

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 910554 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910554

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D213/69  
C07D401/06  
C07D401/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.08.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.02.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 05.02.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 04.08.1989 PCT/EP1989/000927  
Internationell ansökan - International  
application

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

06.08.1988 DE 3826846

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Gödecke Aktiengesellschaft**, Salzufer 16, D-1000 Berlin 10, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Aranda, Julian**, Vörstetten, SAKSA, (DE)  
2 • **Dartenstein, Johannes**, Germany, SAKSA, (DE)  
3 • **Reck, Reinhard**, Germany, SAKSA, (DE)  
4 • **Schächtele, Christoph**, Germany, SAKSA, (DE)  
5 • **Rudolph, Claus**, Germany, SAKSA, (DE)  
6 • **Osswald, Hartmut**, Germany, SAKSA, (DE)  
7 • **Weinheimer, Günter**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Alkoxi-4(1H)-pyridonijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia**

**Alkoxi-4(1H)-pyridonderivat, förfarande för deras framställning och de ssa innehållande farmaceutiska sammansättningar**

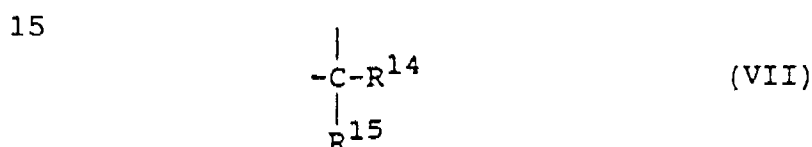




jossa  $R^{11}$  ja  $R^{12}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja, alkyyliradikaaleja, jotka sisältävät jopa 3 hiiliatomia, tai fenyyli- tai fenyylialkyyliradikaaleja, joissa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, X on happiatomi, yleisen kaavan VI mukainen aminoryhmä

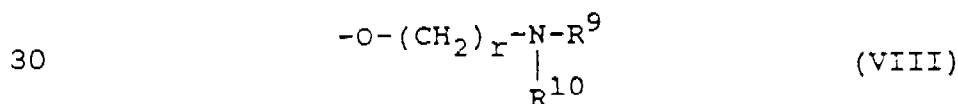


jossa  $R^{13}$  on vetyatomi tai fenyyli, fenyylialkyyli tai difenyylialkyyli, jossa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, ja jossa fenyyliarenkaassa jopa 3 CH-ryhmää voi olla substituoitu tyypellä, tai yleisen kaavan VII mukainen radikaali



jossa  $R^{14}$  on vetyatomi tai fenyyliadikaali, joka on joko substituoinaton tai substituoitu halogeenilla, hydroksyyllillä, alkyylillä, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, alkoksilla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, dialkyyliamiinolla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, tai bentsyylioksilla ja  $R^{15}$  on vetyatomi-, hydroksyyli- tai syaaniryhmä tai hydroksimetyyli-, aminometyyli-, karboksamidi-, etoksi- tai metoksikarbonyyliradikaali, ja p ja q, jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat 2 tai 3; tai

d) yleisen kaavan VIII mukainen radikaali



jossa  $R^9$  ja  $R^{10}$  ovat edellä mainitut ja r on kokonaisluku 2 - 5;

ja niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja.

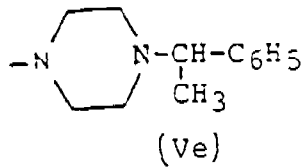
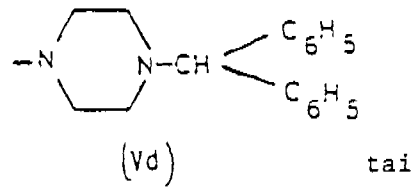
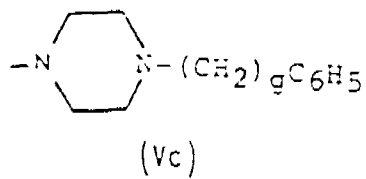
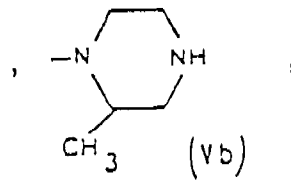
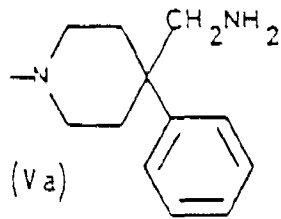
Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa  $R^1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliradikaali, joka sisältää 10 - 22 hiiliatomia, tai adamantyylietyyliradikaali,  $R^2$  on metyyli-, etyyli-, propyyli- tai sykloheksyylietyyliradikaali, fenyyli-, bentsyyli- tai fenyylietyyliradikaali, joka on joko substituomaton tai monosubstituoitu halogeenilla, hydroksyyllillä, metyyllillä, bentsyylioksilla, metoksilla tai dimetyyliaminolla, tai yleisen kaavan II mukainen aminoalkyyliradikaali, jossa  $R^4$  ja  $R^5$  on metyyli-ryhmä ja  $m$  on 2 - 4 ja  $R^3$  on

a) jos  $n$  on 1, yleisen kaavan III mukainen radikaali, jossa  $R^6$  ja  $R^7$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyyli-,  $\Omega$ -hydroksipropyyli- tai bentsyyli- radikaaleja; tai

b) yleisen kaavan IV mukainen aminoradikaali, jossa  $R^8$  on vetyatomi tai metyyli- radikaali,  $R^9$  ja  $R^{10}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyyli-, bentsyyli- tai fenyylietyyliradikaaleja ja  $k$  on 2, 3 tai 4; tai

c) yleisen kaavan V mukainen heterosykli, jossa  $R^{11}$  ja  $R^{12}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyyli- radikaaleja,  $X$  on yleisen kaavan VI mukainen aminoradikaali, jossa  $R^{13}$  on vetyatomi tai fenyyli-, bentsyyli-, pyrimidinyyli-, difenyyli- tai fenyylietyyliradikaali, tai  $X$  on yleisen kaavan VII mukainen radikaali, jossa  $R^{14}$  on fenyyli- radikaali,  $R^{15}$  on syaani- tai aminometyyli- radikaali, ja  $p$  ja  $q$  ovat 2.

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa  $R^3$  on yksi seuraavista heterosyklisistä rakenteista:

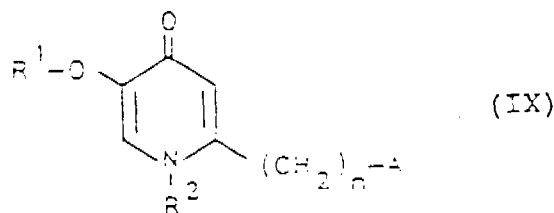


jossa g rakenteessa Vc on 0, 1 tai 2.

20 Myös edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet joissa, kun n on 1, R<sup>3</sup> on yleisen kaavan VIII mukainen radikaali, jossa R<sup>9</sup> ja R<sup>10</sup> ovat metyyli- ja r on 2 tai 3 tai, kun n on 2 tai 3, R<sup>3</sup> on amino-, syaani-, hydroksyyli-, metoksykarbonyyli- tai karboksamidiryhmä.

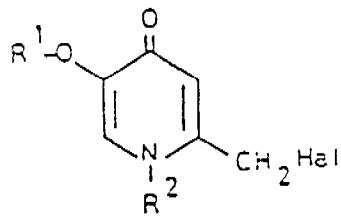
Tämä keksintö koskee myös menetelmää yleisen kaavan I mukaisten uusien alkoksi-4(1H)-pyridonijohdannaisien valmistamiseksi, jossa joko

a) yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



35



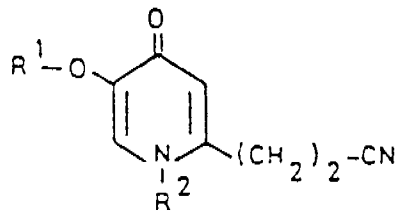


5

IXa

jossa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä mainitut ja Hal on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan tunnetulla tavalla syaanietikkahappoesterin kanssa, saippuoidaan ja dekarboksyloidaan, ja näin saadusta yleisen kaavan Ia mukaisesta syaaniyhdisteestä

10



15

Ia

jossa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä mainitut, valmistetaan kirjallisuuden tuntemilla menetelmillä yleisen kaavan I mukainen esteri-, amino-, hydroksyyli- tai amidoyhdiste.

20

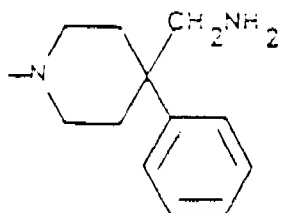
Seuraavat yhtälöt kuvaavat tätä viimeksi mainittua menetelmää:



Menetelmän a) mukainen reaktio suoritetaan inertin liuottimen, kuten metanolin, etanolin, propanolin tai propan-2-olin läsnäollessa ja edullisesti etanolissa tai propan-2-olissa, lämpötilassa 20 - 90 °C ja edullisesti 60 - 80 °C. Ryhmä A, joka voidaan lohkaista pois, on edullisesti halogeeniatomi ja erityisesti bromiatomi.

Edullisen suoritusmuodon tapauksessa, jossa kaavan IX mukaisen yhdisteen tähde A substituoidaan nukleofiilisesti käytetyillä yleisen kaavan X, XI ja XII mukaisilla aminoyhdisteillä, reaktio suoritetaan happoositovana aineena olevan emäksen läsnäollessa, jolloin käytetään edullisesti trietyyliamiinia tai kaliumkarbonaattia. Voidaan edullisesti käyttää aminojohdannaisen ylimäärää, koska se toimii tällöin samanaikaisesti happoositovana aineena. Reaktioaika on 1 - 8 tuntia, ja tavallisesti 2 - 3 tuntia. Saadun tuotteen puhdistus suoritetaan tavallisella tavalla, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä liuottimesta, konversiolla happoadditiosuolaksi tai pulvaskromatografialla.

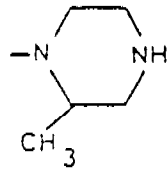
Kun R<sup>3</sup> yleisessä kaavassa I on yleisen kaavan Va mukainen heterosykli



(Va)

yleisen kaavan IX mukainen yhdiste saatetaan ensin reagoimaan kaavan XIIa mukaisen 4-syaani-4-fenyylipiperidiinin kanssa, ja tämän jälkeen syaaniryhmä pelkistetään Raneynikkelillä ja vedyllä aminometyyliradikaaliksi. Reaktio suoritetaan edullisesti autoklaavissa metanolilla, joka on saturoitu ammoniakilla, lämpötilassa 40 - 100 °C ja edullisesti noin 60 °C, paineessa 4 - 12 MPa ja edullisesti noin 6 MPa.

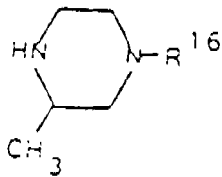
Kun  $R^3$  yleisessä kaavassa I on yleisen kaavan Vb mukainen heterosykli



(Vb)

5

yleisen kaavan IX mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIIb mukaisen piperatsiinijohdannaisen kanssa



(XIIb)

10

jossa  $R^{16}$  on suojaryhmä, esimerkiksi etoksi-, metoksi-, tertbutoksi- tai bentsyylioksidikarbonyyliradikaali ja edullisesti metoksidikarbonyyliradikaali, ja suojaryhmä lohkais-  
 15 taan seuraavaksi pois. Suojaryhmän lohkaisu suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä happamissa olosuhteissa. Suojaryhmän  $R^{16}$  lohkaisu suoritetaan edullisesti vetybromidilla jääetikkahapossa suljetussa astiassa normaalipaineessa  
 20 lämpötilassa 5 - 25 °C ja edullisesti noin 20 °C.

20

Menetelmämuunnelman b) tapauksessa reaktio suoritetaan edullisesti polaarisisä aprottisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa sopivan emäksen, edullisesti natriumhydridin läsnä-  
 25 ollessa (vertaa EP-patenttijulkaisuun 0171814). Reaktio suoritetaan lämpötilassa 20 - 100 °C ja edullisesti 50 - 60 °C. Saadun tuotteen puhdistus tapahtuu jälleen uudelleenkiteyttämällä liuottimesta, konversiolla happoadditio-  
 30 suolaksi tai pulväskromatografiolla.

30

Kaavan XIV mukaisen lähtöaineyhdisteen poistuva ryhmä Y voi olla halogeeniatomi, edullisesti kloori- tai bromiatomi, ja erityisesti klooriatomi. Lisäksi poistuvana ryhmänä voidaan käyttää esimerkiksi aromaattisia ja alifaattisia sulfonihappotähteitä, esimerkiksi p-tolueenisulfonihappo- tai metaanisulfonihapporadikaalia.  
 35

35

Menetelmämuunnelman c) tapauksessa yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla yleisen kaavan IXa mukainen 2-bromimetyylipyridonijohdannainen, jossa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat edellä mainitut, reagoimaan tertbutyyliisyaaniasettiin kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä polaarissa aprottisessa liuottimessa, edullisesti dimetyyliformamidissa emäksen, edullisesti kaliumtertbutyylaanin läsnäollessa lämpötilassa 20 - 100 °C, ja edullisesti 50 - 60 °C. Näin saadut välituotteet käsitellään happamalla tai alkalisella hydrolyysillä, jolloin käytetään edullisesti alkalista hydrolyysiä, esimerkiksi ympäristön lämpötilassa natrium- tai kaliumhydroksidin vesiliuoksessa ja metanolissa. Saadun yhdisteen karboksyylihapporyhmä lohkaistaan nyt pois tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi sulattamalla tai kuumentamalla korkealla kiehuvässä liuottimessa.

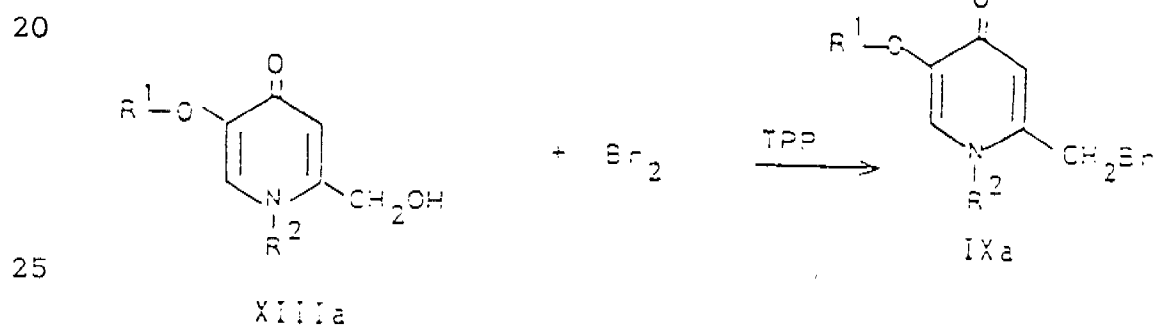
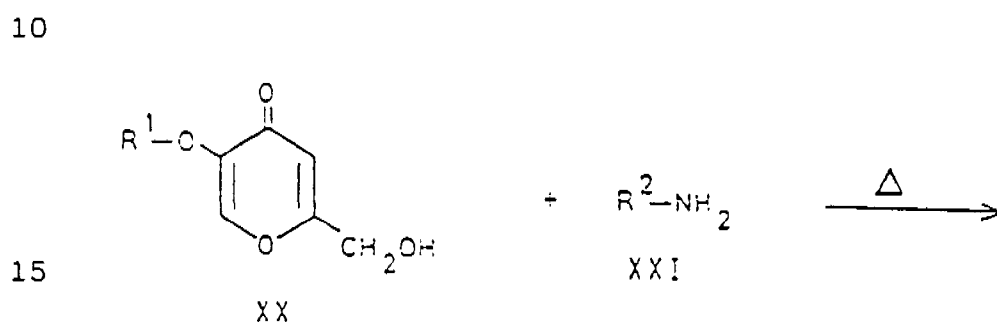
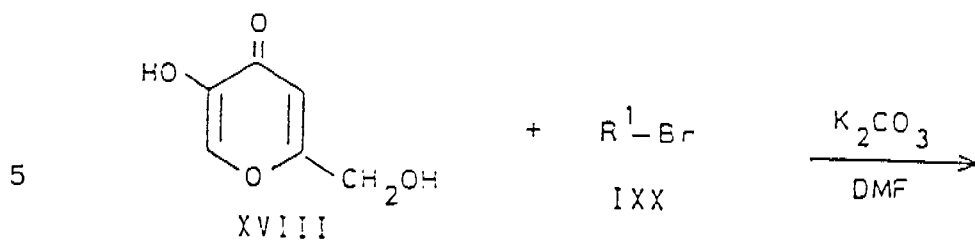
Yleisen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden syaaniryhmän katalyyttisellä hydrogenoinnilla valmistetaan yleisen kaavan Ib mukaisia yhdisteitä. Reaktio suoritetaan edullisesti autoklaavissa metanolisella ammoniakilla ja Raneynikkelillä katalysoijana lämpötilassa 40 - 100 °C ja edullisesti noin 60 °C, ja paineessa 4 - 12 MPa ja edullisesti noin 6 MPa.

Kun  $R^3$  yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä on metoksykarbonyyliradikaali ja n on 2, voidaan vastaavat yleisen kaavan Ia mukaiset syaaniyhdisteet saattaa reagoimaan metanolisen kloorivedyn kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti suljetussa astiassa normaalipaineessa ja ympäristön lämpötilassa, mitä seuraa hydrolyysi. Yleisen kaavan Ia mukaisen yhdisteen reaktiolla natriumborohydridin kanssa kiehuvässä propan-2-olissa ja seuraavalla käsitelyllä natriumhydroksidiliuoksella saadaan yleisen kaavan (Id) ja (Ie) mukaiset alkoksi-4(1H)-pyridonijohdannaiset (vertaa R.A. Egli, Helv. Chim. Acta 53 (1970) 47).

Yleisen kaavan Ia-Ie mukaiset yhdisteet voidaan puhdistaa esimerkiksi pylväskromatografialla, muuttamalla hapoksi ja/tai uudelleenkiteyttämällä liuottimesta. Yleisen kaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuttaa yleisen kaavan Ie mukaisiksi yhdisteiksi tunnetulla tavalla hydrolyysillä alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin alkoholi- tai vesiliuoksilla ympäristön lämpötilassa.

Yleisen kaavan Ib mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuttaa yleisen kaavan Id mukaisiksi yhdisteiksi karboksyylihapoesteriradikaalin pelkistyksellä. Pelkistys voidaan suorittaa yleisesti tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi kompleksimetallihydrideillä, kuten natriumborohydridillä tert-butanoli/metanolissa (vertaa K. Soai, Synthetic Communications 12 (1982) 463).

Välituotteina käytetyt yleisten kaavojen IX ja XIII mukaiset 4(1H)-pyridonijohdannaiset, joissa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä mainitut, n on 1 ja A on bromiatomi, valmistetaan kojihaposta kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä seuraavassa reaktiokaaviossa kuvatulla tavalla



30 Kojihappo (XVIII) saatetaan tällöin reagoimaan sopivan, kaavan XIX mukaisen alkylibromidin kanssa kirjallisuudessa kuvattujen tavallisten menetelmien mukaisesti (esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 4 644 071; EP-patenttijulkaisussa 0 171 814; A.F. Thomas ja A. Marxer, Helv. Chim. Acta 43 (1960) 469; ja EP-patenttijulkaisu 35 0 209 751). Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kalium-

karbonaatin ollessa emäksenä ja dimetyyliformamidin ollessa liuottimena.

Yleisen kaavan XIIIa mukaiset 2-hydroksimetyyli-4(1H)-pyridonijohdannaiset valmistetaan tunnetulla tavalla (vertaa esimerkiksi, Counsell et al., J. Med. Chem., 17(1) 5 (1974) 1 - 5; J.H. Looker ja M.D. Cliffton, J. Heterocyclic Chem. 23 (1986) 5; Tsutomu Teitei, Austr. J. Chem. 36 (1983) 2307-2315; CA-patenttijulkaisu 978 958: S. Hünig ja G. Köbrich, Liebigs Ann. Chem., 609 (1958) 181; K. Imafuku et al., Bull. Chem. Soc. Japan 52 (1979) 107) saattamalla yleisen kaavan XX mukainen pyranonijohdannainen reagoimaan yleisen kaavan XXI mukaisen amiinin kanssa lämpötilassa 80 - 120 °C, ja edullisesti noin 100 °C. Alhaisen kiehumispisteen omaavien amiinien tapauksessa reaktio suoritetaan autoklaavissa inertin polaarisen liuottimen, esimerkiksi etanolin läsnäollessa. Tuotteet puhdistetaan pylväskromatografialla tai kiteyttämällä.

Yleisen kaavan XIII mukaisten yhdisteiden hydroksimetyyliradikaalin muuttamiseksi bromimetyyliradikaaliksi on erityisen edullista käyttää trifenyylifosfiinidibromidia, joka valmistetaan bromista ja trifenyylifosfiinista (vertaa Fieser ja Fieser, Reagents for Organic Synthesis, julkaisija Wiley-Interscience, 1975, vol. 5, s. 729). Reaktio suoritetaan saattamalla in situ valmistetun trifenyylifosfiinidibromidin liuos tai suspensio sopivassa vedettömässä liuottimessa, edullisesti metyleenikloridissa tai tolueenissa, reagoimaan kyseessä olevan yleisen kaavan XIII mukaisen 2-hydroksimetyyli-4(1H)-pyridoniyhdisteen kanssa lämpötilassa 30 - 100 °C ja edullisesti noin 50 °C:ssa, kun liuottimena käytetään metyleenikloridia, tai 70 °C:ssa, kun liuottimena käytetään tolueenia. Yleisen kaavan IXa mukaiset 2-bromimetyyliyhdisteet eristetään reaktion jälkeen hydrobromideina ja puhdistetaan kiteyttämällä tai saatetaan reagoimaan edelleen puhdistamatta.

Sikäli kuin keksinnön yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kiraalisuuskeskus, ne voivat olla joko raseemisia seoksia tai enantiomeerien muodossa. Raseemiset seokset voidaan resolvoida enantiomeereiksi tavanomaisia menetelmiä käyttämällä.

Koska yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä on emäksisiä keskuksia, ne voidaan muuttaa puhdistusta varten ja/tai galeenisista syistä johtuen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen avulla kiteisiksi, farmakologisesti hyväksyttäväksi suoloiksi. Happoina voidaan käyttää esimerkiksi suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa, bromivetyhappoa, etikkahappoa, viinihappoa, maitohappoa, sitruunahappoa, omenahappoa, salisyylihappoa, askorbiinihappoa, malonihappoa, fumaarihappoa, oksaalihappoa tai meripihkahappoa. Hapoadditiosuolat saadaan tavallisesti tunnetulla tavalla sekoittamalla vapaita emäksiä tai niiden liuoksia sopivan hapon tai sen liuoksen kanssa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi alemmassa alkoholissa, kuten metanoli, etanoli tai propan-2-oli, tai alemmassa ketonissa, kuten asetoni tai butan-2-oni, tai eetterissä, kuten dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani.

Keksinnön yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti ne inhiboivat proteiinikinaasi C:tä, kalsium- ja fosfolipidi-riippuvaa avainentsyymiä, jolla on ratkaiseva osa solunsisäisessä signaaliketjun siirrossa (Y.Nishizuka, Science 233 (1986) 305 - 312), ja se liittyy läheisesti supistus-, erityis- ja uudiskasvutapahtumiin.

Näiden ominaisuuksien perusteella keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sydän- ja verisuonisairauksien, kuten veritulppien, valtimonkovetustaudin ja liiallisen verenpaineen, tulehdussairauksien, allergioiden, syöpien ja keskushermoston määrättyjen rappeuttavien vaurioiden ennaltaestoon ja/tai hoitoon.

Siksi tämä keksintö koskee myös yleisen kaavan I mukaisten alkoksi-4(1H)-pyridonijohdannaisten käyttöä sydän- ja verisuonisairausten, tulehdussairausten, allergioiden, syöpien ja keskushermoston sairauksien hoitoon.

5 Yllättävällä tavalla on lisäksi keksitty, että keksinnön yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet indusoivat endoteelista riippuvaa sileän lihaksen relaksaatiota.

Keksinnön yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti nestemäisessä tai kiinteässä muodossa. Injektioväliaineena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää injektiooliuosten tapauksessa tavallisia lisäaineita, kuten stabilointiaineita, liuotusaineita tai puskureita.

Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen ei-toksiset suolat), samoin kuin suurimolekyyllipainoiset polymeerit (kuten nestemäinen polyetylenioksidi) viskositeetin säätöön. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyyliiselluloosa, talkki, hyvin dispergoituneet pihapot, suurimolekyyllipainoiset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agaragar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat ja kiinteät suurimolekyyllipainoiset polymeerit (kuten polyetyleniglykoli). Oraaliseen antoon sopivat formulaatiot voivat haluttaessa sisältää muita aromi- ja/tai makeutusaineita.

Sisäisesti tai parenteraalisesti annetut yksittäiset annokset ovat alueella 0,5 - 1 000 mg, ja edullisesti 1 - 100 mg.

Seuraavat esimerkit esitetään keksinnön kuvaamiseksi.

Esimerkki 1

2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4-pyranoni

Seosta, jossa on 56,8 g (0,4 mol) kojihappoa, 55,3 g (0,4 mol) kaliumkarbonaattia, 133,3 g (0,4 mol) 5 1-oktadekyylibromidia, 1 g kaliumjodidia ja 450 ml vedetöntä dimetyyliformamidia, sekoitetaan 10 tuntia 90 °C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen seos sekoitetaan 1,5 l:n kanssa vettä, saostuma suodatetaan pois, sekoitetaan ker- 10 ran hyvin etyyliasetaatin kanssa, suodatetaan pois ja uudelleenkiteytetään propan-2-olista aktiivihieiltä lisäten. Saadaan väritön tuote: sp. 71 - 73 °C.

Esimerkissä 1 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 2

15 2-hydroksimetyyli-5-tetradekyylioksi-4-pyranoni; sp. 65 - 68 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 3

5-eikosanyylioksi-2-hydroksimetyyli-4-pyranoni; sp. 81 - 84 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista.

20 Esimerkki 4

5-butylioksi-2-hydroksimetyyli-4-pyranoni

48,3 g (0,352 mol) 1-butylibromidia lisätään ympä-  
ristön lämpötilassa kiiwaasti sekoittaen seokseen, jossa  
on 50 g (0,352 mol) kojihappoa, 48,7 g (0,352 mol) kalium-  
25 karbonaattia, 1 g kaliumjodidia ja 420 ml vedetöntä dime-  
tyyliformamidia. Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitetaan  
3 tuntia 90 °C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen liuotin poiste-  
taan tyhjössä, ja jäännös sekoitetaan veden kanssa ja uu-  
tetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotetaan  
30 pois ja kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäännös uudel-  
leenkiteytetään etyyliasetaatista. Saadaan kiinteää, väri-  
töntä tuotetta; sp. 68 - 73 °C.

Esimerkissä 4 kuvatulle tavalle analogisesti saa-  
daan seuraava yhdiste:

Esimerkki 5

5-dekyylioksi-2-hydroksimetyyli-4-pyranoni;  
sp. 46 - 50 °C, uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista.

Esimerkki 6

5 2-hydroksimetyyli-5-(9-cis-oktadekenyylioksi)-4-pyranoni

Seosta, jossa on 14,2 g (0,1 mol) kojihappoa, 13,8 g (0,1 mol) kaliumkarbonaattia, 1 g kaliumjodidia, 33,14 g (0,1 mol) 1-bromi-9-cis-oktadekeeniä ja 120 ml vedetöntä dimetyyliformamidia, sekoitetaan 3 tuntia 10 90 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös sekoitetaan veden kanssa ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla silikageelillä metyleenikloridi/metanolilla (100:1 15 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan keltainen öljy, <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 0,85 (t, 3H), 1,30 (s, 22H); 1,7 - 2,2 (m, 6H); 3,8 (t, 2H); 4,2 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,3 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,55 (s, 1H).

20 Esimerkissä 6 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 7

2-hydroksimetyyli-5-(2-oktyylidekyylioksi)-4-pyranoni, keltainen öljy, IR (KBr): 1640 (C=O);

25 Esimerkki 8

5-[2-(1-adamantyyli)etoksi]-2-hydroksimetyyli-4-pyranoni, sp. 155 - 157 °C, 2-propanoli/vedestä;

Esimerkki 9

30 1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni

Seosta, jossa on 50,0 g (0,127 mol) 2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4-pyranonia ja 70 ml bentsyyliamiinia, sekoitetaan 2 tuntia 100 - 110 °C:ssa. Noin 50 °C:een jäähdyttämisen jälkeen tumma liuos sekoitetaan 35 400 ml:n kanssa vettä ja sekoitetaan. Näin muodostunut

sakka suodatetaan pois, pestään, kuivataan ja uudelleenki-  
teytetään propan-2-olista aktiivihieiltä lisäten, jolloin  
saadaan värittömiä kiteitä; sp. 120 - 121 °C.

5 Esimerkissä 9 kuvatulle tavalle analogisesti saa-  
daan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 10

1-bentsyyli-5-butoksi-2-hydroksimetyyli-4(1H)-pyri-  
doni; sp. 123 - 124 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olis-  
ta;

10 Esimerkki 11

1-bentsyyli-5-dekyylioksi-2-hydroksimetyyli-4(1H)-  
pyridoni; sp. 128 - 129 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-  
olista;

Esimerkki 12

15 1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-5-tetradekyylioksi-  
4(1H)-pyridoni; sp. 121 - 123 °C, uudelleenkiteytetty pro-  
pan-2-olista;

Esimerkki 13

20 1-bentsyyli-5-eikosanyylioksi-2-hydroksimetyyli-  
4(1H)-pyridoni; sp. 120 - 122 °C, uudelleenkiteytetty pro-  
pan-2-olista;

Esimerkki 14

25 1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-5-(9-cis-oktadekenyy-  
lioksi)-4(1H)-pyridoni; sp. 92 - 93 °C, uudelleenkiteytet-  
ty etanolista;

Esimerkki 15

2-hydroksimetyyli-1-(4-metyylibentsyyli)-5-oktade-  
kyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 122 - 125 °C, uudelleenki-  
teytetty propan-2-olista;

30 Esimerkki 16

1-(4-klooribentsyyli)-2-hydroksimetyyli-5-oktade-  
kyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 125 - 127 °C, uudelleenki-  
teytetty propan-2-olista;

Esimerkki 17

2-hydroksimetyyli-1-(4-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 120 - 122 °C, uudelleenki-  
teytetty propan-2-olista;

5

Esimerkki 18

2-hydroksimetyyli-1-(2-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 107 - 110 °C, uudelleenki-  
teytetty di-isopropyylieetteri/propan-2-olista;

Esimerkki 19

10

1-sykloheksyyliimetyyli-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 126 - 128 °C, uudelleenki-  
teytetty propan-2-olista;

Esimerkki 20

15

1-(4-dimetyyliaminobentsyyli)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 109 - 114 °C, uudelleenki-  
teytetty etanolista;

Esimerkki 21

20

1-(3-dimetyyliaminopropyli)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 87 - 90 °C, uudelleenki-  
teytetty etyyliasetaatista;

Esimerkki 22

1-(4-bentsyylioksibentsyyli)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni, sp. 116 - 120 °C, sekoitetaan eetterin kanssa;

25

Esimerkki 23

1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-5-(2-oktyylidekyylioksi-4(1H)-pyridoni, keltainen öljy, IR (KBr): 1630 (C=O);

Esimerkki 24

30

5-[2-(1-adamantyyli)etoksi]-1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-4(1H)-pyridoni, sp. 246 - 248 °C, sekoitettuu eetterin kanssa.

Esimerkki 25

(±)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenyylietyyli)-4(1H)-pyridoni

Seosta, jossa on 8,0 g (0,02 mol) 2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4-pyranonia, 4,8 g (0,04 mol) (±)-1-fenyylietyyliamiinia, 1,5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a, 10 ml vettä ja 100 ml etanolia, keitetään 72 tuntia refluksoiden. Liuotin ja ylimääräinen amiini poistetaan jäädyttämisen jälkeen tyhjössä, ja jäännös sekoitetaan veden kanssa ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, haihdutetaan, ja saatu hartsi puhdistetaan pylväskromatografialla silikageelillä metyleenikloridilla, jossa on 1 - 2 % metanolia, jolloin saadaan keltainen öljy, joka muuttuu rakenteeltaan vahamaiseksi. IR (KBr): 1630 (C=O), MS (m/l) 497 (M<sup>+</sup>).

Esimerkissä 25 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 26

(-)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenyylietyyli)-4(1H)-pyridoni, vahamainen, IR (KBr): 1630 (C=O), [α]<sub>D</sub> = -15,9° (C = 2,42 metanoli);

Esimerkki 27

(+)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenyylietyyli)-4(1H)-pyridoni, vahamainen, IR (KBr): 1630 (C=O), [α]<sub>D</sub> = +16,5° (C = 2,01 metanoli);

Esimerkki 28

2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-propyyli-4(1H)-pyridoni

Seosta, jossa on 20,0 g (51 mmol) 2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4-pyranonia ja 30 ml 40-% propyyliamiiniin etanoliliuosta, kuumennetaan 5 tunnin ajan autoklaavissa 100 - 110 °C:ssa. Jäädyttämisen jälkeen muodostunut kiteinen tuote otetaan veteen, sekoitetaan, suodattetaan pois, kuivataan ja uudelleenkiteytetään etyyliasetaa-

tista, jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 120 - 121 °C.

Esimerkissä 28 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraava yhdiste:

5           Esimerkki 29

2-hydroksimetyyli-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 96 - 99 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista.

Esimerkki 30

10           2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-fenyyli-4(1H)-pyridoni

          5,0 g (12 mmol) 2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4-pyranonia suspendoidaan 90 ml:aan vettä ja 2 ml:aan konsentroitua suolahappoa ja sekoitetaan 4,0 g:n (43 mmol) kanssa aniliinia. Seosta kuumennetaan 24 tuntia refluksoiden, jäädytetään, ja muodostunut sakka erotetaan vesiliuoksesta ja uudelleenkiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan lähes väritön tuote; sp. 67 - 72 °C. Esimerkissä 30 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraava yhdiste:

Esimerkki 31

          1-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 68 - 70 °C: käsitellään edelleen raakatuotemuodossa.

25           Esimerkki 32

          1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi

          5,1 ml (0,1 mol) bromia lisätään tipoitain ympäristön lämpötilassa sekoittaen liuokseen, jossa on 26,5 g (0,1 mol) trifenyylifosfiinia 600 ml:ssa vedetöntä tolueenia, jolloin muodostuu valkoinen kiteinen sakka. Kun on sekoitettu edelleen 20 min ympäristön lämpötilassa, reaktioseokseen lisätään 48,17 g (0,1 mol) 1-bentsyyli-2-hydroksimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonia erissä.

35           Tämän jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia

70 °C:ssa, jäädytetään ja saostunut tuote suodatetaan pois, pestään tolueenilla, kuivataan ja uudelleenkiteytetään propan-2-olista, jolloin saadaan vaalean beigenvärisiä kiteitä; sp. 92 - 95 °C.

5 Esimerkissä 32 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 33

1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-butoksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; siirappimainen; käsitellään edelleen raakatuotemuodossa;

Esimerkki 34

1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-dekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; siirappimainen; käsitellään edelleen raakatuotemuodossa;

15 Esimerkki 35

1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-tetradekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 135 - 137 °C, sekoitettu asetonin kanssa;

Esimerkki 36

20 1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-eikosanyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 97 - 100 °C, sekoitettu asetonin kanssa;

Esimerkki 37

25 1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-(9-cis-oktadekenyylioksi)-4(1H)-pyridonihydrobromidi;

Esimerkki 38

2-bromimetyyli-1-(4-metyyllibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 106 - 110 °C, uudelleenkiteytetty tolueenista;

30 Esimerkki 39

2-bromimetyyli-1-(4-klooribentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 138 - 148 °C, sekoitetaan tolueenin kanssa;

Esimerkki 40

2-bromimetyyli-1-(4-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 94 - 97 °C, uudelleenkiteytetty toluenista;

5

Esimerkki 41

2-bromimetyyli-1-(2-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; käsitellään edelleen raakatuotemuodossa;

Esimerkki 42

10

2-bromimetyyli-1-sykloheksyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; käsitellään edelleen raakatuotemuodossa;

Esimerkki 43

15

2-bromimetyyli-1-(4-dimetyyliaminobentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; käsitellään edelleen raakatuotemuodossa;

Esimerkki 44

20

2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-propyyli-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 85 - 87 °C, uudelleenkiteytetty asetonista;

Esimerkki 45

2-bromimetyyli-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 147 - 148 °C, uudelleenkiteytetty asetonista;

25

Esimerkki 46

2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-fenyli-4(1H)-pyridonihydrobromidi; sp. 136 - 140 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 47

30

1-(4-bentsyylioksibentsyyli)-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi, käytetään raakatuotteena;

Esimerkki 48

1-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidi, käytetään raakatuotteena;

5

Esimerkki 49

1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-(2-oktyylidekyylioksi)-4(1H)-pyridonihydrobromidi.

10 Liuosta, jossa on 0,25 ml (5 mmol) bromia 2,5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain sekoittaen ympäristön lämpötilassa liuokseen, jossa on 1,3 g (5 mmol) trifenyylifosfiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitusta jatketaan 20 min, ja sitten lisätään tipoittain liuos, jossa on 2,4 g (5 mmol) 2-hydroksimetyyli-5-(2-oktyylidekyylioksi)-4-pyranonia 10 ml:ssa metyleenikloridia.

15 Seosta keitetään refluksoiden 4 tuntia. Liuotin tislataan pois jäädyttämisen jälkeen, jäännös sekoitetaan eetterin kanssa, saatu kiteinen tuote suodatetaan pois, kuivataan ja käytetään edelleen puhdistamatta.

20 Seuraavat yhdisteet saadaan esimerkissä 49 kuvatulle tavalle analogisesti:

Esimerkki 50

5-[2-(1-adamantyyli)etoksi]-1-bentsyyli-2-bromimetyyli-4(1H)-pyridoni·hydrobromidi, sp. 200 - 203 °C, 2-propanolista;

25

Esimerkki 51

(±)-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenyylietyyli)-4(1H)-pyridoni·hydrobromidi, käytetään raakatuotteena;

Esimerkki 52

30

(-)-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenyylietyyli)-4(1H)-pyridoni·hydrobromidi, käytetään raakatuotteena;

Esimerkki 53

(+)-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-1-(1-fenylylietyyli)-4(1H)-pyridoni·hydrobromidi, käytetään raakatuotteena.

5

Esimerkki 54

1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidioksalaatti

3,1 g (5 mmol) 1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidia lisätään erissä liuokseen, jossa on 2,5 g (25 mmol) 3-dimetyyliamino-1-propyyliamiinia 30 ml:ssa propan-2-olia, sekoittaen ympäristön lämpötilassa. Saatua seosta sekoitetaan 1,5 tuntia 60 °C:ssa, jäädytetään, haihdutetaan tyhjöissä, ja jäännös sekoitetaan veden kanssa ja uutetaan metyleenikloridilla. 15 Metyleenikloridiliuos kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan öljymäistä kiinteää materiaalia. Tämä puhdistetaan pylväskromatografialla silikageelillä eluoiden metyleenikloridi/ammoniakilla saturoidulla metanolilla (9:1 tilavuus/tilavuus), ja liuotetaan sitten metanoliin. Liuos 20 sekoitetaan oksaalihapon metanoliliuoksen kanssa, ja saostunut suola suodatetaan pois imupullolla ja uudelleenkiitetään metanoli/vedestä (2.5:1 tilavuus/tilavuus). Saadaan värittömiä kiteitä; sp. 161 - 164 °C.

25

Esimerkissä 54 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 55

1-bentsyyli-2-[N-(3-hydroksipropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 89 - 91 °C, uudelleenkiitetetty di-isopropyylietteri/propan-2-olista; 30

Esimerkki 56

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridihemi- 35  
hydraatti; sp. 230 °C (hajoaa), uudelleenkiitetetty etanolista;

Esimerkki 57

1-bentsyyli-2-[N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-N-metyyliaminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 172 - 174 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 58

2-[N-(3-hydroksipropyli)aminometyyli]-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 79 - 82 °C, sulatetaan dietyylieetterin kanssa;

Esimerkki 59

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)-aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-1-propyyli-4(1H)-pyridonidioksalaatti; sp. 171 - 172 °C, uudelleenkiteytetty metanolista;

Esimerkki 60

2-[N-(3-aminopropyli)aminometyyli]-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 212 - 215 °C, uudelleenkiteytetty etanolista;

Esimerkki 61

2-[N-(3-aminopropyli)aminometyyli]-1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 180 - 183 °C, uudelleenkiteytetty etanolista;

Esimerkki 62

2-[N-(3-aminopropyli)aminometyyli]-1-propyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 204 - 205 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-oli/metanolista;

Esimerkki 63

1-bentsyyli-5-butylioksi-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-4(1H)-pyridonidioksalaatti 3/4 hyd-raatti; sp. 179 - 180 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 64

1-bentsyyli-5-dekyylioksi-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-4(1H)-pyridonidioksalaattihemi-hyd-raatti; sp. 166 - 167 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 65

1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-tetradekyylioksi-4(1H)-pyridonidioksalaattimonohydraatti; sp. 163 - 167 °C, uudelleenkiteytetty metanoli/vedestä;

Esimerkki 66

1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-eikosanyylioksi-4(1H)-pyridonidioksalaattimonohydraatti; sp. 165 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-oli/vedestä;

Esimerkki 67

2-[N-(2-aminoetyyli)aminometyyli]-1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni 1/4 hydraatti; sp. 87 - 89 °C, uudelleenkiteytetty di-isopropyylietteristä;

Esimerkki 68

1-sykloheksyyliimetyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidifumaraatti; sp. 142 - 145 °C, uudelleenkiteytetty etanolista;

Esimerkki 69

1-(4-klooribentsyyli)-2-[N-(3-dimetyyliamino-propyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidifumaraatti 1,25 hydraatti; sp. 121 - 123 °C, uudelleenkiteytetty etanolista;

Esimerkki 70

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-1-fenyyli-4(1H)-pyridoni; di-isopropyylietteri;

Esimerkki 71

1-bentsyyli-2-[N-(3-N-bentsyyli-N-metyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidifumaraatti; sp. 140 - 142 °C, uudelleenkiteytetty etanolista;

Esimerkki 72

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-1-(4-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridimonohydraatti; sp. 140 - 145 °C, uudelleenkitetty butan-2-oni/propan-2-olista;

5

Esimerkki 73

1-bentsyyli-2-dimetyyliaminometyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonioksalaattihemihydraatti; sp. 138 - 139 °C, uudelleenkitetty propan-2-olista;

10

Esimerkki 74

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-1-(2-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidifumaraatti; sp. 108 - 112 °C, uudelleenkitetty propan-2-olista;

15

Esimerkki 75

1-bentsyyli-2-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni; sp. 59 - 61 °C, uudelleenkitetty ligroiinista;

Esimerkki 76

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)-aminometyyli]-1-(4-metyyllibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridihemihydraatti; sp. 141 - 148 °C, uudelleenkitetty etyyliasetaatti/propan-2-olista;

20

Esimerkki 77

2-[N-(4-aminobutyli)aminometyyli]-1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 179 - 183 °C, uudelleenkitetty dietyylieetteri/etyyliasetaatista;

25

Esimerkki 78

1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-5-(9-cis-oktadekenyylioksi)-4(1H)-pyridoni·trihydrokloridi·1/2H<sub>2</sub>O, sp. 181 - 185 °C, etyyliasetaatista;

30

Esimerkki 79

1-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-[N-(3-dimetyyliamino-propyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni, sp. 43 - 47 °C;

5

Esimerkki 80

1-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-[N-(3-dimetyyliamino-propyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni·difumaraatti·2,5H<sub>2</sub>O, sp. 103 - 109 °C, 2-propanoli/etyyliasetaatista;

10

Esimerkki 81

1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-(2-oktyylidekyylioksi)-4(1H)-pyridoni·trihydrokloridi·3/4H<sub>2</sub>O, sp. 168 - 172 °C, metyylietyyliketoni/2-propanolista;

15

Esimerkki 82

5-(2-adamantyylietoksi)-1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-4(1H)-pyridoni, keltainen öljy, MS (m/l) 477 M<sup>+</sup>;

Esimerkki 83

20

(±)-1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi)-2-(N-[3-(1-fenyylietyyli)-aminopropyyli]-aminometyyli)-4(1H)-pyridoni·trihydrokloridi, sp. 125 - 127 °C, sekoitetaan toluenin kanssa.

Esimerkki 84

25

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-aminometyyli]-1-(4-hydroksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni·dihydrokloridi·2H<sub>2</sub>O.

30

Liukseen, jossa on 1,0 g (1,5 mmol) 1-(4-bentsyylioksibentsyyli)-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)aminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonia 30 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään 0,25 g Pd/C:tä (10-%, oksidityyppistä), ja seos hydrogenoidaan ympäristön lämpötilassa ja normaalipaineessa. Katalysaattorin poissuodattamisen jälkeen liuos tislataan pois, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografiolla silikageelillä metyleenikloridilla,

35

jossa on 3 - 6 % metanolia, joka on saturoitu kaasumaisella NH<sub>3</sub>:lla. Saatu reaktiotuote (vahamainen yhdiste, jolla on R<sub>f</sub> = 0,55, silikageeli, metyleenikloridi/metanoli, joka on saturoitu NH<sub>3</sub>:lla 4:1) sekoitetaan metanolin kanssa, ja  
 5 saturoidaan kaasumaisella HCl:llä, jolloin saadaan suolamuoto. Liuotin tislataan pois ja jäännös uudelleenkitetytetään 2-propanoli/etyyliasetaatista. Saadaan värittömiä kiteitä, sp. 153 - 156 °C.

Esimerkissä 84 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraava yhdiste:  
 10

Esimerkki 85

2-[N-(3-dimetyyliaminopropyli)aminometyyli]-1-(4-hydroksifenyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoni·trihydrokloridi·0,5H<sub>2</sub>O, sp. 236 - 237 °C, metanolista.

15 Esimerkki 86

1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-syaani-4-fenyylipiperidiinihydrokloridi

Liuosta, jossa on 2,0 g (9 mmol) 4-syaani-4-fenyylipiperidiinihydrokloridia 40 ml:ssa etanolissa, sekoitetaan 4,8 ml:n (35 mmol) kanssa trietyyliamiinia. Tähän seokseen lisätään erissä 5,0 g (8 mmol) 1-bentsyyli-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidia sekoittaen ympäristön lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia 60 °C:ssa, liuotin poistetaan tyhjässä,  
 20 jäännös sekoitetaan veden ja metyleenikloridin kanssa, sekoitetaan, ja orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografiolla silikageelillä metyleenikloridi/metanolilla (97:3 tilavuus/tilavuus). Saadaan  
 30 öljymäinen tuote. 1,0 g (1,5 mmol) tästä aineesta liuotetaan 30 ml:aan etyyliasetaatia ja sekoitetaan suolan muodostamista varten dietyylieetterin kanssa, joka on saturoitu kaasumaisella vetykloridilla. Saostunut suola uudelleenkitetytetään etyyliasetaatii/propan-2-olista (6:1 tilavuus/tilavuus),  
 35 jolloin saadaan värittömiä kiteitä

(sp. 106 - 112 °C). Kiinteä materiaali sisältää noin 3/4 moolia vettä/mooli mainittua tuotetta.

Esimerkissä 86 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

5           Esimerkki 87

1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-metoksikarbonyyli-2-metyyli-piperatsiini-dihydrokloridi 3/4 hydraatti; sp. 111 - 117 °C, uudelleenkitetty etyyliasetaatti/propan-2-olista;

10           Esimerkki 88

1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini; sp. 78 - 80 °C, uudelleenkitetty di-isopropyylieetteristä;

Esimerkki 89

15           1-bentsyyli-2-[N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N-metyyliaminometyyli]-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonitrihydrokloridi; sp. 186 - 189 °C, uudelleenkitetty propan-2-oli/etanolista;

Esimerkki 90

20           1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-difenyylimetyyli-piperatsiinisekvioksa-laattimonohydraatti; sp. 124 - 129 °C, uudelleenkitetty etyyliasetaatista;

Esimerkki 91

25           1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-fenyli-piperatsiini·dihydrokloridi·H<sub>2</sub>O, sp. 80 °C (sintrautuu), etyyliasetaatti/metanolista;

Esimerkki 92

30           1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-(2-pyrimidinyyli)piperatsiini, sp. 96 - 97 °C di-isopropyylieetteri/2-propanolista;

Esimerkki 93

35           1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini·dioksalaatti·1/2H<sub>2</sub>O, sp. 133 - 136 °C etanolista;

Esimerkki 94

1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-(2-fenylylietyyli)piperatsiini·trihydrokloridi·1/2H<sub>2</sub>O, sp. 161 - 164 °C etyyliasetaatti/2-propanolista;

5

Esimerkki 95

1-[(1-bentsyyli-5-dekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-(2-fenylylietyyli)piperatsiini·dihydrokloridi, sp. 161 - 164 °C etyyliasetaatti/2-propanolista;

10

Esimerkki 96

1-[(1-bentsyyli-5-bentsyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini·trihydrokloridi, sp. 189 - 191 °C etyyliasetaatti/2-propanolista;

Esimerkki 97

(±)-1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-(1-fenylylietyyli)piperatsiini·trihydrokloridi·3/4H<sub>2</sub>O, sp. 167 - 170 °C asetonitriili/2-propanolista;

15

Esimerkki 98

(±)-1-[(5-oktadekyylioksi-1-(1-fenylylietyyli)-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini, sp. 76 - 78 °C, di-isopropyylieetteristä;

20

Esimerkki 99

(-)-1-[(5-oktadekyylioksi-1-(1-fenylylietyyli)-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini, sp. 60 - 61 °C, di-isopropyylieetteristä,  $[\alpha]_D = -2,3^\circ$  (C = 2,06 metanoli);

25

Esimerkki 100

(+)-1-[(5-oktadekyylioksi-1-(1-fenylylietyyli)-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-bentsyyli-piperatsiini, sp. 60 - 61 °C, di-isopropyylieetteristä,  $[\alpha]_D = +2,4^\circ$  (C = 2,01 metanoli);

30

Esimerkki 101

1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-aminometyyli-4-fenyylipiperidiinitrihydrokloridi

5           2,7 g (4,1 mmol) 1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-syaani-4-fenyylipiperidiniä sekoitetaan 60 ml:n kanssa metanolia, joka on saturoitu kaasumaisella ammoniakilla, ja 1 g:n kanssa Raney-nikkeliä, ja hydrogenoidaan vetyautoklaavissa 60 °C:ssa ja  
10 6-MPa paineessa. Reaktio päätetään 6 tunnin kuluttua. Kun katalysaattori on suodatettu pois imupullolla, saatu vaaleankeltainen liuos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväässä metyleenikloridilla/-metanolilla, joka on saturoitu ammoniakilla (97:3 tilavuus/tilavuus). Näin saatu reaktiotuote (öljymäinen aine, jolla on  $R_f = 0,5$ , silikageeli, metyleenikloridi/metanoli, joka on saturoitu ammoniakilla (9:1 tilavuus/tilavuus))  
15 liuotetaan etyyliasetaattiin ja sekoitetaan suolan muodostamista varten dietyylieetterin kanssa, joka on saturoitu kaasumaisella kloorivedylläe for salt formation. Saostunut suola uudelleenkiteytetään butan-2-oni/propan-2-olista (10:1 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 192 - 197 °C. Kiinteä materiaali sisältää noin 1,25 moolia vettä/mooli mainittua tuotetta.

25           Esimerkki 102

(±)-1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-2-metyylipiperatsiinifumaraatti

Seosta, jossa on 2 g (3,2 mmol) (±)-1-[(1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)metyyli]-4-metoksikarbonyyli-2-metyylipiperatsiinia, 5 ml 33-% bromivety/etikkahappoa ja 5 ml etikkahappoa, sekoitetaan 2 tuntia suljetussa astiassa. Kun pääosa liuottimesta on stripattu tyhjössä, jäännös sekoitetaan veden kanssa, pH säädetään alkaliseen arvoon 2N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja  
35 uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi erotetaan

pois, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu hartsi puhdistetaan kromatografialla silikageelipylväässä metyleenikloridi/metanolilla, joka on saturoitu kaasumaisella ammoniakilla (97:3 tilavuus/tilavuus). Näin saatu reaktiotuote (öljymäinen aine, jolla on  $R_f = 0,2$ ; silikageeli, metyleenikloridi/metanolili, joka on tehty kylläiseksi kaasumaisella ammoniakilla 9:1 tilavuus/tilavuus) liuotetaan propan-2-oliin ja sekoitetaan fumaarihapon propan-2-oliliuoksen kanssa. 24 tunnin seiso-

10 misen jälkeen kirkas liuos haihdutetaan, ja suola uudelleenkiteytetään butan-2-onista, jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 151 - 155 °C Kiinteä materiaali sisältää noin 1 moolin vettä/mooli mainittua tuotetta.

Esimerkki 103

15 1-bentsyyli-2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidihydrokloridi

7,2 g (15 mmol) 1-bentsyyli-2-hydroksimet<sup>oksi</sup>-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonia liuotetaan 110 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia 70 °C:ssa ja sekoitetaan erissä 0,60 g:n (20 mmol) kanssa natriumhydridiä (80-% parafiiniöljyssä). Seuraavan 1,5 tunnin sekoituksen jälkeen 70 - 80 °C:ssa siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 3,3 g (27,15 mmol) 3-dimetyyliaminopropyylikloridia 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Sitten reaktio-

25 seosta sekoitetaan 2 tuntia 70 °C:ssa. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin tyhjössä ja jäännös sekoitetaan veden ja metyleenikloridin kanssa. Orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä

30 metyleenikloridi/metanolilla, joka on saturoitu kaasumaisella ammoniakilla (97:3 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan öljymäistä ainetta. 1,8 g (3,3 mmol) tätä ainetta liuotetaan seokseen, jossa on 30 ml etyyliasetaattia ja 3,5 ml propan-2-olia, ja sekoitetaan suolan muodostamista varten dietyylieetterin kanssa, joka on saturoitu kaasu-

35

maisella kloorivedyllä. Saostunut suola uudelleenkiteytetään etyyliasetaatti/propan-2-olista (3:1 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 155 - 159 °C. Kiinteä materiaali sisältää noin 1/4 moolia vettä/mooli tätä tuotetta.

Esimerkissä 103 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 104

2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidihydrokloridi; sp. 210 - 216 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 105

2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-5-oktadekyylioksi-1-propyyli-4(1H)-pyridonidihydrokloridi 3/4 hydraatti; sp. 127 - 128 °C, uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/propan-2-olista;

Esimerkki 106

2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-1-(4-metyylibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidihydrokloridiseskvihydraatti; sp. 87 - 84 °C, uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/propan-2-olista;

Esimerkki 107

2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-1-(4-metoksibentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidihydrokloridi 1/4 hydraatti; sp. 144 - 147 °C, uudelleenkiteytetty propan-2-olista;

Esimerkki 108

1-sykloheksyylimetyyli-2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonioksalaatti; sp. 81 - 84 °C, uudelleenkiteytetty etyyliasetaatti/propan-2-olista;

Esimerkki 109

1-(4-klooribentsyyli)-2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonidihydrokloridi

2,5 hydraatti; sp. 70 - 74 °C, uudelleenkiteytetty etyyli-  
asettaatti/propan-2-olista;

Esimerkki 110

2-(3-dimetyyliaminopropoksimetyyli)-1-(2-metoksi-  
5 bentsyyli)-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridoniseskvihydraat-  
ti; sp. 89 - 91 °C, uudelleenkiteytetty etyyliasettaatti/  
propan-2-olista.

Esimerkki 111

3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-  
10 yyli]propionihapponitriilihydrokloridi

A. tert-butyylili-3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-  
4(1H)-pyridon-2-yyli]-2-syaanipropionaatti

15 Liuos, jossa on 21,2 g (0,15 mol) tert-butyylisyaaniasetaattia 15 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia lisätään tipoittain sekoittaen ympäristön lämpötilassa seokseen, jossa on 17,0 g (0,15 mol) kaliumtertbutylaattia 60 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Kirkas liuos lämmitetään 50 °C:een, ja siihen lisätään 5 min aikana tässä lämpötilassa liuos, jossa on 43,4 g (0,07 mol) 1-bentsyyli-  
20 li-2-bromimetyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridonihydrobromidia 150 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. 1 tunnin 55 °C:ssa sekoittamisen jälkeen reaktioseos lisätään 1,2 l:aan vettä ja uutetaan etyyliasettaatilla. Orgaaninen faasi erotetaan pois, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan  
25 kromatografoimalla silikageelipylväällä metyleenikloridi/metanolilla (9:1 tilavuus/tilavuus) ( $R_f = 0,60$ ; silikageeli, metyleenikloridi/metanolli 9:1 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan keltainen, öljymäinen tuote.

30 B. 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]-2-syaanipropionihappo

13,2 g (22 mmol) tert-butyylili-3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-3-yyli]-2-syaanipropionaattia sekoitetaan 47 ml:n kanssa 0,5N kaliumhydroksidia metanolissa ja sekoitetaan 3 päivää ympäristön lämpötilassa.  
35

Liuotin poistetaan tyhjöissä, ja jäännös liuotetaan veteen ja säädetään 2N suolahapolla happamaan pH-arvoon. Saatu sakka suodatetaan pois imupullolla, pestään vedellä ja dietyylieetterillä ja kuivataan, jolloin saadaan kiinteä, 5 väritön tuote (sp. 122 - 124 °C), joka on riittävän puhdas seuraavaa reaktiota varten.

C. 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihapponitriilihydrokloridi

4,1 g (7,4 mmol) 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-10 4(1H)-pyridon-2-yyli]-2-syaanipropionihappoa kuumennetaan 150 °C:een 30 minuutiksi. Jäähdyttämisen jälkeen tuote saadaan öljynä, joka on riittävän puhdas seuraavaa reaktiota varten.

0,5 g (1 mmol) ainetta liuotetaan etyyliasetaattiin 15 ja sekoitetaan suolan muodostamista varten dietylieetterin kanssa, joka on saturoitu kaasumaisella kloorivedyllä. Saostunut suola suodatetaan pois imupullolla ja kuivataan, jolloin saadaan beigenvärisen tuote; sp. 98 - 102 °C.

Esimerkissä 111 kuvatulle tavalle analogisesti saadaan 20 seuraava yhdiste:

Esimerkki 112

3-(1-metyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli)propionihapponitriili; sp. 85 - 87 °C, sulatettu dietylieetterin kanssa.

25 Esimerkki 113

3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propyyliamiinidihydrokloridi

3,7 g (7,3 mmol) 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihapponitriiliä sekoitetaan 40 30 ml:n kanssa metanolia, joka on saturoitu kaasumaisella ammoniakilla ja hydrogenoidaan vedyllä 60 °C:ssa ja 6 MPa:ssa autoklaavissa. Katalysaattorin suodattamisen jälkeen liuos haihdutetaan tyhjöissä, ja öljymäinen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä metyleenikloridi/- 35 metanolilla, joka on saturoitu ammoniakilla (95:5 tila-

vuus/tilavuus). Näin saadaan 2,2 g (59 % teoreettisesta) öljymäistä ainetta ( $R_f = 0,1$ , silikageeli, metyleenikloridi/metanoli, joka on saturoitu ammoniakilla 9:1 tilavuus/tilavuus), joka muutetaan eetterisellä suolahapolla hydrokloridiksi, joka sitten uudelleenkiteytetään butan-2-oni/propan-2-olista (4:1 tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 138 - 143 °C.

Esimerkki 114

10 Metyyli-3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionaatti

3,0 g (6 mmol) 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihapponitriiliä liuotetaan 30 ml:aan metanolia, joka on saturoitu kaasumaisella kloorivedyllä ja annetaan seistä 3 päivää ympäristön lämpötilassa suljetussa astiassa. Kun liuotin on stripattu pois tyhjöissä, jäännös sekoitetaan veden kanssa, säädetään laimealla natriumhydroksidin vesiliuoksella alkaliseen pH-arvoon ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuos kuivataan nedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu vaha uudelleenkiteytetään kahdesti di-isopropyylieetteristä, jolloin saadaan värittömiä kiteitä; sp. 78 - 81 °C.

Esimerkit 115 ja 116

25 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propanoli ja 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihappoamidi

5,0 g (10 mmol) 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihapponitriiliä 30 ml:ssa propan-2-olioa sekoitetaan sekoittaen ympäristön lämpötilassa 2,5 g:n (6,6 mmol) kanssa natriumborohydridiä, ja reaktioseosta sekoitetaan edelleen 4 päivää 80 °C:ssa. Kun liuotin on stripattu tyhjöissä, jäännös sekoitetaan laimean natriumhydroksidivesiliuoksen kanssa ja sekoitetaan 30 min 40 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen se uutetaan metyleenikloridiin, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja

haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä metyleenikloridi/metanolilla. Eluoidaan metyleenikloridilla, joka sisältää 1 - 5 % metanolia, jolloin saadaan raaka 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propanoli ( $R_f = 0,30$ ; silikageeli, metyleenikloridi/metanolili 9:1 tilavuus/tilavuus). Di-isopropyylieetteri/propan-2-olista (4:1 tilavuus/tilavuus) uudelleenkitetyksen jälkeen saadaan vaalean beigenvärisiä kiteitä; sp. 87 - 89 °C.

10 Eluoimalla pulvästä edelleen metyleenikloridilla, joka sisältää 6 - 10 % metanolia, saadaan raaka 3-[1-bentsyyli-5-oktadekyylioksi-4(1H)-pyridon-2-yyli]propionihappoamidi ( $R_f = 0,40$ ; silikageeli; metyleenikloridi/metanolili 9:1 tilavuus/tilavuus). Butan-2-onista uudelleenkitetyttämisen jälkeen saadaan värittömiä kiteitä; sp. 134 - 136 °C.

#### Proteiinikinaasi C-aktiivisuuden inhibointi

Keksinnön yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden kalsiumista ja fosfolipidistä riippuvan proteiinikinaasin (PKC) inhiboivan vaikutuksen selvittämiseksi tämä entsyymiaktiivisuus rikastettiin rotan aivosta. Käyttämällä kirjallisuudessa kuvattuja puhdistusvaiheita (J. Biol. Chem. 260 (1985) 15718-15722), 2 vaihetta käsittävän puhdistuksen tapauksessa, käytettiin entsyymin ominaisuutta sitoutua solumembraaneihin kalsiumin läsnäollessa ja liueta jälleen pois kalsiumia kelatoivilla aineilla (EGTA). Ensimmäisessä rikastusvaiheessa tapahtui PKC:n sitoutuminen rotan aivon membraaneihin, ja toisessa vaiheessa punasolujen niin kutsutuille "inside-out"-rakkuloille. Punasolumembraaneista liuottamisen ja uudelleenpuskuroinnin jälkeen PKC-valmiste oli läsnä 10 mM HEPES-puskurissa, 1 mM DTT, 0,1 % PEG 20000, pH 7,5. Sitä voitiin varastoida testiolosuhteissa -70 °C:ssa useita kuukausia aktiivisuutta menettämättä.

Entsyymiaktiivisuus määritettiin lisäämällä  $P^{32}$ -leimattua fosfaattia proteiiniin histoni H-1 (Sigma tyyppi III), jonka PKC voi fosforyloida.

5 Testi sisältää täten seuraavat komponentit: 50 mM HEPES-NaOH (pH 7,5), 5 mM magnesiumkloridi, 1 mM DTT, 4  $\mu$ m. vapaita kalsiumioneja, 10  $\mu$ MaTP, 1  $\mu$ g fosfatidyyli-

10 seriiniä, 0,2  $\mu$ g 1,2-dioleiinia, samoin kuin 40  $\mu$ g histoni H-1:tä ja mahdollisesti testiainetta.

Erää inkuboidaan etukäteen 4 min ajan 30 °C:ssa, ja sitten reaktio käynnistetään lisäämällä 5 nM PKC:tä. Kun on inkuboitu 5 min ajan 30 °C:ssa, reaktio keskeytetään 10-% TCA:lla, ja sitten näytteet suodatetaan pois. Fosfaatin liittäminen määritetään Cerenkov-laskulla tuikelaskurissa. Ilman testiainetta mitattu kinaasiaktiivisuus otettiin jokaisessa tapauksessa 100 %:ksi, ja yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden inhiboiva vaikutus suhteessa siihen %-arvoina. Saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa I.

#### Endoteelistä riippuva sileän lihaksen relaksaatio

20 Kanin aorttarenkaita kiinnitetään L-kirjaimen muotoisten rautalankojen väliin elinhauteeseen, joka on täytetty fysiologisella suolaliuksella (Krebs-Henseleit). Liuoksen läpi ohjataan karbogeneeniä. Lihassupistumat aloitetaan  $3 \times 10^{-7}$ :lla noradrenaaliinia. Kun jännitys on saavuttanut tasaisen tason, lisätään keksinnön mukaisia yhdisteitä. Yhdisteiden tehoa testataan ensin elinvalmisteseen, jossa on toimivaa endoteeliä. Lisäkokeessa testataan, onko relaksoituminen endoteelistä riippuvaa, yhdisteet testataan aorttarenkailla, joissa on vaurioitunut endoteeli. Endoteelistä riippuvalta relaksaatiolta, jonka saa aikaan endoteelistä riippuva relaksaatiotekijä (EDRF), vaaditaan seuraavat ominaispiirteet: Vaikutuksen puuttuminen valmisteissa, joissa on vaurioitunut endoteeli, ei relaksaation inhibitiota indometasiinilla, ja relaksaation inhibitiota NDGA:lla (nordihydroguaiareahappo), metyleeni-

35

sinisellä ja gossypolilla. Taulukossa II luetellut yhdisteet täyttävät nämä vaatimukset täysin, ja voidaan vetää johtopäätös, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat odottamattomalla tavalla EDRF:n vapautumisessa, ja relaksoivat siten verisuonen sileää lihasta.

Taulukko I

esimerkki no.	proteiinikinaasi C:n inhibitio (IC <sub>50</sub> ; mol/ml)	
10	19	2,4 x 10 <sup>-6</sup>
	54	1,4 x 10 <sup>-6</sup>
	56	2,9 x 10 <sup>-6</sup>
	57	1,9 x 10 <sup>-6</sup>
15	59	2,9 x 10 <sup>-6</sup>
	60	2,7 x 10 <sup>-6</sup>
	61	2,1 x 10 <sup>-6</sup>
	65	6,5 x 10 <sup>-6</sup>
	66	2,5 x 10 <sup>-6</sup>
20	68	1,9 x 10 <sup>-6</sup>
	69	1,5 x 10 <sup>-6</sup>
	70	2,2 x 10 <sup>-6</sup>
	71	1,8 x 10 <sup>-6</sup>
	72	3,6 x 10 <sup>-6</sup>
25	73	4,4 x 10 <sup>-6</sup>
	74	2,1 x 10 <sup>-6</sup>
	75	9,5 x 10 <sup>-6</sup>
	76	1,9 x 10 <sup>-6</sup>
	77	2,3 x 10 <sup>-6</sup>
30	78	4,6 x 10 <sup>-6</sup>
	79	2,2 x 10 <sup>-6</sup>
	80	2,6 x 10 <sup>-6</sup>
	83	2,6 x 10 <sup>-6</sup>
	84	3,4 x 10 <sup>-6</sup>
35	85	5,8 x 10 <sup>-6</sup>

	88	$3,0 \times 10^{-6}$
	89	$1,8 \times 10^{-6}$
	93	$5,5 \times 10^{-6}$
	94	$2,4 \times 10^{-6}$
5	95	$4,3 \times 10^{-6}$
	97	$4,4 \times 10^{-6}$
	98	$5,4 \times 10^{-6}$
	99	$5,2 \times 10^{-6}$
	100	$2,7 \times 10^{-6}$
10	101	$1,5 \times 10^{-6}$
	102	$2,0 \times 10^{-6}$
	103	$4,0 \times 10^{-6}$
	105	$2,0 \times 10^{-6}$
	106	$2,4 \times 10^{-6}$
15	107	$2,9 \times 10^{-6}$
	108	$2,9 \times 10^{-6}$
	109	$2,6 \times 10^{-6}$
	114	$9,0 \times 10^{-6}$
	116	$9,0 \times 10^{-6}$
20		

Taulukko II

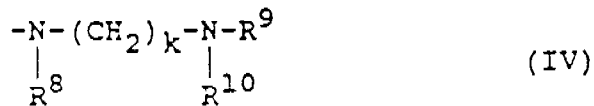
esimerkki	noradrenaliinilla ( $3 \times 10^{-7}$ mol/l) esi-	
	supistetun aortan relaksaatio; $EC_{50}$ , mol/l	
no.	toimiva endoteeli	vaurioitunut endoteeli
25	<hr/>	
	54	$1,5 \times 10^{-5}$
	101	$2 \times 10^{-5}$
	69	$3 \times 10^{-5}$
	71	$3 \times 10^{-6}$
30	88	$3,4 \times 10^{-6}$
	asetyylikoliini	$3 \times 10^{-8}$





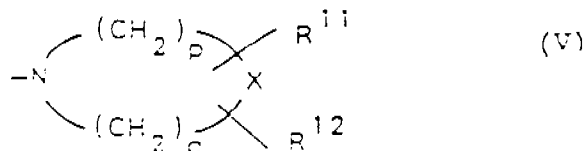
5 jossa  $R^6$  ja  $R^7$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja, alkyyli- tai  $\Omega$ -hydroksialkyyliradikaaleja, jotka sisältävät jopa 5 hiiliatomia, tai fenyyli- tai fenyylialkyyliradikaaleja, joissa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjuissa, jotka ovat joko substituomattomia tai substituoituja halogeenillä, hydroksyyllillä, alkyylillä, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, alkoksilla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, dialkyyliaminolla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, tai bentsyylioksilla; tai

15 b) yleisen kaavan IV mukainen aminoradikaali



20 jossa  $R^8$  on vetyatomi tai alkyyliradikaali, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia ja  $R^9$  ja  $R^{10}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja, alkyyliradikaaleja, jotka sisältävät jopa 5 hiiliatomia, tai fenyyli tai fenyylialkyyliradikaaleja, joissa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, jotka ovat joko substituomattomia tai substituoituja halogeenillä, hydroksyyllillä, alkyylillä, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, alkoksilla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, dialkyyliaminolla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia, tai bentsyylioksilla, ja  $k$  on kokonaisluku 2 - 5; tai

30 c) yleisen kaavan V mukainen heterosykli

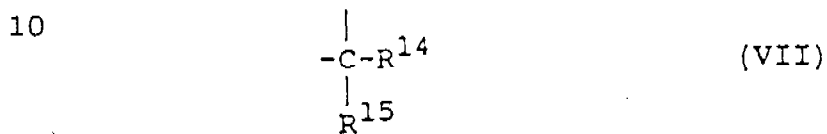


35 jossa  $R^{11}$  ja  $R^{12}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja, alkyyliradikaaleja, jotka sisältävät jopa 3 hiiliatomia, tai fenyyli- tai fenyylialkyyliradikaaleja,

joissa on jopa 5 hiiliatomiä suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, X on happiatomi, yleisen kaavan VI mukainen aminoryhmä

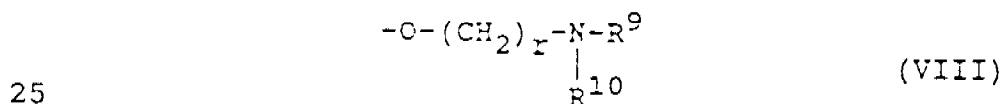


5 jossa  $R^{13}$  on vetyatomi tai fenyyli, fenyylialkyyli tai difenyylialkyyli radikaali, jossa on jopa 5 hiiliatomiä suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, ja jossa fenyyli-ryhmässä jopa 3 CH-ryhmää voi olla substituoitu tyrellä, tai yleisen kaavan VII mukainen radikaali



jossa  $R^{14}$  on vetyatomi tai fenyyli- tai fenyyli- radikaali, joka on joko substituoinen tai substituoitu halogeenilla, hydroksyyllillä, alkyylillä, joka sisältää jopa 5 hiiliatomiä, alkoksilla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomiä, dialkyyliami-  
15 nolla, joka sisältää jopa 5 hiiliatomiä, tai bentsyyliok- silla, ja  $R^{15}$  on vetyatomi, hydroksyyli- tai syaaniryhmä tai hydroksimetyyli-, aminometyyli-, karboksamidi-, etok-  
20 si- tai metoksikarbonyyliradikaali ja p ja q, jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat 2 tai 3; tai

d) yleisen kaavan VIII mukainen radikaali



25 jossa  $R^9$  ja  $R^{10}$  ovat edellä mainitut ja r on kokonaisluku 2 - 5;

ja niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan I mukaiset  
30 yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että  $R^1$  on suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön  $C_7$ - $C_{22}$ -alkyyli- tai adamantyylialkyyli- tai adamantyyli- radikaali, joka sisältää jopa 22 hiiliatomiä,  $R^2$  on suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliradikaali, joka sisältää jopa 4 hiiliatomiä, syklo-  
35 heksyyli- tai heksyyli- radikaali, substituoinen fenyyli- tai

fenyylialkyylliradikaali, jossa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, tai fenyylitai fenyylialkyylliradikaali, jossa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittuneessa alkyyliketjussa, joka on monosubstituoitu halogeenillä, hydroksyyllillä, metyyllillä, bentsyylioksilla, metoksilla tai dimetyyliaminolla, n on kokonaisluku 1 - 3, ja  $R^3$

a) halogeeniatomi, hydroksyyli-, syaani- tai karboksamidiryhmä tai alkoksikarbonyyliradikaali, joka sisältää jopa 5 hiiliatomia alkyylliryhmässä, tai yleisen kaavan III mukainen radikaali, jossa  $R^6$  ja  $R^7$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyyli-,  $\Omega$ -hydroksi-propyyli- tai bentsyylliradikaaleja; tai

b) yleisen kaavan IV mukainen aminoradikaali, jossa  $R^8$  on vetyatomi tai metyylliradikaali,  $R^9$  ja  $R^{10}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyyli-, bentsyyli- tai fenyylitetyylliradikaaleja ja k on 2, 3 tai 4; tai

c) yleisen kaavan V mukainen heterosykli, jossa  $R^{11}$  ja  $R^{12}$ , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat vetyatomeja tai metyylliradikaaleja, X on yleisen kaavan VI mukainen aminoradikaali, jossa  $R^{13}$  on vetyatomi tai fenyylitai fenyylialkyyli- tai difenyylialkyylliradikaali, jossa on jopa 5 hiiliatomia suorassa tai haaroittunut alkyyliketju, ja jolloin jopa 3 CH-ryhmää fenyylirenkaassa voi olla substituoitu tyypellä, tai X on yleisen kaavan VII mukainen radikaali, jossa  $R^{14}$  on fenyyliradikaali,  $R^{15}$  on syaani- tai aminometyylliradikaali ja p ja q ovat 2; tai

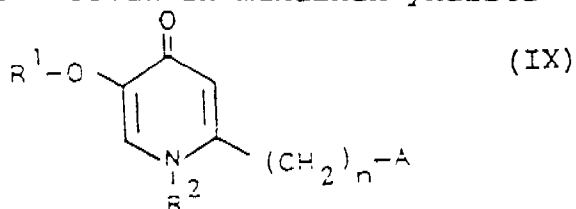
d) yleisen kaavan VIII mukainen radikaali, jossa  $R^9$  ja  $R^{10}$  ovat metyylliradikaaleja, ja r on 2 tai 3.

3. Patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että n on 1, 2 tai 3,  $R^1$  on dekyyli-, tetradekyyli-, eikosanyyli-, oktadekenyyli-, oktadekyyli-, 2-oktyylidekyyli- tai adamantyylietyylliradikaali,  $R^2$  on propyyli-, metyyli-, fenyylitai bentsyyli-

li-, metyylibentsyyli-, klooribentsyyli-, metoksibentsyyli-, sykloheksyyylimetyyli-, dimetyyliaminobentsyyli-, dimetyyliaminopropyyli-, bentsyylioksibentsyyli-, bentsyylioksifenyli-, fenylietyyli-, hydroksibentsyyli- tai hydroksifenyyliradikaali ja  $R^3$  on bromiatomi, hydroksi-, syaani-, amino- tai karboksamidiryhmä tai metoksikarbonyyli-, dimetyyliaminopropyyliamino-, dimetyyliaminopropyyli-N-metyyliamino-, hydroksipropyyliamino-, dimetyyliamino-N-metyyliamino-, aminopropyyliamino-, aminoetyyliamino-, aminobutyliamino-, dimetyyliamino-, dimetyyliaminopropoksi-, N-bentsyyli-N-metyyliaminopropyyliamino-, N-bentsyyli-N-metyyliamino-, metoksikarbonyylimetyylipiperatsiino-, bentsyylipiperatsiino-, difenyylimetyylipiperatsiino-, aminometyylifenyylipiperidiino-, fenyylipiperatsiino-, fenyylietyylipiperatsiino-, pyrimidinyylipiperatsiino- tai metyylipiperatsiinoradikaali.

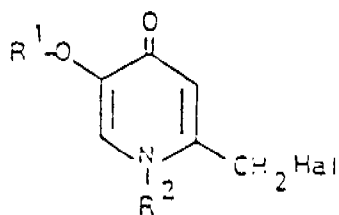
4. Menetelmä minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaisen yleisen kaavan I mukaisten alkoksi-4(1H)-pyridonijohdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että joko

a) yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



25

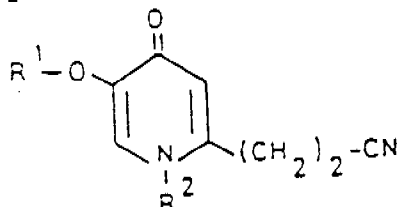
jossa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat edellä mainitut,  $n$  on 1 ja  $A$  on nukleofuginen ryhmä, joka voidaan lohkaista pois, saatetaan reagoimaan tunnetulla tavalla yleisen kaavan X, XI tai XII mukaisen aminoyhdisteen kanssa



5

IXa

jossa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä mainitut ja Hal on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan tunnetulla tavalla syaanietikkahappoesterin kanssa, saippuoidaan ja dekarboksyloidaan, ja näin saadusta yleisen kaavan Ia mukaisesta syaaniyhdisteestä



15

Ia

jossa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä mainitut, valmistetaan kirjallisuuden tuntemilla menetelmillä yleisen kaavan I mukainen esteri-, amino-, hydroksyyli- tai amidoyhdiste.

5. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaista yhdistettä, samoin kuin tavanomaisia apuaineita ja lisäaineita.

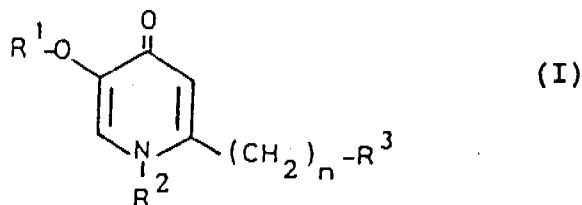
6. Minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaisten yhdisteiden käyttö sydän- ja verisuonisairausten, kuten veritulppien, valtimonkoveutustaudin ja liiallisen verenpaineen, ja tulehdussairausten, allergioiden, syöpien ja keskushermoston määrättyjen rappeuttavien sairauksien ennaltaestoon ja/tai hoitoon.

7. Minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaisten yhdisteiden käyttö farmaseuttisten koostumusten valmistamiseen sydän- ja verisuonisairausten, kuten veritulppien, valtimonkoveutustaudin ja liiallisen verenpaineen, ja tulehdussairausten, allergioiden, syöpien ja keskushermoston määrättyjen rappeuttavien sairauksien ennaltaestoa ja/tai hoitoa varten.

35

## Patentkrav:

1. Alkoxi-4(H)-pyridonderivat med den allmänna formeln I



10

k ä n n e t e c k n a d e därav, att R¹ är en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad C<sub>7</sub>-C<sub>22</sub>-alkyl- eller adamantylalkylradikal med högst 22 kolatomer, R² är en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad alkylradikal med högst 5 kolatomer, en cykloalkylmetylradikal med 5 - 7 kolatomer i cykloalkylringen, en fenyl- eller fenylalkylradikal med högst 5 kolatomer i den raka eller förgrenade alkylkedjan, vilken endera är osubstituerad eller substituerad med halogen, hydroxyl, alkyl med högst 5 kolatomer, alkoxi med högst 5 kolatomer, dialkylamino med högst 5 kolatomer eller bensyloxi eller det är en aminoalkylradikal med den allmänna formeln II

15

20



vari R<sup>4</sup> och R<sup>5</sup>, vilka är identiska eller olika, är väteatomer eller alkylradikaler med 1 - 3 kolatomer och m är ett heltal 2 - 5, n är ett heltal 1 - 5 och R<sup>3</sup> är endera

30

a) en halogenatom, en hydroxyl-, cyano- eller karboxamidgrupp eller en alkokikarbonylradikal med 1 - 5 kolatomer i alkyldelen eller en aminogrupp med den allmänna formeln III

35



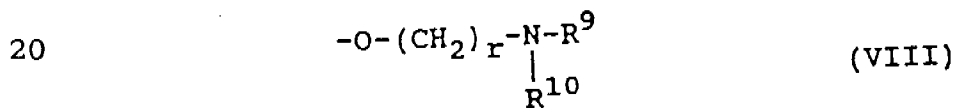


vari  $R^{13}$  är en väteatom eller en fenyl-, fenylalkyl- eller difenylalkylradikal med högst 5 kolatomer i den raka eller förgrenade alkylkedjan och vari, i fenylringen högst 3 CH-grupper kan vara substituerade med kväve, eller en radikal  
5 med den allmänna formeln VII



10 vari  $R^{14}$  är en väteatom eller en fenylradikal, vilken endera är osubstituerad eller substituerad med halogen, hydroxyl, alkyl med högst 5 kolatomer, alkoxi med högst 5 kolatomer, dialkylamino med högst 5 kolatomer eller ben-  
15 syloxi och  $R^{15}$  är en väteatom, en hydroxyl- eller cyano-grupp eller en hydroximetyl-, aminometyl-, karboxamid-, etoxi- eller metoxikarbylradikal och p och q, vilka är identiska eller olika, är 2 eller 3; eller

d) en radikal med den allmänna formeln VIII



vari  $R^9$  och  $R^{10}$  har ovan angivna betydelser och r är ett heltal 2 - 5;

25 samt deras farmakologiskt godtagbara salter.

2. Föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att  $R^1$  är en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad  $C_7$ - $C_{22}$ -alkyl- eller adamantylradikal med högst 22 kolatomer,  
30  $R^2$  är en rakkedjad eller förgrenad alkylradikal med högst 4 kolatomer, en cyklohexylmetylradikal, en osubstituerad fenyl- eller fenylalkylradikal med högst 5 kolatomer i den raka eller förgrenade alkylkedjan eller en fenyl- eller fenylalkylradikal med högst 5 kolatomer i den raka eller  
35 förgrenade alkylkedjan, vilken är monosubstituerad med

halogen, hydroxyl, metyl, bensyloxi, metoxi eller dimetylamino,  $n$  är ett heltal 1 - 3, och  $R^3$  är

5 a) en halogenatom, en hydroxyl-, cyano- eller karboxamidgrupp eller en alkokikarbonylradikal med högst 5 kolatomer i alkyliden eller en radikal med den allmänna formeln III, vari  $R^6$  och  $R^7$ , vilka är identiska eller olika, är väteatomer eller metyl-,  $\Omega$ -hydroxipropyl- eller bensylradikaler; eller

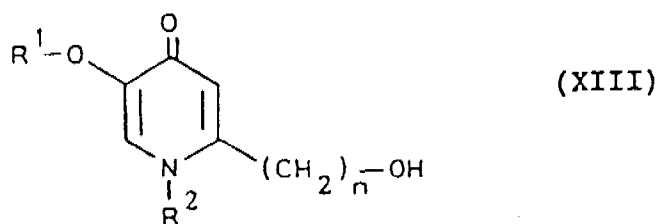
10 b) en aminoradikal med den allmänna formeln IV, vari  $R^8$  är en väteatom eller en metylradikal,  $R^9$  och  $R^{10}$ , vilka är identiska eller olika, är väteatomer eller metyl-, bensyl- eller fenyletylradikaler och  $k$  är 2, 3 eller 4; eller

15 c) en heterocykel med den allmänna formeln V, vari  $R^{11}$  och  $R^{12}$ , vilka är identiska eller olika, är väteatomer eller metylradikaler,  $X$  är en aminoradikal med den allmänna formeln VI, vari  $R^{13}$  är en väteatom eller en fenyl-, fenylalkyl- eller difenylalkylradikal med högst 5 kolatomer i den raka eller förgrenade alkylkedjan och vari högst 20 3 CH-grupper i fenylringen kan vara substituerade med kväve eller  $X$  är en radikal med den allmänna formeln VII, vari  $R^{14}$  är en fenylradikal,  $R^{15}$  är en cyano- eller aminometylradikal och  $p$  och  $q$  är 2; eller

25 d) en radikal med den allmänna formeln VIII, vari  $R^9$  och  $R^{10}$  är metylradikaler och  $r$  är 2 eller 3.

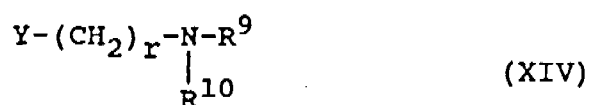
3. Föreningar med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att  $n$  är 1, 2 eller 3,  $R^1$  är en decyl-, tetradecyl-, eikosanyl-, oktadecenyl-, oktadecyl-, 2-oktyldecyl- eller adamantyletylradikal,  $R^2$  är en propyl-, metyl-, fenyl-, bencyl-, metylbensyl-, klorbencyl-, metoxibencyl-, cyklohexylmetyl-, dimetylaminobensyl-, dimetylaminopropyl-, bensyloxibensyl-, bensyloxifenyl-, fenyletyl-, hydroxibencyl- eller hydroxifenylradikal och  $R^3$  är en bromatom, en hydroxi-, 35 cyano-, amino- eller karboxamidgrupp eller en metoxikar-

b) en förening med den allmänna formeln XIII



vari  $R^1$  och  $R^2$  har ovan angivna betydelser och  $n$  är 1, om-  
sätts med en förening med den allmänna formeln XIV

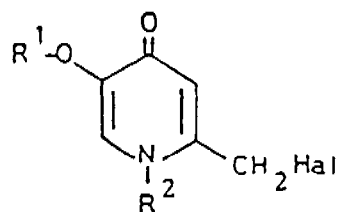
10



15 vari  $R^9$ ,  $R^{10}$  och  $r$  har ovan angivna betydelser och  $Y$  är en  
avspjälkbar grupp, i ett lämpligt lösningsmedel under ba-  
siska förhållanden; eller

c) när  $n$  är 2 eller 3 och  $R^3$  är amino, hydroxyl,  
cyano, metoxikarbonyl eller karboxamid, omsätts en 2-halo-  
genmetylpyridon med den allmänna formeln IXa

20

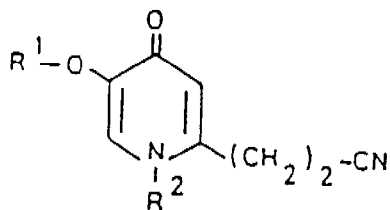


25

IXa

vari  $R^1$  och  $R^2$  har ovan angivna betydelser och Hal är en  
halogenatom, med en cyanoättiksyraester på känt sätt, för-  
tvålas och dekarboxyleras och från den sålunda erhållna  
30 cyanoföreningen med den allmänna formeln Ia

35



Ia

vari  $R^1$  och  $R^2$  har ovan angivna betydelser, framställs en ester-, amino-, hydroxyl- eller amidoförening med den allmänna formeln I enligt metoder, kända ur litteraturen.

5           5. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -  
n a d   därav, att den innehåller åtminstone en förening enligt något av patentkraven 1 - 3 ävensom konventionella adjuvanter och tillsatsmedel.

10           6. Användning av föreningar enligt något av patentkraven 1 - 3 för förebyggande och/eller behandling av hjärt- och blodkärslsjukdomar, såsom tromboser, arterioskleros och hypertension, samt av inflammationer, allergier, cancer och vissa degenerativa skador i det centrala nervsystemet.

15           7. Användning av föreningar enligt något av patentkraven 1 - 3 för framställning av farmaceutiska kompositioner för förebyggande och/eller behandling av hjärt- och blodkärslsjukdomar, såsom tromboser, arterioskleros och hypertension, samt av inflammationer, allergier, cancer och vissa degenerativa skador i det centrala nervsystemet.  
20

PATENTTIHAK. NRO	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU								
			EP	US							
910554	C07D 213/69	RLA	x	x							
TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT										TUTK. KESK. *)
	FI	SE	NO	DK	CH	DE	WO	EP	GB	US	
C07D 213/69	x	x	x	x							
C07D 31/24-46	x	x	x	x							
C07D 401/06	x	x	x	x							
C07D 401/14	x	x	x	x							

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1) US-A-296564)	260-247.5	
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		

\*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA  
KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,  
HAKUSANAT YM.)

*Journal of Heterocyclic Chemistry*  
vol. 23, (1986), p. 5-8

*Journal of Medicinal Chemistry*  
vol. 17, (1974), p. 1-5

*Chemical Abstracts* vol. 90, (1979), 167745d

HELSINKI

8.10.93  
PÄIVÄYS

*Esko Santala*  
ALLEKIRJOITUS