C-6 selostettua menettelyä käyttäen 23,1 g 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(lH)-pyridinonia, 200 ml kollidiinia, 75 g litiumjodidia ja kiteyttäen uudelleen 250 ml:sta kiehuvaan etanolia käyttäen väriä poistavaa hiiltä.

Seuraten esimerkissä C-1 kuvattua menettelyä käyttäen 4-asetyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriilin asemesta vastaavaa ekvivalenttista moolimäärää 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butaaninitriiliä tai seuraten esimerkissä C-3 kuvattua menettelyä käyttäen etyyli-4-asetyyli-3-metyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaatin asemesta ekvivalenttia moolimäärää sopivaa alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butanoaattia ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien C-9 - C-17 vastaavat 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(lH)-pyridinonit.

C-9. 3,4-dihydro-3,4,6-trimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoni, käyttäen 4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(pyridinyyli)butanoaattia.

C-10. 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoni, käyttäen 4-asetyyli-4-(3-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-4-asetyyli-4-(3-pyridinyyli)butanoaattia.

C-11. 6-etyyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoni, käyttäen 2-metyyli-4-n-propanoyyli-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-2-metyyli-4-n-

propanoyyli-4-(4-pyridinyyli)butanoaattia.

5 C-12. 3,4-dihydro-6-isopropyyli-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 2-metyyli-4-(3-metyyli-n-propanoyyli)-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-2-metyyli-4-(3-metyyli-n-propanoyyli)-4-(4-pyridinyyli)butanoaattia.

10 C-13. 6-n-butyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 2-metyyli-4-(n-pentanooyli)-4-(4-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-2-metyyli-4-(n-pentanooyli)-4-(4-pyridinyyli)butanoaattia.

15 C-14. 3,4-dihydro-3,4,6-trimetyyli-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(2-metyyli-4-pyridinyyli)butaaninitriiliä tai etyyli-4-asetyyli-2,3-dimetyyli-4-(2-metyyli-4-pyridinyyli)butanoaattia.

20 C-15. 6-etyyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 2-metyyli-4-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-4-n-propanoyylibutaaninitriiliä tai etyyli-2-metyyli-4-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-4-n-propanoyylibutanoaattia.

C-16. 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 4-asetyyli-4-(4-metoksifenyyli)-2-metyylibutaaninitriiliä tai etyyli-4-asetyyli-4-(4-metoksifenyyli)-2-metyylibutanoaattia.

25 C-17. 6-etyyli-3,4-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 4-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-4-n-propanoyylibutaaninitriiliä tai etyyli-4-(3-metoksifenyyli)-2-metyyli-4-n-propanoyylibutanoaattia.

30 C-18. 6-etyyli-3,4-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinonia voidaan valmistaa seuraten esimerkissä C-6 kuvattua menettelyä käyttäen 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonin asemesta ekvivalenttia moolimäärää vastaavaa 3,4-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia.

35 Seuraten esimerkissä C-4 kuvattua menettelyä, mutta

käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonin ja α -metyyliakryyliamidin asemesta ekvivalentteja moolimääriä vastaavaa 1-Q-2-alkanonia ja α -R₁- β -R₂-akryyliamidia, ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien C-19 - C-23 vastaavat 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonit.

C-19. 3,4-dihydro-3,4,6-trimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia ja α - β -dimetyyliakryyliamidia.

C-20. 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(3-pyridinyyli)-2-propanonia ja α -metyyliakryyliamidia.

C-21. 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(2-metyyli-4-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-propanonia ja α -metyyliakryyliamidia.

C-22. 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2-propanonia ja α -metyyliakryyliamidia.

C-23. 6-etyyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-butanonia ja α -metyyliakryyliamidia.

D. 3-R₁-6-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoneja

D-1. 3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, jota vaihtoehtoisesti nimitetään 2,5-dimetyyli- $\langle$ 3,4'-bipyridin $\rangle$ -6(1H)-oniksi - Seosta, joka sisälsi 15,1 g

3,6-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, 50 ml difenyylin ja difenyylietterin eutektista seosta (Dowtherm A) ja 2,5 g rikkijauhetta, kuumennettiin öljyhauteessa 195-200°C:ssa 2,5 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan. Kiteinen sakka koottiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjöuunissa 100°C:ssa antamaan 14,6 g 3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 256-258°C.

3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuoloja valmistetaan sopivasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-

- 2(1H)-pyridinonia n. 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. kloorivetyhappoa, metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon n. 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja kokoamalla saostunut suola, esim. vastaavasti hydrokloridi, metaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Happoadditiosuola valmistetaan mukavasti myös vesipitoisessa liuoksessa lisäämällä sekoittaen veteen ekvivalentti moolimäärä 3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2-(1H)-pyridinonia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa, vastaavasti 3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin laktaatti- tai hydrokloridisuolan valmistamiseksi vesipitoisessa liuoksessa.
- D-2. 5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni - Seosta, joka sisälsi 20 g 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia, 50 ml dimetyylisulfoksidia ja 6,1 g rikkiä, kuumennettiin öljyhautteessa 165-175°C:ssa 90 minuuttia. Kuuma reaktioseos kaadettiin sitten 400 ml:aan jääkylmää vettä ja syntynyt keltainen sakka koottiin, pestiin vedellä, ilmakuivattiin, kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholi/eetteristä käyttäen väriä poistavaa hiiltä ja kuivattiin 100°C:ssa kaksi päivää antamaan 8,3 g 5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia, sp. 190-192°C.
- D-3. 5-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni - Seosta, joka sisälsi 5 g 5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia ja 125 ml 48-%:sta bromivetyä, keitettiin palautusjäädyttären viisi päivää ja haihdutettiin sitten kuiviin pyörivällä haihduttimella. Jäännöstä käsiteltiin vesipitoisella ammoniumhydroksidilla ja tehtiin sitten uudelleen happameksi käyttäen etikkahappoa. Keltainen sakka koottiin, pestiin vedellä, kiteytettiin uudelleen etanolista ja kuivattiin 90°C:ssa antamaan 3,4 g 5-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia, sp. 276-278°C.

D-4. 4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, jota vaihtoehtoisesti nimitetään 2,4-dimetyyli- $\sqrt{3,4'$ -bi-pyridin)-6(1H)-oniksi - 2 g:n annos 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia liuotettiin 5 ml:aan metaanisulfonihappoa, tähän liuokseen lisättiin 1 g asetoasetamidia, mitä seurasi 8 g polyfosforihappoa. Tätä reaktioseosta kuumennettiin sitten 120-130°C:ssa 90 minuuttia ja kaadettiin sitten jäihin. Syntynyttä vesipitoista liuosta käsiteltiin ammoniumhydroksidilla pH-arvoon 8. Alkalista seosta uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla ja yhdistetyt etyyliasetaatti-uutteet haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Kiinteä jäännös lietettiin eetterillä ja syntynyt valkoinen sakka koottiin ja pestiin peräkkäin asetonitriilillä ja eetterillä antamaan 650 mg 4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia. Tämä reaktio toistettiin käyttäen 16 g 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonia, 8,1 g asetoasetamidia, 40 ml metaanisulfonihappoa ja 70 g polyfosforihappoa. Täten saatiin 9 g 4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, joka yhdistettiin edellisten 650 mg:n ja toisen 300 mg:n kanssa näyttää toisesta kokeesta ja yhdistetty aines kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista, pestiin peräkkäin asetonitriilillä ja eetterillä ja kuivattiin 85°C:ssa antamaan 8,1 g 6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 285-288°C.

Seuraten esimerkissä D-1 kuvattua menettelyä käyttäen 3,4-dihydro-3,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin asemesta vastaavaa ekvivalenttia moolimäärää sopivaa 3,4-dihydro-3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonia, ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien D-6 - D-18 vastaavat 3-R₁-4-R₂-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonit.

D-6. 4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-4,6-dimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

D-7. 5-(4-hydroksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni,

käyttäen 3,4-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia.

5 D-8. 5-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia.

D-9. 5-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia.

10 D-10. 3,4,6-trimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-3,4,6-trimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

D-11. 6-metyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-6-metyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

15 D-12. 6-etyyli-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-3,4-dihydro-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

20 D-13. 6-isopropyyli-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-6-isopropyyli-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

D-14. 6-n-butyli-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-n-butyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

25 D-15. 3,4,6-trimetyyli-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 3,4-dihydro-3,4,6-trimetyyli-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

D-16. 6-etyyli-3-metyyli-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-3,4-dihydro-3-metyyli-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia.

30 D-17. 6-etyyli-5-(3-metoksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-3,4-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinonia.

35 D-18. 6-etyyli-5-(3-hydroksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-3,4-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinonia.

- Seuraten esimerkissä D-3 kuvattua menettelyä, mutta käyttäen 5-(4-metoksifenyyli)-3,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonin asemesta ekvivalenttista moolimäärää sopivaa 3-R₁-4-R₂-5-(metoksifenyyli)-2(1H)-pyridinonia, ajatellaan että voidaan saada esimerkkien D-19 - D-22 vastaavat 3-R₁-4-R₂-5-(hydroksifenyyli)-2(1H)-pyridinonit.
- D-19. 5-(4-hydroksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 5-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia.
- D-20. 6-etyyli-5-(3-hydroksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-5-(3-metoksifenyyli)-3-metyyli-2(1H)-pyridinonia.
- D-21. 6-etyyli-5-(3-hydroksifenyyli)-4-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 6-etyyli-5-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2(1H)-pyridinonia.
- D-22. 5-(4-hydroksifenyyli)-4,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 5-(4-metoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia.

- Seuraten esimerkissä D-4 kuvattua menettelyä, mutta käyttäen 1-(4-pyridinyyli)-2-propanonin asemesta ekvivalenttista moolimäärää vastaavaa 1-Q-2-alkanonia, ajatellaan, että voidaan saada esimerkkien D-23 - D-27 vastaavat 4-metyyli-5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonit.
- D-23. 4,6-dimetyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(3-pyridinyyli)-2-propanonia.
- D-24. 6-etyyli-4-metyyli-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-butanonia.
- D-25. 4,6-dimetyyli-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-2-propanonia.
- D-26. 5-(4-metoksifenyyli)-4,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(4-metoksifenyyli)-2-propanonia.
- D-27. 6-etyyli-5-(3-metoksifenyyli)-4-metyyli-2(1H)-pyridinoni, käyttäen 1-(3-metoksifenyyli)-2-butanonia.
- Kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli,

4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia, yhdisteiden tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen, kun Q on pyridinyylisubstituentti), hyödyllisyys sydänlääkeaineina osoitetaan niiden tehokkuudella farmakologisissa standarditestimenetelmissä, esimerkiksi kissan tai marsun eristettyjen eteisten ja nystylihasen supistumisvoiman merkittävän lisäyksen aiheuttamisessa ja/tai merkittävän lisäyksen aiheuttamisessa sydämen supistumisvoimassa nukutetussa koirassa vähäisin tai häviävän pienin muutoksin sydämen lyöntinopeudessa ja verenpaineessa. Yksityiskohtaisia selostuksia näistä testimenetelmistä on esitetty US-patentissa 4 072 746.

Testattaessa tällä menetelmällä, jossa käytetään kissan tai marsun eristettyjä eteisiä ja nystylihasia, havaittiin keksinnön kaavan I yhdisteiden tai niiden suolojen annoksissa 1 (ainoastaan kaavan I 3,4-dihydroyhdisteitä), 3, 10, 30 ja/tai 100 µg/ml aiheuttavan merkittäviä lisäyksiä, ts. suurempia kuin 25 % (kissa) tai 30 % (marsu) nystylihasvoimassa ja merkittäviä lisäyksiä, ts. suurempia kuin 25 % (kissa) tai 30 % (marsu) oikeassa eteisvoimassa, samalla kun ne aiheuttivat pienemmän prosenttilisäyksen (n. puolet tai vähemmän prosenttilisäyksestä oikeassa eteisvoimassa tai nystylihasvoimassa) oikeassa eteisnopeudessa. Marsun kudosten alemmista kontrolloktiivisista jännityksistä johtuen muutosprosentti sekä nopeus- että voimavastaiden kontrolliarvoista nousee lievästi, ts. 5 %. Siten, samalla kun kardiotoninen aktiivisuus on todettu nystylihasvoiman tai oikean eteisvoiman 26 %:n ja suuremmalla lisäyksellä kissatestissä, osoitetaan vastaava aktiivisuus marsutes- tissä nystylihasvoiman tai oikean eteisvoiman 31 %:n tai suuremmalla lisäyksellä. Esimerkiksi kuvaavia kissan nystylihas- ja oikean eteisvoima-lisäyksiä keksinnön 3,4-dihydro-yhdisteille ovat: 175 % ja 64 % väkevyydessä 100

,ug/ml, 129 % ja 53 % väkevyydessä 30 ,ug/ml ja 109 ja 51 % väkevyydessä 10 ,ug/ml esimerkin C-2 yhdisteelle. Muita kuvaavia marsun nystylihasvoiman ja oikeana eteisvoiman lisäyksiä keksinnön muille 3,4-dihydroyhdisteelle

5 ovat: 100 % ja 118 % väkevyydessä 100 ,ug/ml, 131 % ja 98 % väkevyydessä 30 ,ug/ml ja 100 % ja 65 % väkevyydessä 10 ,ug/ml esimerkin C-1 yhdisteelle; 157 % ja 161 % väkevyydessä 10 ,ug/ml, 127 % ja 73 % väkevyydessä 3

10 ,ug/ml ja 52 % ja 39 % väkevyydessä 1 ,ug/ml esimerkin C-4 yhdisteelle; 104 % ja 87 % väkevyydessä 10 ,ug/ml, ja 64 % ja 72 % väkevyydessä 3 ,ug/ml esimerkin C-6 yhdisteelle; ja 104 % ja 132 % väkevyydessä 10 ,ug/ml esimerkin C-8 yhdisteelle. Samalla tavalla, esimerkiksi, ovat kuvaavia marsun nystylihaksen ja oikean eteisvoiman lisäykset keksinnön 3,4-tyydyttämättömille yhdisteille:

15 119 % ja 108 % väkevyydessä 30 ,ug/ml, 155 % ja 103 % väkevyydessä 10 ,ug/ml ja 75 % ja 55 % väkevyydessä 3 ,ug/ml esimerkin D-1 yhdisteelle; 103 % ja 263 % väkevyydessä 100 ,ug/ml, 86 % ja 145 % väkevyydessä 30 ,ug/ml ja 73 ja 115 % väkevyydessä 10 ,ug/ml esimerkin D-4

20 yhdisteelle; ja 105 % ja 70 % väkevyydessä 10 ,ug/ml, ja 98 % ja 82 % väkevyydessä 3 ,ug/ml esimerkin D-3 yhdisteelle.

Testattuina menetelmällä, jossa käytetään nukutettua koiraa, havaittiin keksinnön 3,4-dihydro-yhdisteiden tai niiden suolojen annoksissa 0,10, 0,30, 1,0 ja/tai 3,0 mg/kg annettuina laskimonsisäisesti, aiheuttavan merkittäviä lisäyksiä, ts. 25 % tai suurempia sydämen supistumisvoimassa tai sydämen supistuvuudessa vähäisemmin muutoksin sydämen lyöntinopeudessa ja verenpaineessa. Esimerkiksi esimerkin C-4 yhdisteen havaittiin aiheuttavan vastaavat 51 %:n ja 87 %:n lisäykset supistumisvoimassa (cf) annoksissa 0,10 ja 0,30 mg/kg; ja esimerkin C-6 yhdisteen havaittiin aiheuttavan vastaavat cf-lisäykset 41 %, 77 % ja 107 % annoksilla 0,3, 1,0 ja 3,0

35 mg/kg.

Kliinisessä käytännössä tätä yhdistettä annetaan normaalisti suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti lukuisissa eri annosmuodoissa. Kiinteät sydänlääkeyhdistelmät suun kautta antamista varten käsittävät puristettuja tabletteja, pillereitä, jauheita ja rakeita. Tällaisissa kiinteissä yhdistelmissä ainakin yksi aktiivisista yhdisteistä sekoitetaan ainakin yhden inertin laimennusaineen kuten tärkkelyksen, kalsiumkarbonaatin, sakkaroosin tai laktoosin kanssa. Nämä yhdistelmät voivat sisältää myös lisääaineita muita kuin inerttejä laimennusaineita, esim. liukuaineista, kuten magnesiumstearaattia, talkkia jne.

Nestemäiset sydänlääkeyhdistelmät suun kautta antamista varten käsittävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä emulsioita, liuoksia, suspensioita, siirapeita ja eliksiirejä, jotka sisältävät inerttejä laimennusaineita, joita alalla tavallisesti käytetään, kuten vettä ja nestemäistä parafiinia. Inerttien laimennusaineiden ohella tällaiset yhdistelmät voivat sisältää myös apuaineita, kuten kostutus- ja suspendoimisaineita sekä makeuttimia, mausteaineita, hajusteita ja säilöntäaineita. Keksinnön mukaisesti yhdisteet suun kautta antamista varten käsittävät myös imeytyvästä aineksesta, kuten gelatiinista tehtyjä kapseleita, jotka sisältävät aktiivisen aineosan lisäämättä laimennusaineita tai apuaineita.

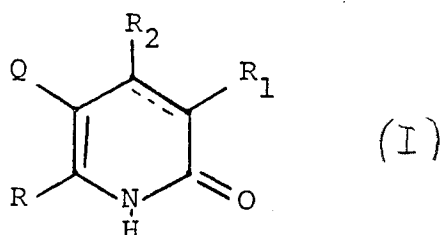
Valmisteet, jotka sisältävät keksinnön yhdisteitä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti antamista varten käsittävät steriilejä vesipitoisia, vesipitoisia orgaanisia ja orgaanisia liuoksia, suspensioita ja emulsioita. Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspendoimisväliaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasviöljyt kuten oliiviöljy ja injektoitavat orgaaniset esterit, kuten etyylioleaatti. Nämä yhdistelmät voivat sisältää myös apuaineita, kuten stabiloimis-, säilöntä-, kostutus-, emulgoimis- ja dispergoimisaineita.

Ne voidaan steriloida, esimerkiksi, suodattamalla bakteeria pidättävän suodattimen läpi, lisäämällä steriloimisaineita yhdistelmiin, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan valmistaa myös steriilien kiinteiden yhdistelmien muotoon, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen tai johonkin muuhun steriiliin injektoitavaan väliaineeseen välittömästi ennen käyttöä.

Aktiivisen aineosan prosenttiosuutta tässä sydänlääkeyhdistelmässä ja sen väkevyyttä, kun lisätään sydämen supistuvuutta, voidaan vaihdella niin, että saadaan sopiva annos. Jollekin nimenomaiselle potilaalle annettava annos vaihtelee riippuen lääkärin arvioinnista käyttäen arvosteluperusteina: antotietä, hoidon kestoajaa, potilaan kokoa ja tilaa, aktiivisen aineosan tehoa ja potilaan vastetta siihen. Aktiivisen aineosan tehokkaan annosmäärän voi siten ainoastaan lääkäri määrittää ottaen huomioon kaikki arvosteluperusteet ja käyttäen hyväksi parasta arviointia potilaan kannalta.

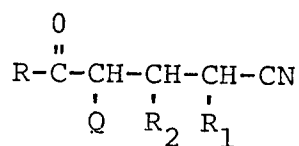
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I):



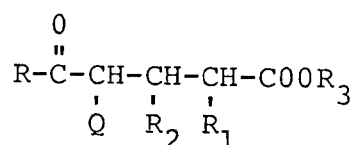
jossa pyridinoni-renkaan 3- ja 4-asemien välissä on joko yksinkertainen sidos, jolloin näissä asemissa on vety-atomeja (3,4-dihydro), tai kaksoissidos näiden asemien välissä, Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-metoksi-fenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai 4(tai 3)pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alemmaa alkyyli-substituenttia, R₁ ja R₂ on kumpikin vety tai metyyli, mutta tapauksessa, että pyridinoni-renkaan 3- ja 4-asemien välissä on kaksois-sidos, ainakin toinen R₁:stä ja R₂:sta on metyyli, ja R on alempi alkyyli, tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, kun Q on joku edellä määritellyistä pyridinyyli-radikaaleista, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butaaninitriili, jolla on kaava



reagoimaan vahvan hapon kanssa antamaan kaavan I 3,4-dihydro-yhdiste,

b) saatetaan alempi alkyyli-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)-butanoaatti, jolla on kaava



reagoimaan ammoniakin tai sen lähteen kanssa, jolloin R₃ on

alempi alkyyli, antamaan kaavan I 3,4-dihydro-yhdiste,

c) saatetaan α -R₁- β -R₂-akryyliamidi, jolla on kaava R₂-CH=C(R₁)-CONH₂, inertissä liuottimessa vahvan emäksen läsnäollessa reagoimaan antamaan kaavan I 3,4-dihydro-yhdiste, tai

d) kuumennetaan seosta, jossa on 1-Q-2-alkanonia, jolla on kaava Q-CH₂-C(=O)R, ja asetoasetamidia, polyfosforihapon kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava I, jossa on kaksoissidos 3- ja 4-asemien välissä ja jossa R₁ on vety ja R₂ on metyyli, ja jossa R, R₁, R₂ ja Q tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, paitsi että Q ei käsitä 4(tai 3)-hydroksifenyyliä ja R₁ ja R₂ ovat rajoitettuja kuten edellä prosessissa d mainittiin, ja, jos halutaan, kuumennetaan kaavan 3,4-dihydrotyyhdistettä, joka on saatu jonkun menetelmän a), b) tai c) mukaisesti, sopivassa inertissä liuottimessa rikin läsnäollessa antamaan vastaava yhdiste, jolla on kaava I, jossa on kaksoissidos 3- ja 4-asemien välissä, ja, jos halutaan, muutetaan saatu kaavan I, jossa Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, yhdiste vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, ja, jos halutaan, muutetaan saatu emäksinen yhdiste, jossa Q on joku edellä määritellyistä pyridinyyliradikaaleista, happoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että menetelmässä a) 2-R₁-3-R₂-4-Q-4(RCO)butaaninitriili valmistetaan saattamalla 1-Q-2-alkanoni, jolla on kaava Q-CH₂-C(=O)R, reagoimaan α -R₁- β -R₂-akryylnitriilin kanssa, jolla on kaava R₂-CH=C(R₁)CN, vahvan emäksen läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vahva emäs ensimmäisessä vaiheessa on alkalihydridi tai -metoksidi ja vahva happo toisessa vaiheessa on vahva mineraalihappo.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että menetelmässä b) alempi alkyyli-2- R_1 -3- R_2 -4-Q-4-(RCO)butanoaatti valmistetaan saattamalla 1-Q-2-alkanoni, jolla on kaava $Q-CH_2-C(=O)R$, reagoimaan alempi alkyyli- α - R_1 - β - R_2 -akrylaatin kanssa, jolla on kaava $R_2-CH=CH(R_1)COOR_3$.

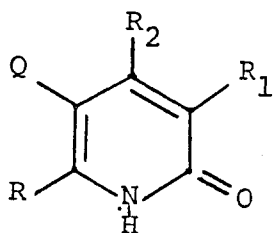
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_3 ensimmäisessä vaiheessa on metyyli tai etyyli ja ammoniumasetaattia käytetään ammoniakkin lähteenä toisessa vaiheessa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä c) käytetään dioksaania ja kalium- tai natrium-tert-butoksidia.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio menetelmässä d) saatetaan tapahtumaan käyttäen metaanisulfonihappoa polyfosforihapon lisäksi.

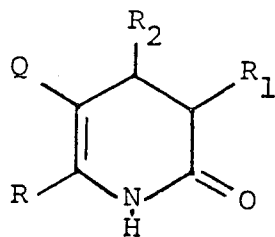
8. Jonkun edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inertti liuotin, jota käytetään 3,4-dihydro-yhdisteen muuttamisessa kaavan I, jossa on kaksoissidos 3- ja 4-asemien välissä, yhdisteeksi, on difenyylin ja difenyyli-eetterin eutektinen seos.

9. Menetelmä 3- R -4- R_2 -5-Q-6- R -2(LH)-pyridionin valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa R_1 ja R_2 on kumpikin vety tai metyyli, R on alempi alkyyli ja Q on 4(tai 3)-hydroksifenyyli, 4(tai 3)-metoksifenyyli, 4(tai 3)-pyridinyyli tai (tai 3)-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia, t u n n e t t u siitä, että 3,4-dihydro-3- R_1 -4-

R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonia, jolla on kaava:

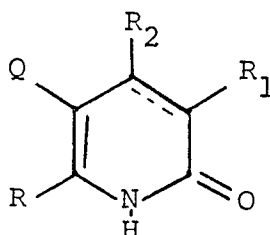


kuumennetaan sopivassa inertissä liuottimessa rikin
läsnäollessa, jossa kaavassa R_1 , R_2 , R ja Q tarkoittavat
samaa kuin edellä, paitsi että Q ei käsitä 4(tai 3)-
hydroksifenyyliä, ja, jos halutaan, muutetaan tämä 3- R_1 -4-
 R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinoni, jossa Q on 4(tai 3)-metoksi-
fenyyli, vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Q on 4(tai 3)-
hydroksifenyyli.

10. Yhdiste, jolla on kaava I (tässä), jossa
pyridiinirenkaan 3- ja 4-asemien välissä on joko yksin-
kertainen sidos, jolloin näissä asemissa on vetyatomeja
(3,4-dihydro), tai näiden asemien välissä on kaksoissi-
dos, Q on 4(tai 3)-metoksifenyyli, R_1 ja R_2 on kumpikin
vety tai metyyli, mutta tapauksessa, että pyridinoni-
renkaan 3- ja 4-asemien välissä on kaksoissidos, ainakin
toinen R_1 :stä ja R_2 :sta on metyyli ja R on alempi alkyyli.

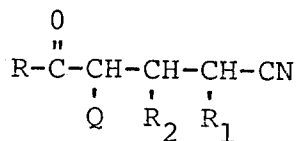
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I):



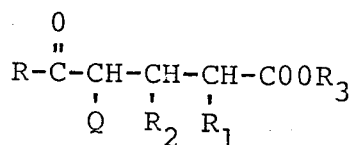
där mellan 3- och 4-positionerna av pyridinonringen är antingen en enkel bindning med väteatomer vid dessa positioner (3,4-dihydro) eller en dubbelbindning mellan dessa positioner, Q är 4(eller 3)-hydroxifenyl, 4(eller 3)-metoxifenyl, 4(eller 3)-pyridinyl eller 4(eller 3)-pyridinyl som har en eller två lägre alkylsubstituenten, R₁ och R₂ är båda väte eller metyl, men i fallet, att mellan 3- och 4-positionerna av pyridinonringen är en dubbelbindning är minst en av R₁ och R₂ metyl och R är lägre alkyl, eller ett syraadditionssalt därav, då Q är en av pyridinylradikalerna som ovan definierats, k ä n n e c k n a t därav, att

a) en 2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butannitril med formeln



reageras med en stark syra för att framställa en 3,4-dihydroförening med formeln I,

b) en lägre alkyl-2-R₁-3-R₂-4-Q-4-(RCO)butanoat med formeln



reageras med ammoniak eller en källa därav, där R₃ är

lägre alkyl, för att framställa en 3,4-dihydro-förening med formeln I,

c) en α -R₁- β -R₂-akrylamid med formeln R₂-CH=C(R₁)-CONH₂ reageras i ett inert lösningsmedel i närvaro av en stark bas för att producera en 3,4-dihydro-förening med formeln I, eller

d) en blandning av 1-Q-2-alkanon med formeln Q-CH₂-C(=O)R och aceto-acetamid hettas med polyfosforsyra för att framställa en förening med formeln I som har en dubbelbindning mellan 3- och 4-positionerna, där R₁ är väte och R₂ är metyl och där R, R₁, R₂ och Q har den i patentkravet 1 definierade betydelsen, fränsett, att Q inte omfattar 4(eller 3)-hydroxifenyl och R₁ och R₂ är begränsade såsom nämnts i förfarandet d (ovan);
och, om så önskas, en 3,4-dihydro-förening med formeln I som erhållits enligt något av förfarandena a), b) eller c) hettas i ett lämpligt inert lösningsmedel i närvaro av svavel för att framställa en motsvarande förening med formeln I som har en dubbelbindning mellan 3- och 4-positionerna,
och, om så önskas, en erhållen förening med formeln I, där Q är 4(eller 3)-metoxifenyl, omvandlas till motsvarande förening, där Q är 4(eller 3)-hydroxifenyl,
och, om så önskas, en erhållen basisk förening, där Q är en av de ovan definierade pyridinylradikalerna, omvandlas till ett syraadditionssalt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att i förfarandet a) 2-R₁-3-R₂-4-Q-4(RCO)butannitrilen framställs genom att reagera en 1-Q-2-alkanon med formeln Q-CH₂-C(=O)R med en α -R₁- β -R₂-akrylnitril med formeln R₂-CH=C(R₁)CN i närvaro av en stark bas.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den starka basen i det första steget är en alkalihydrid eller -metoxid och den starka

syran i det andra steget är en stark mineralsyra.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att i förfarandet b) det lägre
alkyl-2- R_1 -3- R_2 -4-Q-4-(RCO)butanoatet framställs genom
att reagera en 1-Q-2-alkanon med formeln $Q-CH_2-C(=O)R$
med ett lägre alkyl- α - R_1 - β - R_2 -akrylat med formeln
 $R_2-CH=CH(R_1)COOR_3$.

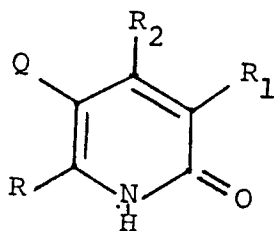
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_3 i det första steget är
metyl eller etyl och ammoniumacetat används som källa
av ammoniak i det andra steget.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att i processen c) används dioxan
och kalium- eller natrium-tertiär-butoxid.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen i förfarandet d)
genomförs användande metansulfonsyra förutom polyfosfor-
syra.

8. Förfarande enligt något av de föregående
patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att det
inerta lösningsmedlet som används i konversionen av
3,4-dihydroföreningen till föreningen med formeln I som
har en dubbelbindning mellan 3- och 4-positionerna, är
en eutektisk blandning av difenyl och difenyleter.

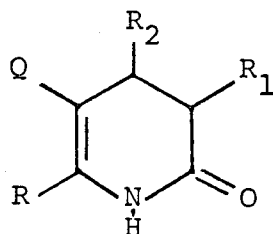
9. Förfarande för framställning av en 3- R_1 -4- R_2 -5-
Q-6-R-2(1H)-pyridinon med formeln



där R_1 och R_2 båda är väte eller metyl, R är lägre
alkyl och Q är 4(eller 3)-hydroxifenyl, 4(eller 3)-
metoxifenyl, 4(eller 3)-pyridinyl eller 4(eller 3)-

pyridinyl som har en eller två lägre alkyl-substituenten,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att 3,4-dihydro-3- R_1 -4- R_2 -
 5-Q-R-2(1H)-pyridinon som har formeln

5



10

hettas i ett inert lösningsmedel i närvaro av svavel,
 där R_1 , R_2 , R och Q har den ovan definierade betydelsen
 frånsett, att Q inte omfattar 4(eller 3)-hydroxifenyl,
 och, om så önskas, 3- R_1 -4- R_2 -5-Q-6-R-2(1H)-pyridinonen,
 därdär Q är 4(eller 3)-metoxifenyl, omvandlas till
 motsvarande förening, där Q är 4(eller 3)-hydroxifenyl.

15

10. Förening med formeln I (häri), där mellan 3-
 och 4-positionerna av pyridinonringen är en enkel
 bindning med väteatomer vid dessa positioner (3,4-dihydro)
 eller en dubbelbindning mellan dessa positioner, Q är
 4(eller 3)-metoxifenyl, R_1 och R_2 är båda väte eller
 metyl, men i fallet att mellan 3- och 4-positionerna av
 pyridinonringen är en dubbelbindning, är minst en av
 R_1 och R_2 metyl och R är lägre alkyl.

20

25

30