

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832970 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 832970

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D401/10

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.08.1983

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.08.1983

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.02.1984

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

23.08.1982 US 410,803 22.07.1983 US 515,799

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Warner-Lambert Company, Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bristol, James A., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Sircar, Ila, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Kardiotoniset yhdisteet.

Kardiotona föreningar.

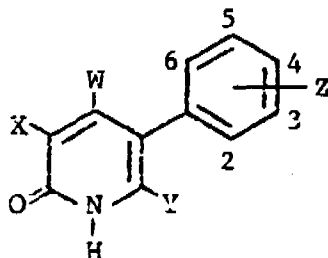
Kardiotoniset yhdisteet - Kardiotona föreningar.

Keksinnön kohteena ovat sydämen vajaatoiminnan hoitamisessa käyttökelpoiset yhdisteet ja farmaseuttiset koostumukset.

- 5 Erityisesti keksintö koskee tiettyjä 2(1H)-pyridinoniyhdisteitä, menetelmiä tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia, ja menetelmää sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi nisäkkäällä antamalla näitä farmaseuttisia koostumuksia.
- 10 GB-patenttihakemuksessa 2,070,606, julkaistu 9.9.1981, kuvataan tiettyjä 2(1H)-pyrididinonijohdannaisia ja niiden käyttöä sydänlääkkeinä.

- US-patentissa 4,313,951 kuvataan tiettyjä 3-substituoituja-6-(alempialkyyli)-5-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoneja ja niiden käyttöä sydänlääkkeinä.
- 15

Yleisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee substituoituja 2(1H)-pyridinoniyhdisteitä, joilla on rakennekaava I



jossa kaavassa

A) X on

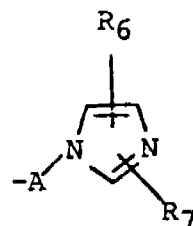
- 20
- 1) H, CH₂OH, F, Cl, Br, CN,
 - 2) CO₂R₁, jossa R₁ on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä metalli- tai amiinikaton,
 - 3) CONR₂R₃, jossa R₂ ja R₃ ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-6-hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai
 - 25 4) NR₄R₅, jossa R₄ ja R₅ ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,

B) W ja Y ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja

C) Z on mikä tahansa seuraavista ryhmistä 1-11, liittyneenä fenyyliin 3- tai 4-asemaan:

5

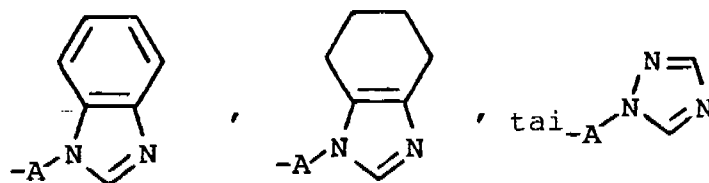
1)



jossa A on suora sidos fenyyliin, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$ (jossa n on 1-4), ja R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1-6 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli;

10

2)

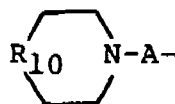


jossa A on sama kuin yllä;

3) NHR_8 , jossa R_8 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, $(CH_2)_nNH_2$, jossa n on 2-6 tai SO_2R_9 , jossa R_9 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

15

4)



jossa A on sama kuin yllä, ja R_{10} on

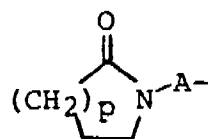
(a) CH_2

(b) happi tai

(c) rikki;

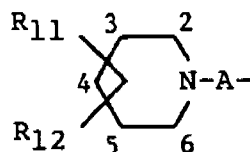
20

5)



jossa A on sama kuin yllä, ja p on luku 1-3;

6)



jossa A on sama kuin yllä, ja R_{11} ja R_{12} ovat liittyneet piperidiinirenkaan samaan hiiliatomiin, joka voi olla hiili numero 3 tai 4, ja jossa, kun R_{11} on vety, R_{12} on

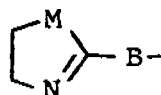
a) fenyyli,

b) hydroksi tai

c) 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi ja

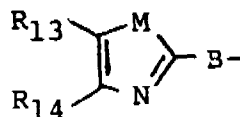
d) kun R_{11} ei ole vety, R_{11} ja R_{12} yhdessä ovat eteenidioksi;

7)



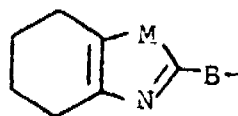
jossa B on suora sidos fenyylirenkaaseen tai NH, ja M on NH, O tai S;

8)



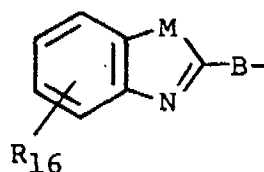
jossa B ja M ovat samat kuin yllä ja R_{13} ja R_{14} ovat toisistaan riippumatta vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai $R_{15}CHOH$, jossa R_{15} on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

9)



jossa B ja M ovat samat kuin yllä;

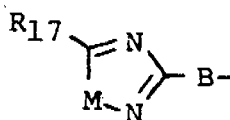
10)



5

jossa B ja M ovat samat kuin yllä, ja R_{16} on vety, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$ tai $-S(O_2)CH_3$;

11)



10

jossa B ja M ovat samat kuin yllä, ja R_{17} on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai $R_{18}CHOH$, jossa R_{18} on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli.

15

Ensimmäisessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa X on vety, hydroksimetyyli, fluori, bromi tai syano, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

20

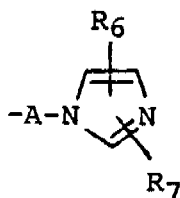
Toisessa erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa X on $-CO_2R_1$, jossa R_1 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä metalli- tai amiinikationi.

Kolmannessa erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa X on $-CONR_2R_3$, jossa R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety

tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

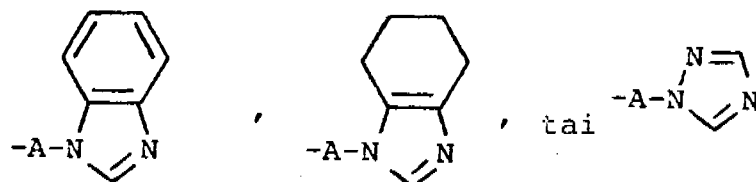
Neljännessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa X on
 5 $-NR_4R_5$, jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Viidennessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



10 jossa A on suora sidos yhdisteen I fenyyliirenkäseen, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$ (joissa n on 1-4), ja R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kuudennessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö
 15 koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on

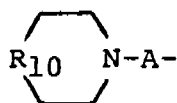


joissa A on suora sidos yhdisteen I fenyyliirenkäseen, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$, (joissa n on 1-4).

Seitsemännessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on
 20 $-NHR_8$, jossa R_8 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, $(CH_2)_nNH_2$, jossa n on 2-6, tai SO_2R_9 , jossa R_9 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

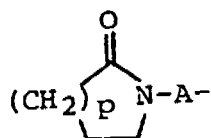
Kahdeksannessa erityisessä suoritusmuodossaan keksintö
 25 koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa

Z on



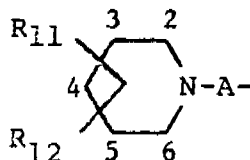
ja jossa A on suora sidos yhdisteen I fenyyllirenkaaseen, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$ (joissa n on 1-4), R_{10} on CH_2 , happi tai rikki, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

- 5 Yhdeksännessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



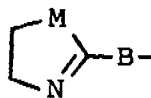
ja jossa A on suora sidos yhdisteen I fenyyllirenkaaseen, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$ (joissa n on 1-4, ja p on 1-3, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

- 10 Kymmenennessä erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



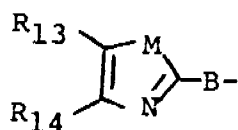
ja jossa A on suora sidos yhdisteen I fenyyllirenkaaseen, $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2)_{n+1}$ (joissa n on 1-4), ja R_{11} ja R_{12} ovat liittyneenä piperidiinirenkaan samaan hiiliatomiin, joka voi olla hiili numero 3 tai 4, ja jossa, kun R_{11} on vety, R_{12} on fenyyli, hydroksi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, ja kun R_{11} ei ole vety, R_{11} ja R_{12} yhdessä ovat eteenidioksi, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

- 20 Yhdennessätoista erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



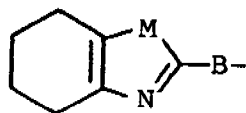
ja jossa B on suora sidos fenyyllirenkaaseen tai NH, ja M on NH, O tai S, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kahdennessatoista erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



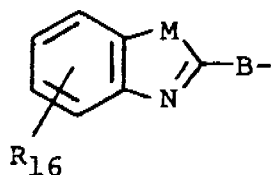
ja jossa B on suora sidos fenyyllirenkaaseen tai NH, ja M on NH, O tai S, ja R₁₃ ja R₁₄ ovat toisistaan riippumatta vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai R₁₅CHOH, jossa R₁₅ on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kolmannessatoista erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



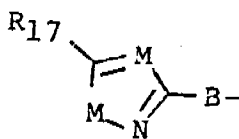
ja jossa B on suora sidos fenyyllirenkaaseen tai NH, ja M on NH, O tai S, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Neljännessätoista erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



ja jossa B on suora sidos fenyyliin tai NH, ja M on NH, O tai S, ja R_{16} on vety, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, $-SCH_3$, $-S(O)H_3$ tai $-S(O_2)CH_3$, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suoloja.

Viidennessätoista erityisessä suoritusmuodossaan keksintö koskee yhdistettä, jonka rakennekaava on I, jossa Z on



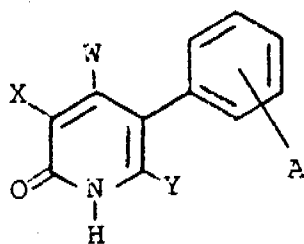
jossa B on suora sidos fenyyliin tai NH, ja M on NH, O tai S, ja R_{17} on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai $R_{18}CHOH$, jossa R_{18} on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suoloja.

Farmaseuttista koostumusta koskevassa suoritusmuodossaan keksinnön kohteena on yhdiste, jonka rakennekaava on I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Farmaseuttista menetelmää koskevassa suoritusmuodossaan keksinnön kohteena on menetelmä sydänlihaksen supistymiskyvyn lisäämiseksi ja sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi sellaisen hoidon tarpeessa olevalla nisäkkäällä, joka menetelmä on sellainen, että annetaan tehokas määrä farmaseuttista koostumusta, joka sisältää rakennekaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa useilla menetelmillä, joiden katsotaan olevan ekvivalentteja keksinnön tarkoituksiin.

Yhdessä tällaisessa menetelmässä yhdistettä, jonka rakennekaava on II



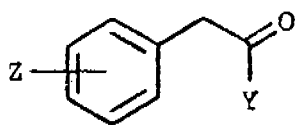
II

jossa ryhmät W, X ja Y ovat samat kuin yllä ja A on fluori, käsitellään kaavan Z-H mukaisella yhdisteellä, jossa Z on sama kuin yllä.

Tämä menetelmä voidaan toteuttaa saattamalla yhdiste II ja Z-H reagoimaan keskenään emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, läsnäollessa lämpötilassa välillä n. 200 - 300 °C kunnes reaktio on oleellisesti saatettu loppuun. 24-36 tunnin pituinen jakso on tavallisesti riittävä. Katalyytin, kuten kupari/kupari(I)jodidin läsnäolo on suotavaa.

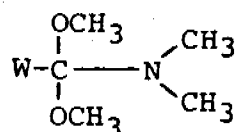
Rakennekaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä (joissa W on vety) voidaan valmistaa ammattimiehelle tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi fluorifenyyli-2-alkanoni (tai fluorifenyyliasetaldehydi) voidaan kondensoida N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyli-asetaalin kanssa vastaavan 1-(fluorifenyyli)-2-(dimetyyliamino)etenyyli-alkanonin (alkanaalin) tuottamiseksi. Näin tuotetun alkanonin (alkanaalin) käsittely syanoasetamidilla emäksisissä olosuhteissa tuottaa vastaavasti substituoitua kaavan II mukaista yhdistettä, jossa X on CN. Tämä menetelmä voidaan suorittaa olennaisesti kuten GB-patenttihakemuksessa 2 070 606, julk. 99.1981, ja US-patentissa 4 313 951 on selitetty. Näin tuotetun yhdisteen CN-ryhmä voidaan haluttaessa muuttaa muiksi X-ryhmiksi menetelmillä, jotka ovat tunnettuja ammattimiehille.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä yhdiste, jolla on rakennekaava III



III

jossa Y ja Z ovat samat kuin yllä, muutetaan keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi olennaisesti samanlaisilla menetelmillä kuin yllä fluorifenyyli-2-alkanoni-(fluorifenyyliasetaldehydin) muuttaminen kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi. So. kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyli-asetaalin tai substituoidun N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyli-asetaalin kanssa, jonka kaava on IV



IV

(jossa W on sama kuin yllä) vastaavan 1-(fluorifenyyli)-2-(dimetyyliamino)etenyyli-alkanonin (tai alkanaalin) tuottamiseksi. Saatavan alkanonin tai alkanaalin käsitely syanoasetamidilla emäksisissä olosuhteissa tuottaa vastaavan substituoidun, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X on syano.

Tällä menetelmällä tuotetun yhdisteen syanoryhmä muutetaan muiksi X-ryhmiksi (joissa X on sama kuin yllä) menetelmillä, jotka ovat tunnettuja ammattimiehelle.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuus sydänlääkkeinä on osoitettu niiden tehokkuudella farmakologisissa standardikoementelmissä, esimerkiksi niiden aiheuttamalla huomattavalla lisäyksellä pentobarbitaalilla nukutetun koiran sydänlihaksen supistumiskykyyn sydämen lyöntinopeuden ja verenpaineen muuttuessa vain vähän tai minimaalisesti. Tämä koemenetelmä on selitetty seuraavissa kappaleissa.

Koe sydänlihaksen supistumisaktiivisuuden määrittämiseksi in vivo nukutetulla koiralla

Tässä seulontakokeessa määritetään yhdisteen kasvavien laskimonsisäisten annosten vaikutuksia sydänlihaksen

supistumiskykyyn (vasemman kammion paineen dp/dt max), sydämen lyöntinopeuteen ja aortan verenpaineeseen pentobarbitaalilla nukutetulla koiralla.

Menetelmät

- 5 Kumpaakin sukupuolta olevat täysikasvuiset sekarotuiset koirat nukutetaan pentobarbitaalilla, 35 mg/kg i.v. ja pidetään tämän jälkeen nukutettuina antamalla jatkuvas-
10 ti pentobarbitaalia, 3,5 mg/kg/tunti. Henkitorvi intuboidaan, mutta eläinten annetaan hengittää itse. Reisilaski-
mo kanyloidaan koeaineiden antamista varten. Millar-katetrikärkinen paineenmittauslaite tai nesteellä täytetty
katetri pannaan nousevaan aorttaan reisivaltimon kautta aorttaverenpaineen mittaamiseksi. Millar-katetrikärkinen
15 paineenmittauslaite pannan vasempaan kammioon yhteisen pää-
valtimon kautta vasemman kammion verenpaineen mittaamiseksi. Neulaelektrodit asetetaan ihonalaisesti kytkentä (lead)
II elektrokardiogrammin (EKG) rekisteröimiseksi.

- Vasemman kammion ja aortan verenpaine rekisteröidään
piirturilla. Sydämen lyöntinopeus, käyttäen biotakometria,
20 joka saa sysäyksen EKG:n R-aallosta, ja vasemman kammion
verenpaineen ensimmäinen derivaatta (dp/dt), joka saadaan
differentiaattorivahvistimella, joka on kytketty vastaa-
vaan paineenvahvistimeen, rekisteröidään myös. Ennen koe-
yhdisteen antamista käytetään ainakin 30 minuutin jaksoa
25 kontrolloijarvojen saamiseksi.

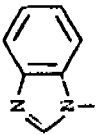
- Liuokoisuudesta riippuen yhdisteet liuotetaan 0,9 %
suolaliuokseen tai laimeaan HCl:ään tai NaOH:iin (0,1 tai
1,0 N) ja laimennetaan tilavuuteen normaalilla suolaliuok-
sella. Etanolia tai dimetyyliasetamidia voidaan käyttää
30 liuottimina, jos riittävät laimennokset voidaan tehdä. Tar-
koituksenmukaisista liuotinkontrolleista huolehditaan tar-
vittaessa.

Kukin annos koeyhdistettä annetaan tilavuudessa 0,1 mg/kg yhden minuutin aikana.

Tarvittaessa yllä selitetyllä nukutetun koiran menetelmällä ja annettaessa laskimonsisäisesti nopeudella n. 0,01 - 0,31 mg/kg/minuutti aiheuttavat keksinnön mukaiset yhdisteet annoksesta riippuvan, huomattavan lisäyksen sydänlihaksen supistumiskykyyn, sydämen lyöntinopeuden ja verenpaineen muuttuessa vain vähän tai minimaalisesti.

Näiden keksinnön mukaisilla yhdisteillä suoritettujen kokeiden tyypillisiä tuloksia on esitetty seuraavassa taulukossa. Testattujen yhdisteiden rakenteet vastasivat rakennetta I; taulukossa on annettu substituenttiryhmien W, X, Y ja Z merkitykset.

TAULUKKO

Esimerkki	W	X	Y	Z	Annos mg/kg rumilipai- hoa	% sydänlihak- sen supistu- miskyvyn muu- tos	% sydänlihak- lyöntino- peiden muu- tos	% verenpaineen muutos
1	Hydrogeeni	Syano	Metyyli		0,01 0,03 0,10 0,3	39 116 136 139	3 26 38 54	-1,5 -7,0 -19,5
2	Hydrogeeni	Hydrogeeni	Metyyli		0,01 0,03 0,10 0,31	36 85	3 9 17 26	3 3 11 20
3	Hydrogeeni	Amino	Metyyli		0,01 0,03 0,10 0,31 1,00	23 71	1 6 14 19 16	1 4 12 24 30
4	Hydrogeeni	Syano	Metyyli		0,01 0,03 0,10 0,31 1,00	6 8 8 1 12	5 10 11 11 9	4 4 5 5 10

Keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat farmaseut-
 tisesti hyväksyttäviä suoloja orgaanisten ja epäorgaanis-
 ten happojen kanssa. Esimerkkejä suolamuodostukseen sopi-
 vista hapoista ovat kloorivety-, rikki-, fosfori-, boori-
 5 ja metaanisulfonihappo tms. Suolat valmistetaan saattamal-
 la yhteen vapaa emäsmuoto ja riittävä määrä haluttua hap-
 poa tavanomaisella tavalla. Vapaat emäsmuodot saadaan ta-
 kaisin käsittelemällä suolamuotoa emäksellä. Esimerkiksi
 10 voidaan käyttää emästen laimeita vesiliuoksia. Laimeat
 natriumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, ammoniakkin ja nat-
 riumbikarbonaatin vesiliuokset ovat sopivia tähän tarkoi-
 tukseen. Vapaat emäsmuodot eroavat vastaavista suolamuo-
 doistaan jonkin verran tiettyjen fysikaalisten ominaisuuksien
 15 suhteen, kuten liukoisuuden polaarisiin liuottimiin,
 mutta suolat ovat muutoin ekvivalentteja vastaavien va-
 paiden emäsmuotojen kanssa keksinnön tarkoituksiin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä liukene-
 mattomassa samoin kuin liuenneessa muodossa, mukaanlukien
 hydratoituneet muodot. Yleisesti liuenneet muodot farmaseut-
 20 tisesti hyväksyttävissä liuottimissa, kuten vedessä, eta-
 nolissa tms. ovat ekvivalentteja liukenemattomien muoto-
 jen kanssa keksinnön tarkoituksiin.

Keksinnön tarkastelemat alkyyli- ja asyyli- (alkano-
 yyli) ryhmät sisältävät sekä suoria että haaroittuneita
 25 hiiliketjuja, joissa on 1-6 hiiliatomia. Tällaisten ryh-
 mien edustajia ovat metyyli, etyyli, isopropyyli, pentyy-
 li, 3-metyylipentyyli, metanoyyli, etanoyyli, propanoyy-
 li, 2-etyylipropanoyyli tms. Edullisimpia ovat metyyli,
 etyyli ja etanoyyli.

30 Keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät Z-substitu-
 oidun fenyyli-ryhmän, joka substituentti, Z, on sijoittu-
 nut bentseenirenkaan joko 3- tai 4-asemaan. Mieluiten Z
 on sijoittunut bentseenirenkaan 4-asemaan.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa ja
 35 antaa lukuisissa oraalisissa ja parenteraalisissa annos-

muodoissa. Ammattimiehelle on selvää, että seuraavat annosmuodot voivat sisältää aktiivisena komponenttina joko kaavan I mukaista yhdistettä tai kaavan I mukaisen yhdisteen vastaavaa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai
 5 tällaisten yhdisteiden ja/tai suolojen seosta.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tässä keksinnössä selitetyistä yhdisteistä, inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteitä valmisteita ovat jauheet,
 10 tabletit, hajoavat rakeet, kapselit, tärkkelyskapselit ja peräpuikot. Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampia aineita, jotka voivat toimia myös laimentimina, flavoriaineina, liuottimina, voiteluaineina, suspendoivina aineina, sideaineina tai tabletteja hajottavina aineina; se
 15 voi olla myös kapseloimisaine. Jauheissa kantoaine on hienojakoinen kiinteä aine, joka on sekoitettuna hienojakoiseen aktiiviseen yhdisteeseen. Tableteissa aktiivinen yhdiste on sekoitettu välttämättömät sitomisominaisuudet omaavaan kantoaineeseen sopivassa suhteessa ja puristettu haluttun muotoon ja kokoon. Jauheet ja tabletit sisältävät mieluiten 5:stä tai 10:stä n. 70 %:iin aktiivista aineosaa. Sopivia kiinteitä kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, liivate, tragantti,
 25 metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, alhaisessa lämpötilassa sulava vaha, kaakaovoi tms. Termin "valmiste" piiriin on tarkoitettu kuuluvaksi aktiivisesta yhdisteestä ja kantoaineena toimivasta kapseloimisaineesta muodostettu kapseli, jossa aktiivinen komponentti
 30 (ilman muita kantajia tai niiden kanssa) on kantoaineen ympäröimä, joka kantoaine on siten yhdistyneenä tähän. Samoin tärkkelyskapselit sisältyvät tähän. Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää kiinteinä annosmuotoina, jotka ovat sopivia annettavaksi suun kautta.
 35

Nestemäisiin valmisteisiin kuuluvat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkinä voidaan mainita vesi- tai vesi-propyleeniglykoliliuokset parenteraaliseen injektioon. Nestemäisiä valmisteita voidaan myös muotoilla liuokseksi polyeteeniglykolin vesiliuoksessa. Suun kautta annettavaksi sopivia vesiliuoksia voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen komponentti veteen ja lisäämällä haluttuja sopivia väriaineita, flavoreita, stabilointiaineita ja sakeuttimia. Suun kautta annettavaksi sopivia vesipitoisia suspensioita voidaan tehdä dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen komponentti veteen viskoosin aineen kanssa, so. luonnon- tai synteettisten kumien, hartisien, metyylliselluloosan, natriumkarboksimeyylliselluloosan ja muiden tunnettujen suspendoimisaineiden kanssa.

Mieluiten farmaseuttinen valmiste on yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivan määrän aktiivista komponenttia. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, pakkauksen sisältäessä erillisiä määriä valmistetta, esim. pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita lääkepulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi myös olla kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti itsessään tai se voi olla sopiva määrä mitä tahansa näitä pakattuja muotoja.

Aktiivisen yhdisteen määrä valmisteen yksikköannoksessa voi vaihdella tai se voidaan säätää välille 1-100 mg nimenomaisesta käytöstä ja aktiivisen aineosan voimakkuudesta riippuen.

Terapeuttisessa käytössä sydänlääkkeinä keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa menetelmässä käytettyjä yhdisteitä annetaan alkuannoksena n. 0,001 mg - n. 1,0 mg/kg päivässä. Päivittäiset annosrajat n. 0,01 mg - n. 0,5 mg/kg ovat edulliset. Annostus voi kuitenkin vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä. Oikean annostuksen määrittäminen kussakin tilanteessa on ammattimiehen harkinnassa. Yleensä

hoito aloitetaan pienemmillä annoksilla, jotka ovat vähäisempiä kuin yhdisteen optimiannos. Tämän jälkeen annostusta nostetaan pienin lisäyksin kunnes optimivaikutus kyseisissä olosuhteissa saavutetaan. Mukavuussyistä
 5 päivittäinen kokonaisannos voidaan haluttaessa jakaa ja antaa osina päivän mittaan.

Seuraavat keksintöä rajoittamattomat esimerkit kuvaavat keksijöiden edullisimpina pitämiä menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

10 Esimerkki 1

1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridiinikarbonitriili

Seosta, jossa on 1,2-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridiinikarbonitriiliä (5,0 g), imidatsolia (25 g), kaliumkarbonaattia (5 g), kuparia (0,5 g)
 15 ja kupari(I)jodidia (0,5 g) kuumennetaan tasan 200⁰:C:ssa 24 tuntia ja sitten 260⁰C:ssa 8 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Suodos tehdään happamaksi 6 N suolahapolla ja sakka kerätään.
 20 Tätä kiinteää ainetta keitetään 1 litrassa metanolia ja kuuma seos suodatetaan. Suodos haihdutetaan 200 ml:n tilavuuteen ja jäähdytetään, jolloin 0,7 g 1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridiinikarbonitriiliä: sp. 300-301⁰C.

25 Esimerkki 2

1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridiinikarbonitriili (vaihtoehtoinen menetelmä)

Seosta, jossa on 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanonia (1,0 g) ja N,N-dimetyyliformamidi-dietyyli-asetaalina (10 ml) 20 ml:ssa asetonitriiliä sekoitetaan yli yön. Seos konsentroidaan pyöröhaihduttimessa ja jäännös liuotetaan 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia ja käsitellään 0,46 g:lla syanoasetamidia ja 0,6
 35 g:lla natriummetoksidia. Tätä seosta kuumennetaan palau-

tusjäähdyttään viisi minuuttia, jäähdytetään ja konsentroidaan pyöröhaihduttimessa. Jäännös suspendoidaan veteen (40 ml) ja kiinteä aine kerätään ja uudelleenki-
teytetään 2-propanolista, jolloin saadaan 0,2 g 1,2-
5 dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-
2-okso-3-pyridiinikarbonitriiliä; sp. 298-300°C.

Esimerkki 3

1,2-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-6-metyyli-2-okso-
3-pyridiinikarbonitriili

10 Seosta, jossa on 4-fluorifenyyliasetonia (50 g) ja
162,5 ml N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalina 75
ml:ssa asetonitriiliä sekoitetaan 12 tuntia, ja sitten
reaktioseos konsentroidaan pyöröhaihduttimessa. Kiin-
teä jäännös suspendoidaan 100 ml:aan heksaania ja suoda-
15 tetaan, jolloin saadaan 59,6 g 1-(4-fluorifenyyli)-2-
(dimetyyliamino)-etenyyli-2-propanonia.

Seosta, jossa on 1-(4-fluorifenyyli)-2-(dimetyyli-
amino)-etenyyli-2-propanonia (59,6 g), syanoasetamidia
(26,7 g) ja natriummetoksidia (34,3 g) 830 ml:ssa di-
20 metyyliformamidia kuumennetaan palautusjäähdyttään kak-
si tuntia ja sitten reaktioseos konsentroidaan pyörö-
haihduttimessa. Kiinteä jäännös suspendoidaan veteen (2
litraa) ja sekoitetaan yön yli. Vesiliuoksessa oleva seos
tehdään happamaksi 12 N HCl:lla, laimennetaan vedellä
25 neljän litran tilavuuteen ja sekoitetaan 2 tuntia. Kiin-
teä tuote kerätään, pestään vedellä (500 ml) ja sitten
etanolilla, jolloin saadaan 55,4 g 1,2-dihydro-5-(4-
fluorifenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridiinikarbonitriiliä.

Esimerkki 4

30 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanoni

Seosta, jossa on 34,5 g 1-(4-1H-imidatsol-1-yyli)-
fenyyli-karboksialdehydiä (valmistettu yleisten menetel-
mien mukaisesti : L.M. Sitkina and A.M. Simonov, Khim.
Geterotsikl. Soedin. Akad. Nauk. Latv. SSR, 143 (1966)
35 - Chem. Abstr. 65, 13686 (1966), 150 ml nitroetaania ja

8,3 g ammoniumasetaattia kuumennetaan palautusjäähdyttäen 60 tuntia. Jäähdyttäen reaktioseos konsentroidaan pyöröhaihduttimessa ja lopuksi kuivataan suurtyhjössä. Jäännös, jossa on 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-nitropropeenina stereoisomeerisen seoksena, käytetään ilman puhdistusta.

Seosta, jossa on yllä valmistettu 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-nitropropeeni, rautajauhetta (94,7 g) ja hydratoitua rauta(III)kloridia (1,2 g) 50 ml:ssa metanolia ja 170 ml:ssa vettä kuumennetaan kunnes se refluksoituu ja siihen lisätään tipoittain 85 ml 12 N suolahappoa neljän tunnin aikana. Kun reaktioseosta on kuumennettu palautusjäähdyttäen vielä yksi tunti, se jäähdytetään ja suodatetaan. Suodos tehdään emäksiseksi 40 % ammoniumhydroksidiliuoksella ja koko seos uutetaan huolellisesti etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti käsittää hiilellä, kuivataan (magnesiumsulfaatti) ja konsentroidaan pyöröhaihduttimessa, jolloin saadaan tummankeltainen öljy. Tämä aine kromatografoidaan Waters Prep 500A:lla käyttäen piihappogeeliä ja eluoimalla 2 % metanolilla kloroformissa. Pääfraktio sisältää 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanonia.

Esimerkki 5

1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli)-1H-imidatsoli
Seosta, jossa on 292 g (1,70 moolia) 4-(1H-imidatsol-1-yyli)bentsaldehydiä, 153,7 g (1,97 moolia) nitroetaania (96 %) ja 15,4 g (0,172 moolia) β -alaniinia 1000 ml:ssa n-butanolia refluksoidaan yhdeksän tuntia. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä yli yön, kiinteä aine kerätään ja pestään peräkkäin eetterillä ja vedellä, jolloin saadaan 78,7 g tummankeltaisia kiteitä, sp. 119-120°C. Konsentroimalla suodos n. 500 ml:ksi ja jäähdyttämällä se 0°C:seen, saatiin toinen erä tuotetta, sp. 116-118°C. Haihduttamalla liuotin kokonaan saatiin punainen öljy, joka kiteytyi, kun sitä seisotettiin muutamia päiviä. Tämä laimennetaan

- n-butanolilla (200 ml), seos jäähdytetään jääkaapissa ja kiinteä aine kerätään ja pestään kuten yllä, jolloin saadaan 44,7 g tummankeltaista jauhetta, sp. 110-117°C. Valmistettu yleisten menetelmien mukaisesti: L.M. Sikkina ja
 5 A.M. Simonov, Khim. Geterotsikl. Soedin. Akad. Nauk. Latv. SSR, 143 (1966) - Chem. Abstr. 65, 13686 (1966) .

Esimerkit 6-8

- Samalla tavoin p-fluoribentsaldehydin reaktiolla 4, 5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsoli), bentsimidatsolin ja
 10 4-fenyylipiperidiinin kanssa saadaan 1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsol-1-yyli)-fenyyli)-karboksialdehydiä, sp. 104-110°C, 1-(4-1H-bentsimidatsol-1-yyli)-fenyyli) - karboksialdehydiä, sp. 96,5-98°C, ja 1-(4-(4-fenyylipiperidin-1-yyli)-fenyyli)-karboksialdehydiä, sp. 117-119°C.

Esimerkit 9-13

- Seuraamalla esimerkissä 5 selitettyä menetelmää, mutta käyttämällä sopivasti substituoitua bentsaldehydiä, saadaan seuraavia nitropropeeneita:
 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli) -1H-1,2,4-triatsoli,
 20 sp. 141,4-142,5°C;
 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli) -4,5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsoli;
 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli) -bentsimidatsoli,
 sp. 147-149°C;
 25 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli) -asetamidi;
 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli) -4-fenyylipiperidiini,
 sp. 148-149°C.

Esimerkki 14

- 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanoni
 30 5,0 litran 3-kaulainen kolvi, johon on liitetty jäähdyttäjä, lisäyssuppilo ja mekaaninen sekoittaja, täytetään seoksella, jossa on 218,4 g (0,954 moolia) 1-(4-(2-nitro-1-propenyyli)-fenyyli)-1H-imidatsolia, 449 g (8,04 moolia) rautajauhetta (325 mesh), 6,4 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 350 ml metanolia ja 760 ml vettä. Seosta kuumennetaan sekoittaen, kun-

nes se refluksoituu ja 450 ml väkevää suolahappoa lisätään tipoittain 2,5 tunnin aikana. Keitetään palautusjäähdyttäen edelleen 2-3 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpöön, lisätään 1,9 l CH_2Cl_2 :a ja seosta sekoitetaan voimakkaasti yhden tunnin ajan. Tämä suodatetaan, epäorgaaninen kiinteä aine pestään kolme kertaa 500 ml:n erällä CH_2Cl_2 :a ja kerrokset erotetaan. CH_2Cl_2 -kerros kuivataan MgSO_4 :n päällä, sitten suodatetaan pihappogee-
 5 likeroksen läpi (600 g, 70-230 mesh), mikä pestään 5 litralla CH_2Cl_2 :a ja sitten 13 litralla 10 % metanolia metyleenikloridissa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 126,7 g ruskeata öljyä, joka kiteytyi seisotetta-
 10 essa. Tuote puhdistetaan natriumbisulfaatti-additiotuotteen kautta, jolloin saadun tuotteen sp. on 71,5-72,5°C.

15 Esimerkit 15-19

Seuraamalla esimerkissä 14 selitettyä menetelmää, mutta käyttämällä sopivasti substituoituja nitropropeeneja, saadaan seuraavia propanoneja:

- 1-(4-(1H-1,2,4-triaatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanoni, sp.
 20 97-98,5°C;
 1-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-bentsimidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanoni, sp. 105-108°C;
 1-(4-(1H-bentsimidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanoni;
 1-(4-(asetamido)-fenyyli)-2-propanoni, sp. 118-120°C;
 25 1-(4-(4-fenyyli-1-piperidinyyli)-fenyyli)-2-propanoni, sp. 92-93°C.

Esimerkki 20

1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-3-pyridini-karbonitriili

- 30 Liuosta, jossa on 125,3 g (0,626 moolia) 1-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-2-propanonia ja 134,2 g (1,13 moolia; 1,8 ekvivalenttia) dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalina 1 litrassa asetonitriiliä, sekoitetaan 18 tuntia huoneenlämmössä ja saatavaa seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia reaktion loppuunsaattami-

seksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 600 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja liuos suodatetaan piihappogee-
likerroksen läpi (300 g, 230-400 mesh), mikä sitten pes-
tään 3,0 litralla CH_2Cl_2 :a ja sitten 3,0 litralla 5 % me-
5 tanolia metyleenikloridissa. Liuottimen haihduttamisen
jälkeen saatiin 132 g tummaa, tummanruskeata kiinteätä
ainetta, jota käytetään suoraan ilman puhdistusta.

Seokseen, jossa on 132 g (0,514 moolia) yllämainit-
tua N,N-dimetyyliaminoetenyyli-metyyli-ketonia ja 47,5 g
10 (0,565 moolia) 2-syanoasetamidia liuotettuna 800 ml:aan
N,N-dimetyyli-formamidia, lisätään sekoittaen 62,0 g
(1,15 moolia) natriummetoksidia ja saatu reaktioseos kuu-
mennetaan 120° :seen ja pidetään siinä lämpötilassa kolme
tuntia. Reaktioseos konsentroidaan vakuumissa pyöröhaih-
15 duttimessa. Konsentraattia käsitellään n. 600 ml:lla
 CH_3OH :ta ja 100 ml:lla etikkahappoa ja suspensiota se-
koitetaan 15-30 minuuttia. Jäiillä jäähdyttämisen jälkeen
ruosteenvärinen kiinteä aine kerätään ja pestään CH_3OH :lla
ja sen jälkeen eetterillä, jolloin saadaan 65,8 g tuotet-
20 ta, sp. $295-296,5^\circ\text{C}$, haj.

Yksi gramma tätä ainetta uudelleenkiteytettiin 10
ml:sta dimetyyliformamidia, jolloin saatiin 0,70 g analyyt-
tisesti puhdasta ainetta, sp. $306-307^\circ\text{C}$, haj.

Esimerkit 21-24

25 Seuraamalla esimerkissä 20 selitettyä menetelmää,
mutta substituomalla sopivasti substituoituja propanone-
ja, saadaan seuraavia pyridoneja:
1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(1H-1,2,4-triatsol-
1-yyli)-fenyyli)-3-pyridini-karbonitriili, sp. $309-310^\circ\text{C}$
30 (haj.)
1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-
bentsimidatsol-1-yyli)-fenyyli)-3-pyridini-karbonitriili,
sp. $> 350^\circ\text{C}$;
1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-1H-bentsimidatsol-1-
35 yyli)-fenyyli)-3-pyridini-karbonitriili, sp. $350-353^\circ\text{C}$
(haj.);

N-(4-(5-syano-1,6-dihydro-2-metyyli-6-okso-3-pyridinyyli)-fenyli)-asetamidi, sp. 312-314°C (haj.);

Esimerkki 25

1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyli)-3-pyridini-karbonitriili, monohydrokloridi

Suspensioon, jossa on 55,8 g 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyli)-3-pyridini-karbonitriiliä 500 ml:ssa 10 % metanolin vesiliuosta, lisätään väkevää suolahappoa, sekoittaen, kunnes pH on 2.

Kun on jäädytetty 0°C:ssa yli yön, kiinteä aine kerätään, pestään kylmällä metanolilla ja sen jälkeen eetterillä ja kuivataan vakuumissa 120°C:ssa 2 tuntia, jolloin saadaan 62,6 g monohydrokloridia vaalean beigenä jauheena, sp. 322-326°C, haj.

Esimerkki 26

4-(dimetyyliamino)-3-(4-(4-fenyli-1-piperidinyyli)-fenyli)-3-buten-2-oni

Seosta, jossa on 4,0 g 1-(4-(4-fenyli-1-piperidinyyli)-fenyli)-2-propanonia ja 16 ml dimetyyliformamididimetyyliasetaaliala sekoitetaan huoneenlämmössä yli yön, jonka jälkeen sitä kuumennetaan 45-60°C:ssa kuusi tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännös trituroidaan kahden 100 ml:n erän kanssa heksaania. Kiinteä aine suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan 3,5 g oranssinväristä jauhetta, sp. 93-100°C. Seisotettaessa yli yön 0°C:ssa suodoksesta saatiin vielä 0,7 g tuotetta, sp. 103,5-105°C. Tätä ainetta käytetään suoraan seuraavaan vaiheeseen ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 27

1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(4-fenyli-1-piperidinyyli)-fenyli)-3-pyridinikarboksiamidi

Seosta, jossa on 2,6 g 4-(dimetyyliamino)-3-(4-(4-fenyli-1-piperidinyyli)-fenyli)-3-buten-2-onia, 0,75 g syanoasetamidia ja 0,8 ml piperidiiniasetaattia 25 ml:ssa asetonitriiliä keitetään palautusjäähdyttäen 24 tuntia.

Kiinteä aine kerätään, pestään CH_3CN -eetterillä ja kuivataan, jolloin saadaan 0,8 g beige-väristä kiinteää ainetta, sp. $335-338^\circ\text{C}$, (haj.).

Esimerkki 28

5 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(4-fenyyli-1-piperidinyyli)-fenyyli)-3-pyridinikarbonitriili

Seosta, jossa oli 0,9 g (0,00232 moolia) 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-(4-fenyyli-1-piperidinyyli)-fenyyli)-3-pyridinikarboksiamidia, 1,8 g P_2O_5 :a ja 10 ml dimetyyliformamidia keitettiin palautusjäähdyttäen yhden tunnin ajan, jäähdytettiin huoneenlämpöön ja kaadettiin 100 ml:aan vettä. Liuoksen pH säädettiin 6,7:een NH_3 :lla ja kiinteä aine kerättiin. Uudelleenkiteyttämällä kahdesti MeOH:sta (käyttäen hiilikäsittelyä), saatiin 105 mg vaaleanruskeata kiinteätä ainetta. N. 80 mg tästä kiinteästä aineesta sekoitettiin yli yön 5 ml:ssa kyllästettyä NaHCO_3 :a (johon oli lisätty kaksi tippaa MeOH:a), sitten se kerättiin, pestiin ja kuivattiin. Saatiin 61 mg vaaleanruskeata kiinteätä ainetta.

20 Esimerkki 29

5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni

Liuosta, jossa on 1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridinikarbonitriiliä (21,8 g) 110 ml:ssa 85 % (w/w) rikkihappoa kuumennetaan 205°C :ssa 19 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpöön, kaadetaan 600 ml:aan jäätä ja näin saatavan liuoksen pH säädetään 8:aan väkevällä ammoniakilla. Saostuma kerätään ja uudelleenkiteytetään dimetyyliformamidista, jolloin saadaan 10,0 g 5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia, sp. $310-314^\circ\text{C}$.

Esimerkki 30

3-bromi-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni

35 Liuokseen, jossa on 5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fe-

nyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia (9,9 g) 120 ml:ssa etikkahappoa, lisätään tipoittain liuosta, jossa on 2,15 g bromia 16 ml:ssa etikkahappoa, 1,5 tunnin aikana, pitäen reaktiolämpötila 75-80°C:ssa. Reaktioseosta kuumennetaan vielä tunnin ajan 75-80°C:ssa, jäähdytetään huoneenlämpöön ja sitten jäähdytetään jäähauteessa. Keltainen saostuma kerätään, pestään etikkahapolla, suspendoidaan 100 ml:aan vettä ja neutraloidaan 50 %:sella ammoniakkin vesiliuoksella. Näin saatava kermanvärinen kiinteä aine kerätään, uudelleenkiteytetään dimetyyliformamidista ja kromatografoidaan käyttäen piihappogeeliä (300 g) ja eluoiden 10 %:sella metanolilla dikloorimetaanissa, jolloin saadaan 1,15 g 3-bromo-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonia, sp. 303,5-305°C (haj.).

15 Esimerkki 31

3-amino-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinoni

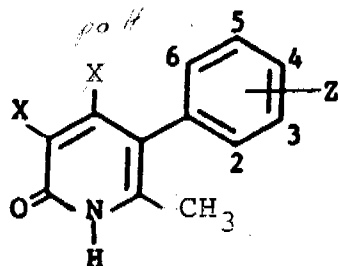
Liuosta, jossa on 1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridinikarbonitriiliä (5,0 g) 25 ml:ssa väkevää rikkihappoa kuumennetaan höyryhauteella 40 minuuttia, jäähdytetään huoneenlämpöön ja kaadetaan 150 ml:aan jäätä. Seoksen pH säädetään 8;aan väkellä ammoniakilla. Kiinteä aine kerätään ja uudelleenkiteytetään peräkkäin 10:1 vesi/etikkahaposta, dimetyyliformamidista ja 2-metoksietanolista, jolloin saadaan 2,06 g 1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridinikarboksiamidia, sp. 311-315°C (haj.).

Seos, jossa on yllä valmistettua 1,2-dihydro-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2-okso-3-pyridinikarboksiamidia (1,48 g), 1,3 g natriumhydroksidia, ja 50 ml vettä jäähdytetään jäissä ja siihen lisätään tipotain 0,385 ml bromia kymmenen minuutin aikana. Näin saatavaa liuosta kuumennetaan höyryhauteella 45 minuuttia, jäähdytetään huoneenlämpöön ja neutraloidaan 6 N suolahapolla. Kiinteä aine kerätään, käsitellään 20 ml:lla 1,0

N HCl:ää, suodatetaan ja suodos neutraloidaan väkevällä ammoniakilla. Tämä kiinteä aine kerätään, kuivataan ja kromatografoidaan käyttäen piihappogeelia (35 g) ja eluoiden 10 %:sella metanolilla dikloorimetaanissa, jolloin
5 saadaan 0,26 g 3-amino-5-(4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridnonia, sp. 302-304°C, (haj.).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kardiotonisesti vaikuttavien 2(lH)-pyridi-
noniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

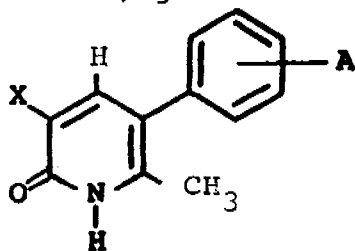


jossa kaavassa

X on vety, bromi, syano, amino tai $-\text{CONH}_2$, ja

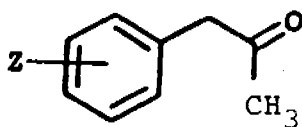
Z on imidatsoli, bentsimidatsoli, asetamidi tai 4-fenyyli-
1-piperidinyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



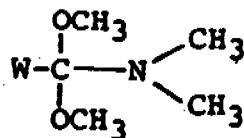
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja A on fluori, reagoi-
maan yhdisteen kanssa, jonka kaava on ZH, jossa Z tarkoittaa
samaa kuin edellä, tai

b) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



reagoimaan N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaaln tai al-
kyyli-substituoidun N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaaln

kanssa, jonka kaava on



jossa W on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, käsitellään näin saatavaa yhdistettä syanoasetamidilla emäksisissä olosuhteissa sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa X on syano, ja sen jälkeen muutetaan tämän tuotteen syanoryhmä haluttaessa toiseksi kaavan I yhteydessä määritellyksi substituenttiryhmäksi X, tavanomaisilla kemiallisilla menetelmillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1,2-dihydro-5-[4-(1H-imidatsol-1-yyli)-fenyyli]-6-metyyli-2-okso-3-pyridiini-karbonitriili.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI P 66849 (C07D 213/64)

CH

DE

DK

FR

GB H 2040 606 (C07D 213/73)

NO

SE

US P 3418443 (A61K 24/00)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Leena Viito

Allekirjoitus