

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 790841 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 790841

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.03.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.03.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.09.1979**

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

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

13.03.1978 US 885,628

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hardtmann, Goetz Eduard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

4-hydroksi-naftpyridiini-2(1H)-oni-3- karboksyyllisiä happoja ja estereitä.

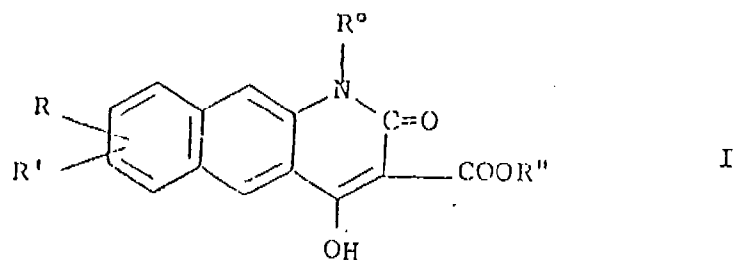
4-hydroxi-naftpyridin-2(1H)-on-3- karboxyliska syror och estrar.

Sandoz AG., Basel, Sveitsi.

4-hydroksi-naft^{9/}pyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoja ja -estereitä
- 4-hydroxi-naftpyridin-2(1H)-on-3-karbonsyror och -estrar

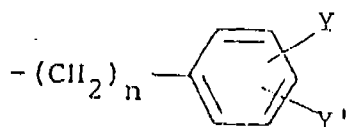
Keksinnön kohteena on kemiallisia yhdisteitä, jotka ovat 4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoja ja -estereitä, niiden valmistus ja niiden käyttö farmakologisina aineina, erityisesti antiallergisina aineina, ja välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia niiden valmistuksessa.

Tämän keksinnön yhdisteet käsittävät vapaita happomuotoja, joita edustaa seuraava rakennekaava I:



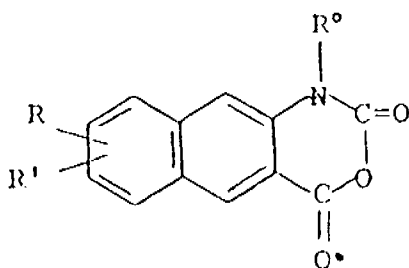
jossa R^O on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, 3-6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, alkynyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia,

sykloalkyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, sykloalkyylialkyyli, jossa sykloalkyyli sisältää 3-6 hiiliatomia ja alkyyliosa 1 tai 2 hiiliatomia, tai



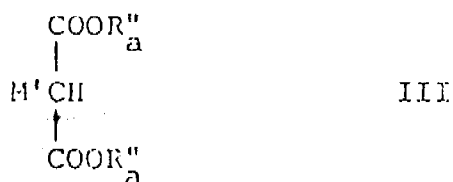
R" on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, n on 0 tai 1, Y ja Y' ovat itsenäisesti vety, halo, jonka atomipaino on väliltä 18-80, ts. fluori, kloori tai bromi, alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli, ja R ja R' ovat itsenäisesti vety, halo, jonka atomipaino on väliltä 18-80, ts. fluori, kloori tai bromi, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, sillä ehdolla, että tyydyttämättömyys jokaisessa alkenyyli- tai alkynyyli- on muulla kuin alfa-hiiliatomilla; ja niiden mono- ja di-suolamuodot, joissa suolan muodostava kationi on farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi.

Keksinnön yhdisteitä, joissa R" on alkyyli, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava II:



II

jossa R, R^o ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III:



jossa R''_a on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja M' on alkali-metalli.

Yhdisteiden I, joissa R'' on alkyyli (R''_a) kuten edellä esitettiin, valmistus tapahtuu edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliasetamidissa, ja lämpötilassa väliltä 0°C - 150°C , edullisesti välillä 60°C - 130°C , mitä seuraa, jos on tarpeen tai niin halutaan, neutraali tai hapan hydrolyysi halutun yhdisteen I saamiseksi jostakin sen aluksi valmistetusta 4-alkalimetallisuolasta.

Kaavan III yhdisteitä voidaan valmistaa vastaavista di-alkyyylimalonaateista (jotka ovat tunnetun tyyppisiä yhdisteitä), saattamalla reagoimaan vahvan alkaliemäksen, esim. natriumhydridin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliasetamidissa.

Keksinnön yhdisteitä, joissa R'' on alkyyli ja joissa hapan 4-hydroksi-ryhmä neutraloidaan antamaan tällaisia yhdisteitä monosuolan muodossa, valmistetaan myös ja edullisesti kaavan I, jossa R'' on alkyyli, yhdisteen vapaasta happomuodosta alalla hyvin tunnetuin menetelmin, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten laimealla natriumhydroksidilla veden kanssa sekoittuvassa liuottimessa.

Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R'' on vety, (ja muuten vapaan hapon muodossa), voidaan valmistaa saattamalla vastaava yhdiste I, jossa R'' on erittäin epävakaa alkyyliryhmä, edullisesti t-butyylillä, vapaan hapon tai 4-monosuolan muodossa, edullisesti vapaan hapon muodossa, alhaisessa lämpötilassa mutta muuten tavalliseen hapolla katalysoituun hajoitukseen. Tällaisessa reaktiossa lämpötila-olosuhteet säädetään, esim. -20°C :sta 60°C :seen, edullisesti -10°C :sta 35°C :seen, yhdisteiden I dekarboksyloitumisen välttämiseksi. Tällaisia happohajoituksia varten voidaan käyttää tunnettuja tavallisia happotyyppisiä. Edustavia tällaisia happoja

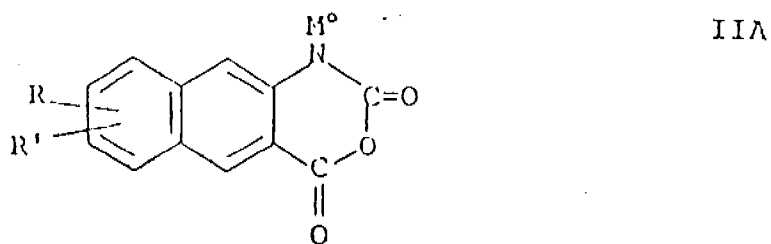
ovat rikkihappo, kloorivetyhappo ja perkloorihappo, edullisesti jälkimmäinen. Hajottaminen suoritetaan edullisesti tavanomaisissa liuotinsysteemeissä tällaisia hajoituksia varten, kuten veteen sekoittuvassa ei-hydroksyyllipitoisessa orgaanisessa liuotteessa, kuten asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa jne., edullisesti asetonitriilissä, jolloin tällainen liuotinsysteemi edullisesti sisältää vain pieniä määriä vettä.

Kaavan I yhdisteitä di-suolan muodossa voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I yhdistettä, jossa R" on alkyyli, esim. etyyli, saippuoivalla emäksellä, esim. natriumhydroksidilla, vesipitoisessa väliaineessa, esim. vedessä tai vesipitoisessa etanolissa, kohtuullisissa lämpötiloissa väliltä 40°C - 150°C , edullisesti välillä 80°C - 120°C , mitä seuraa talteenotto tavanomaiseen tapaan, jossa vältetään happamaksi tekemistä, joka voi johtaa ei-toivottuun dekarboksyloitumiseen. Kun lähtöyhdiste I on vapaan hapon muodossa, on ilmeistä, että käytetään vähintään 2 moolia emästä ja yleensä käytetään edullisesti 2 tai useampia mooleja. Siten on ilmeistä, että tämä reaktio vaikuttaa myös 4-asemassa olevaan substituenttiin ja tuo emäksen kationin 4-asemaan, kun lähtöyhdiste on vapaan hapon muodossa, tai tuottaa muita yhdisteitä I di-suolan muodossa, jossa kaksi suolaa muodostavaa kationia voivat olla samat tai erilaiset, kun lähtöyhdiste itse on 4-monosuolan muodossa, riippuen laajalti tunnetuista tekijöistä, kuten käytetystä emäksestä ja sen määrästä. Suurta valikoimaa emäksiä voidaan käyttää, kuten käy ilmi, kuten alkalimetallihydroksidia, maa-alkalimetallihydroksideja sekä ammonium- ja tetra-alkyyliammoniumhydroksideja. Edullisesti emäs kuitenkin on alkalimetallihydroksidi ja lähtöyhdiste vapaan hapon muodossa, niin että kaksi kationia di-suolan muodossa olevassa tuotteessa ovat sama alkalimetalli, edullisesti natrium tai kalium.

Kaavan I yhdisteitä vapaan hapon muodossa voidaan käsitellä myös 1 moolilla pääasiallisesti mitä tahansa haluttua emästä, edullisesti alkalimetallihydroksidilla, kuten natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla, sopivassa liuotteessa, kuten vedessä tai vesipitoisessa etanolissa, ja laajalla lämpötila-alueella ainakin n. 150°C :seen asti, edullisesti välillä 0°C - 60°C , keksinnön yhdisteiden saamiseksi mono-suolan muodossa, joissa

johtuen tautomeriasta rinnakkaisten happamien (4-hydroksi- ja 3-karboksyyli-)toimintojen välillä, suolan muodostava kationi on ionisesti osallisena sekä 3- että 4-aseman toimintojen kanssa tunnetulla tavalla muodostaen pääasiallisesti 6-jäsenisen lisärenkaan kationin kanssa.

Kaavan II, jossa R^O , R ja R' ovat vety, yhdiste on tunnettu ja muita yhdisteitä, joissa R^O on vety, voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin tunnetusta aineesta. Kaavan II yhdisteet, joissa R^O on muu kuin vety, eivät ole tunnettuja ja niiden on arvioitu olevan arvokkaita uusia välituotteita. Tällaisia kaavan II yhdisteitä, joissa R^O on muu kuin vety, voidaan valmistaa yhdisteistä, joissa R^O on vety, tai niiden metallo-johdannaisesta, esim. yhdisteestä, jolla on kaava IIA:



jossa R ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä ja M^O on vety tai yksivalenssinen metalli kuten natrium tai kalium, saattamalla yhdiste IIA reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV:



jossa R_n^O on sama kuin R^O sen jälkeen kun vety on siitä poistettu, ja X on halo, jonka atomipaino on väliltä 35-129, edullisesti bromi. Yhdisteiden II, joissa R^O on muu kuin vety, valmistus yhdisteistä IIA ja IV voidaan toteuttaa tunnetuin menetelmin lämpötiloissa väliltä 0°C - 100°C , edullisesti välillä 20°C - 50°C . Reaktio saatetaan tapahtumaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka voi olla tavanomaista tyyppiä, esim. dimetyyliasetamidi. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan yhdisteellä IIA, jossa M^O on alkalimetalli, ja tällaisia yhdisteitä valmistetaan tavalliseen tapaan saattamalla yhdiste, jossa M^O on vety, reagoimaan vahvan emäksen kuten alkalimetallihydridin, esim. natriumhydridin kanssa. Jos käytetään yhdistettä IIA, jossa M^O

on vety, saatetaan reaktio tapahtumaan vahvan emäksen, esim. alkalimetallialkoksidin tai -hydroksidin läsnäollessa.

Kaavan I yhdisteet, (esterin, vapaan hapon tai mono- tai di-suolan muodossa) ovat käyttökelpoisia, koska niillä on dinatriumkromoglykaatin (DSCG:n) kaltainen vaikutus, erityisesti histamiinin vapautumista estävä vaikutus, ja ovat sentähden käyttökelpoisia hoidettaessa allergisia tiloja, kuten allergista astmaa, kuten on osoitettu passiivisessa ihonherkistämistestissä rotilla. Naaraspuolisia rottia (180-200 g) herkistetään antamalla ihonalaisesti 1 mg muna-albumiinia (Merck Nr. 967) ja 200 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$ 1 ml:ssa fysiologista suolaliuosta ja 0,5 ml Haemophilus pertussis-rokotetta (Schweizerisches Serum und Imfinstitut, Bern; no. 115 325; 4×10^{10} organismi/ml) vatsaontelon sisäisesti. 14 päivää myöhemmin eläimistä puristetaan veri, veri lingotaan, kootaan seerumi ja pakastetaan. Näin saatu seerumi (vastaseerumi) injektoidaan ihonsisäisesti (0,1 ml 1:200-laimennettua seerumia injektiokohdaksi kohti) neljässä kohdassa käsittelemättömien, haarasrottien selissä. 24 tuntia myöhemmin jokaiselle rotalle annetaan 0,1-5,6 mg/kg laskimonsisäisesti tai 0,1-100 mg/kg suun kautta testiyhdistettä, ja joko välittömästi tai 5-30 minuutin kuluttua antamisen tapahtuessa laskimon sisäisesti, tai 15-60 minuutin kuluttua antamisen tapahtuessa suun kautta, jälkeensä muna-albumiinia (5 mg/ml laskimonsisäisesti), liuotettuna fysiologiseen suolaliuokseen, joka sisältää 0,25 % Evans Blue-väriainetta (Merck Nr. 3169). Muna-albumiini tuo esiin ihon herkistymisreaktion, jonka voimakkuus on verrannollinen laajuuteen, jolla Evans Blue-väriaine leviää kudokseen, joka ympäröi jokaista neljää herkistyskohtaa. 30 minuuttia muna-albumiinin antamisen jälkeen rotat lopetetaan eetterillä, jokaisen rotan selkänahan alapuoli paljastetaan ja mitataan sinisen väriaineen alueen, joka ympäröi jokaista neljää herkistyskohtaa, läpimitta. Testiyhdisteen jokainen annos tutkitaan 4-6 rotalla ja keskimääräistä läpimittaa verrataan keskimääräiseen arvoon, joka on saatu neljällä liuottimella käsitellyllä vertailurotalla. Esto-prosentti otetaan prosenttina keskiläpimitasta testieläimissä suhteessa keskiläpimitaan vertailueläimissä.

DSCG:n kaltainen aktiivisuus, erityisesti histamiinin vapautumisen estovaikutus, voidaan vahvistaa estämällä histamiinin vapautuminen rotilla vatsakalvon syöttösolutestissä, alunperin,

kuten Kusner et al. on esittänyt J.Pharmacol. Exp. Therap. 184, 41-46 (1973), seuraavalla muunnoksella: syöttösolujen sedimentoimisen jälkeen linkoamalla 350 x g:ssä ja 4°C:ssa sakat kootaan 1 ml:aan Hank'in tasapainoitettua suolaliuosta (HBSS) (pusku-roitu pH 6,9:ään) ja yhdistetään. Saatu suspensio lingotaan, pestään uudelleen HBSS:lla ja sedimentoidaan. Tällä tavalla puhdistetut syöttösolut valmistetaan 2 ml:n suspensioiksi HBSS:ssa. Näihin lisätään joko 2 ml HBSS spontaanin histamiinin vapautumisen määrittämiseksi tai 2 ml HBSS ja 2,24 µg yhdistettä 48/80 (N-metyylihomooanisyyliamiiniformaldehydi-kondensaatti; histamiinia vapauttava aine, jota toimittaa Burroughs Wellcome and Co. Inc., Tuckahoe, N.Y. USA), 48/80:lla aiheutetun histamiinin vapautumisen määrittämiseksi, tai 2 ml HBSS sekä 2,24 µg 48/80 ja 18-180 µg/ml testiyhdistettä 48/80:lla aiheutetun histamiinin vapautumisen määrittämiseksi testiyhdisteen läsnäollessa.

48/80:lla aiheutetun histamiinin vapautuminen miinus/~~spontaanin~~ histamiinin vapautuminen otetaan 100 %:ksi histamiinin vapautumista. 48/80:lla aiheutettua histamiinin vapautumista testiyhdisteen läsnäollessa miinus/~~spontaanin~~ histamiinin vapautumista verrataan sitten 100 %:n arvoon testiyhdisteen esto-prosentin määrittämiseksi. (Histamiinin määrittäminen suoritetaan tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi kuten on kuvattu edellä mainitussa Kusner'in et al. kirjoituksessa, tai Kusner'in ja Herzig'in kirjoituksessa, Advances in Automated Analysis, 429 (1971)).

Edellä mainittua käyttöä varten annettu annos tietenkin vaihtelee riippuen käytetystä yhdisteestä, antotavasta ja halutusta hoidosta päivittäisellä n. 0,3-100 mg/kg:n eläimen kehon painoa annoksella, joka sopivasti annetaan jaettuina annoksina 2-4 kertaa päivässä, tai hidastetussa vapautumismuodossa. Suurempia nisäkkäitä varten päivittäinen kokonaisannos on väliltä n. 20-400 mg yhdistettä sekoitettuna jähmeään tai nestemäisen farmaseuttisen tyyppiltään tavanomaisen kantimen kanssa, ja jaetut annosmuodot käsittävät 5-200 mg yhdistettä sekoitettuna jähmeään tai nestemäisen farmaseuttisen kantimen kanssa. Kuten alaan perehtyneille on selvää, allergisten tilojen hoito keksinnön mukaisesti perustuu histamiinin vapautumisen estovaikutukseen ja on sentähden pääasiallisesti oireellinen. Kyky käyttää tällaisia yhdisteitä

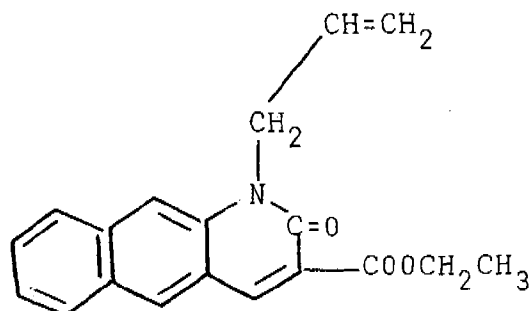
tällaisten allergisten tilojen ehkäisevään hoitoon (kuten käy ilmi DSCG:n kaltaisesta vaikutuksesta) on toivottava ominaisuus. Kuitenkin hyvä aktiivisuus suun kautta annettaessa verrattuna DSCG:hen on lisäerikoisuus.

Farmaseuttiset yhdistelmät, jotka keksintö tarjoaa ja jotka ovat käyttökelpoisia allergisten tilojen, jotka johtuvat histamiinin vapautumisesta, hoitoon sisältävät kaavan I yhdisteen (vapaa hapon tai suolan muodossa) vaikuttavana aineosana sekä yhden tai useampia tavanomaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantimia ja sellaisia muita tavanomaisia apuaineita, joita halutaan tai jotka ovat tarpeen. Tällaiset yhdistelmät voivat olla tavanomaisissa suun kautta annettavissa muodoissa, kuten tabletteina, kapsелеina, rakeina, dispergoituvina, jauheina, eliksiireinä, siirappeina, suspensioina jne. tai tavanomaisissa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavissa muodoissa, kuten injektointivälineinä steriilinä liuoksena, suspensiona jne., esim. steriilinä injektointivälineenä vesisuspensiona. Tällaisia yhdistelmiä, niiden käyttökelpoiset yksikköannosmuodot mukaanluettuina, voidaan valmistaa millä tahansa tunnetulla alan menetelmällä farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä voidaan antaa myös sisäänhengityshoitomenetelmin yhdistelmissä, joita tavallisesti valmistetaan ja sovitetaan tällaisia käyttötapoja varten. Yleensä keksinnön yhdistelmät, jotka on sovitettu käytettäväksi joko suun kautta, sisäänhengitettäessä tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, sisältävät 1-90 % kokonaispainosta vaikuttavaa aineosaa yhdessä kantimen kanssa, vielä tavallisemmin 3 % - 70 %. Edullisia yksikköannosmuotoja ovat pääasiallisesti jähmeät muodot, jotka on sovitettu annettaviksi suun kautta, esim. tabletit tai kapselit.

Eräs edustava valmistemuoto annettavaksi 2-4 kertaa päivässä allergisen ^{ast}man ehkäisevään hoitoon on kapseli, joka on valmistettu standardimenetelmin sisältämään:

<u>Aineosat</u>	<u>Paino (mg)</u>
1-allyyli-4-hydroksi-naf-pyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappo-etyyliesteri	40
kaoliini	210

Seuraavat esimerkit annetaan pelkästään valaisemistarkoituksessa.

Esimerkki 11-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappo-
etyyliesteriVaihe A: 1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiinin valmistus:

Suspensiota, jossa on 21 g 3-amino-2-naftoehappoa 125 ml:ssa etyyliklooriformiaattia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 24 tuntia, jäähdytetään ja suodatetaan antamaan sakka, joka pestään kahdesti etanolilla ja kerran eetterillä antamaan 1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiini; sp. $>300^{\circ}\text{C}$.

Vaihe B: 1-allyyli-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiinin valmistus

Suspensioon, jossa on 13,1 g 1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiinia 200 ml:ssa dimetyyliasetamidia, lisätään annoksittain 3,0 g pentaania, joka on pesty 50-%:sella natriumhydridillä, minkä jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Saatuun seokseen lisätään 8,0 g allyylibromidia, minkä jälkeen sekoitetaan huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Liuotin erotetaan tyhjöissä, lisätään vettä öljymäisen jähmeän aineen saamiseksi, joka uutetaan etyyliasetattiin, kuivataan, käsitellään hiilellä ja haihdutetaan tyhjöissä antamaan öljymäinen jäännös, joka liuotetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridi vaihdetaan eetteriin antamaan 1-allyyli-1,3-dioksonaft(4,5-b)oksatsiini; sp. $170-173^{\circ}\text{C}$.

Vaihe C: 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-
3-karbonihappoetyyliesterin valmistamistus

Liuokseen, jossa on 1,9 g dietyylimalonaattia 50 ml:ssa dimetyyliasetamidia, lisätään annoksittain 600 mg pentaania, joka on pesty 50-%:sella natriumhydridillä, minkä jälkeen sekoitetaan

huoneen lämpötilassa 25°C:ssa ja sitten lyhyesti 120°C:ssa. Saatuun liuokseen lisätään 3,0 g 1-allyyli-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiinia 40 ml:ssa dimetyyliasetamidia, minkä jälkeen sekoitetaan 120°C:ssa 3 tuntia. Dimetyyliasetamidi poistetaan tyhjössä, lisätään vettä ja seos pestään metyleenikloridilla, minkä jälkeen tehdään happamaksi 2N kloorivetyhapolla. Seosta uutetaan sitten metyleenikloridilla ja orgaaninen uute kuivataan ja haihduutetaan tyhjössä jähmeäksi aineeksi, joka kiteytetään uudelleen metyleenikloridista lisäten eetteriä antamaan 1-allyyli-4-hydroksinaftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri; sp. 149-152°C.

Esimerkki 2

Seuraten esimerkin 1 vaiheen B menettelyä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

- 1-metyyli-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiini,
- 1-(p-fluoribentsyyli)-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiini,
- 1-fenyyli-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiini tai
- 1-syklopropyylimetyyli-1,3-diokso-naft(4,5-b)oksatsiini.

Esimerkki 3

Seuraten esimerkin 1 vaiheen C menettelyä valmistetaan seuraavat yhdisteet:

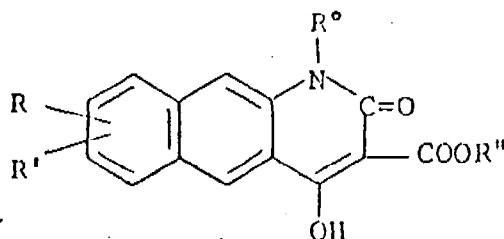
- 1-metyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri,
- 1-(p-fluoribentsyyli)-4-hydroksi-3-nitro-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri,
- 1-fenyyli-4-hydroksi-3-nitro-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri,
- 1-syklopropyylimetyyli-4-hydroksi-3-nitro-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri,
- 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappo-t-butyliesteri.

Esimerkki 4

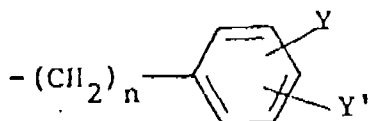
Liuosta, jossa on 2,2 g 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin 2(1H)-oni-3-karbonihappo-t-butyliesteriä 25 ml:ssa asetonitriliä, käsitellään 0,75 ml:lla 60-%:sta vesipitoista perkloorihappoa 0°C:ssa. Saatu sakka suodatetaan erilleen ja jäädytetään esterin kanssa antamaan 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappo.

Patenttivaatimukset.

1. Yhdiste, jolla on kaava:



jossa R^o on vety, alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, 3-6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, alkynyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, sykloalkyylialkyyli, jossa sykloalkyyli sisältää 3-6 hiiliatomia ja alkyyli-osa 1-2 hiiliatomia, tai



R'' on vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, n on 0 tai 1,

Y ja Y' ovat itsenäisesti vety, fluori, kloori, bromi, alkyyli, jossa on 1-3 hiiliatomia, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksi, tai trifluorimetyyli, ja R ja R' ovat itsenäisesti vety, fluori, kloori, bromi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, sillä ehdolla, että tyydyttämättömyys jokaisessa alkenyyli- tai alkynyyli- on muulla kuin alfa-hiiliatomilla;

tai sen mono- tai di-suolamuoto, jossa suolan muodostava kationi on farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi.

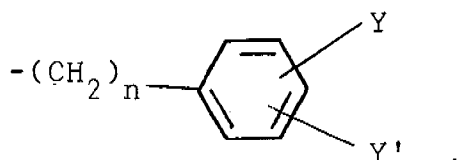
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R ja R' ovat vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^o on alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^O on alkenyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^O on allyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^O on



7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että n on 1.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on vapaan hapon muodossa.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R'' on alkyyli.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-metyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappoetyyliesteri.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R'' on vety.

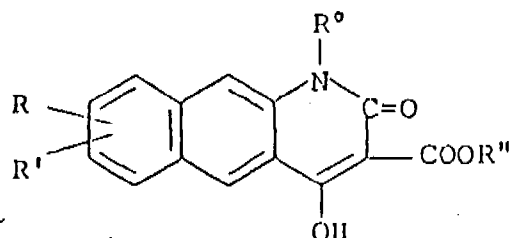
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 1-allyyli-4-hydroksi-naftpyridin-2(1H)-oni-3-karbonihappo.

14. Menetelmä allergisten tilojen, jotka johtuvat histamiinin vapautumisesta, hoitoon, t u n n e t t u siitä, että annetaan tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle allergian hoitoon vaikuttava määrä patenttivaatimuksen 1 yhdistettä.

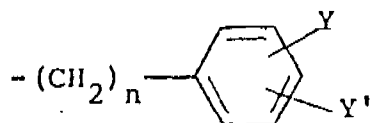
15. Farmaseuttinen yhdistelmä, t u n n e t t u siitä, että se sisältää inertin farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen ja allergiseen hoitoon vaikuttavan määrän patenttivaatimuksen 1 yhdistettä.

Patentkrav.

1. Förening som har formeln:



där R° är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, alkenyl med 3-6 kolatomer, alkynyl med 3-6 kolatomer, cykloalkyl med 3-6 kolatomer, cykloalkylalkyl, i vilken cykloalkylen har 3-6 kolatomer och alkyl-delen 1-2 kolatomer, eller



R'' är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer,

n är 0 eller 1,

Y och Y' är självständigt väte, fluor, klor, brom, alkyl med 1-3 kolatomer, alkoxi med 1-3 kolatomer eller trifluormetyl, och

R och R' är självständigt väte, fluor, klor, brom, alkyl med 1-4 kolatomer eller alkoxi som innehåller 1-4 kolatomer, med det förbehållet, att omättningen i varje alkenyl och alkynyl är på en annan än alfa-kolatomen;

eller en mono- eller di-salt form därav, i vilken den saltbildande katjonen är en farmaceutiskt godtagbar katjon.

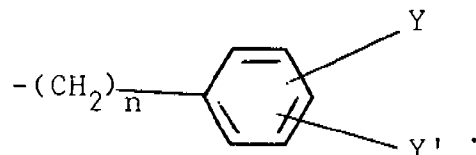
2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R och R' är väte.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R° är alkyl.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^O är alkenyl.

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^O är allyl.

6. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^O är



7. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att n är 1.

8. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av fri syra.

9. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R'' är alkyl.

10. Förening enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1-allyl-4-hydroxi-naftpyridin-2(1H)-on-3-karbonsyraetyleter.

11. Förening enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1-metyl-4-hydroxi-naftpyridin-2(1H)-on-3-karbonsyraetyleter.

12. Förening enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att R'' är väte.

13. Förening enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 1-allyl-4-hydroxi-naftpyridin-2(1H)-on-3-karbonsyra.

14. Förfarande för behandling av allergiska konditioner som förorsakats av frigöring av histamin, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett däggdjur med behov av sådan behandling inges en allergi behandlande effektiv mängd av en förening enligt patentkravet 1.

15. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en inert farmaceutiskt godtagbar bärare och en allergi behandlande effektiv mängd av en förening enligt patentkravet 1.