

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 772453 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772453

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

C07D

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/85 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.08.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.08.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.02.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.08.1976 DE 2637477

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Weyer, Rudi, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Hitzel, Volker, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Granzer, Ernold, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Dihydro-okso-nikotiinihappoja ja menetelmiä niiden valmistamiseksi

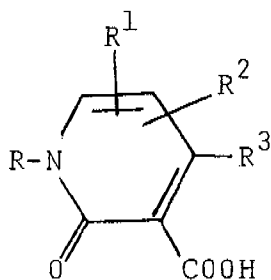
Dihydro-oxo-nikotinsyror och förfarande för deras framställning

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa.

Dihydro-okso-nikotiinihappoja ja menetelmiä niiden valmistamiseksi
- Dihydro-oxo-nikotinsyror och förfarande för deras framställning

Tämä keksintö koskee dihydro-okso-nikotiinihappoja, joiden yleiskaava I on



I

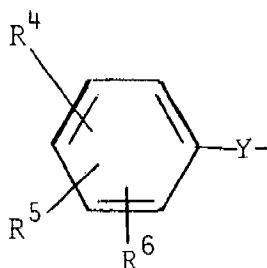
joilla on vapaina yhdisteinä tai fysiologisesti hyväksyttävinä suoloinaan tai estereinään arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Yleiskaavassa merkitsevät

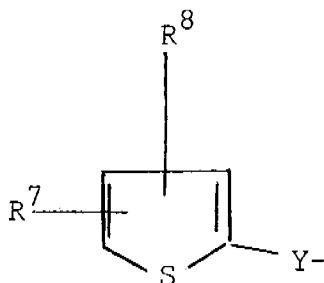
R alkyyliä, jossa on 3-8 hiiliatomia, alkenyyliä, jossa on 3-6 hiiliatomia,

sykloalkyyliä, sykloalkenyyliä, alkyyლისykლოalkyyliä, alkyyლისykლოalkenyyliä, sykloalkyylialkyyliä, sykloalkenyylialkyyliä, alkyyლისykლოalkyylialkyyliä tai alkyyლისykლოalkenyylialkyyliä, joissa kussakin on 5-9 hiiliatomia,

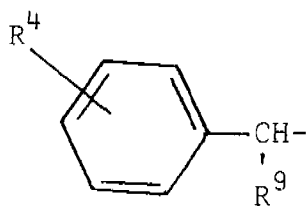
alkoksialkyyliä, jossa on 3-6 hiiliatomia, jolloin alkyyliosassa on ainakin 2 C-atomia,
 metoksisykloheksyyliä, kloorisykloheksyyliä,
 bisykloheptyyliä, bisykloheptenyyliä, bisykloheptyylimetyyliä,
 bisykloheptenyylimetyyliä, nortrisyklyyliä,
 tähdettä, jonka kaava on



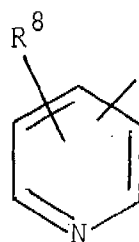
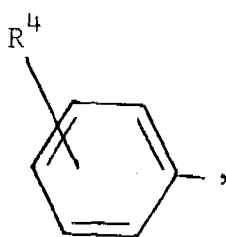
jossa Y vastaa alkyleenitähdettä, jossa on 1-3 C-atomia, R⁴ alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 hiiliatomia, halogeenia, trifluorimetyyliä tai yhdessä R⁵:n tai R⁶:n kanssa metyleenidioksisiryhmää, R⁵, R⁶ vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 hiiliatomia tai halogeenia,
 tähdettä, jonka kaava on



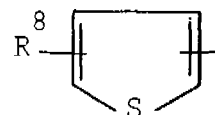
jossa Y vastaa alkyleenitähdettä, jossa on 1-3 C-atomia, R⁷ vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 C-atomia, halogeenia, trifluorimetyyliä, ja R⁸ vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 C-atomia tai halogeenia,
 tähdettä, jonka kaava on



jossa R⁹ vastaa tähdettä, jonka kaava on



tai

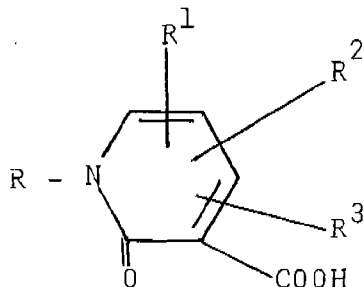


tai naftyyylimetyyilitähdettä,

R^1 , R^2 , R^3 kukin vetyä, alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai halogeenia, jolloin R^1 , R^2 ja R^3 voivat olla samoja tai erilaisia.

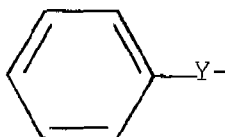
Yhdisteitä, joissa R^4 , R^5 ja R^6 merkitsevät vetyä, on selostettu jo aikaisemmin (J. Org. Chem. 28, 1443 (1963)). Näiden yhdisteiden farmakologista vaikutusta ei kuitenkaan mainita.

Keksinnön kohteina ovat sen vuoksi kaavan I mukaisten dihydro-oksonikotiinihappojen, niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen ja esterien ohella myös menetelmät niiden valmistamiseksi. Keksintö koskee edelleen farmaseuttisia preparatteja, jotka sisältävät kaavan I tai kaavan Ia mukaista yhdistettä



Ia

jossa substituentteilla R^1 , R^2 ja R^3 on edellä mainittu merkitys ja R vastaa tähdettä, jonka kaava on



jossa Y:llä on edellä mainittu merkitys, tai niiden suoloja tai estereitä tai ovat itse sellaisina, sekä niiden käyttöä lääkeaineina tai lääkeaineissa.

Keksinnön tarkoittamassa mielessä ensisijaisia ovat yhdisteet, joissa R vastaa substituotua bentsyyliähdettä tai fenyylityyliähdettä, R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät lähinnä vetyä ja myös metyyliä.

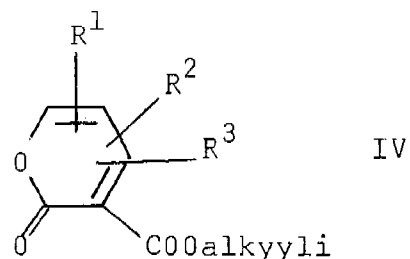
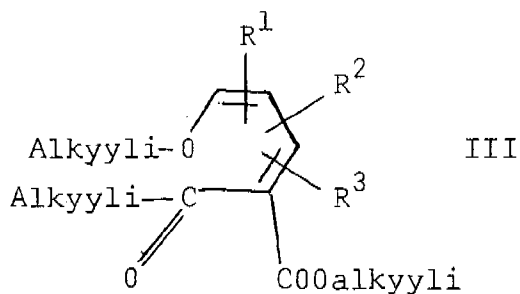
Menetelmä yleiskaavan I mukaisten pyridonikarbonihappojen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että

a) amiinin, jonka yleiskaava II on



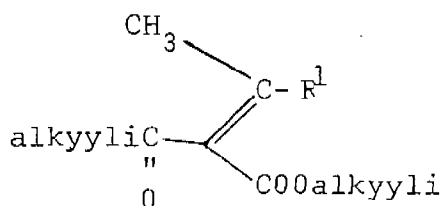
II

jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida yleiskaavan III mukaisen malonihappojohdannaisen, tai tämän rengastuneen, yleiskaavan IV mukaisen tuotteen kanssa

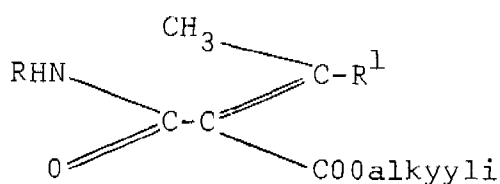


joissa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia, syntyneet aminoallylideenimalonihappoesterit syklioidaan haluttaessa ja saatu yhdiste halogenoidaan haluttaessa,

b) edellä esitetyn yleiskaavan II mukainen amiini RNH_2 kondensoidaan malonihappojohdannaisen kanssa, jonka yleiskaava V on

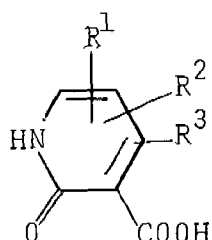


jossa R^1 merkitsee vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 C-atomia, malonihappopuoliamidiksi, jonka kaava VI on



Tämän annetaan reagoida dimetyyliformamidiasetaalin kanssa ja saatu yhdiste halogenoidaan haluttaessa,

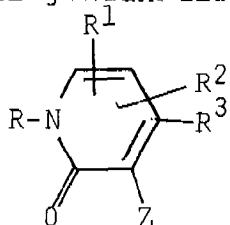
c) pyridonikarbonihapon, jonka yleiskaava VII on



VII

tai sen suolojen tai esterien annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on yleiskaavan RX mukainen, jossa X vastaa halogeeniatomia, lähinnä klooria, ta sulfonyylioksiditähdettä, tai

d) pyridoni-johdannaisessa, jonka yleiskaava VIII on

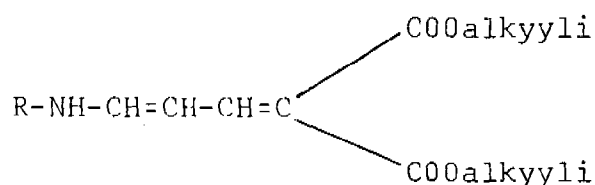


VIII

jossa substituentteilla R, R^1 , R^2 ja R^3 on edellä mainittu merkitys ja Z vastaa karboksyyli-ryhmäksi muutettavissa olevaa tähdettä, tämä tähde muutetaan karboksyyli-ryhmäksi

ja menetelmien a) - d) mukaisesti mahdollisesti saadut hapot esteröidään tai muutetaan suoloiksi tai saadut esterit saippuoidaan.

Menetelmän a) mukaisessa keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytettäviä alkoksiallyylideeni-maloniesteriä saadaan kondensoimalla maloniesteriä malonialdehydiasetaalin kanssa ja muutetaan tunnetuin menetelmin amiinien $R-NH_2$ kanssa väliyhdisteeksi



ja tämä muutetaan lähinnä emästen kanssa pyridonikarbonihapoiksi.

Käytettyjen alkoksiallyylideeni-maloniesterien asemesta myös vastaavasti substituoitua pyronihappojohdannaiset IV, joita niitäkin

saadaan tunnetuin menetelmin alkoksiaallylideenimaloniestereistä, voidaan amiinien RNH_2 kanssa kuumentamalla keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi.

Alkyyliähteitä, joita voi olla kaavojen III, IV ja V mukaisissa yhdisteissä, voidaan vaihdella halutulla tavalla, koska ne voidaan lohkaista pois reaktion yhteydessä.

Menetelmän b) mukaisessa valmistustavassa substituoidun maloniesterin annetaan reagoida amiinin RNH_2 kanssa lämmittämällä maloniesteripuoliamidiksi. Puoliamidi syklisoidaan antamalla sen reagoida dimetyyliformamidiasetaalin kanssa, lähinnä emästen läsnäollessa, pyridonikarbonihappojohdannaiseksi.

Menetelmässä c) käytetään pyridonikarbonihappoa, jonka typpiatomissa ei ole substituenttia, suolan muodossa tai yhdistettä, jonka karboksyyli-ryhmä on suojattu, ja sen annetaan reagoida happoa sitovien aineiden läsnäollessa halogenidin RX tai alkoholin ROH sulfonihappoesterin kanssa.

Menetelmän d) mukaisessa synteessissä tähde Z voidaan muuttaa tunnetulla tavalla joko hydrolyyttisesti tai hapettaen karboksyyli-ryhmäksi. Tähteinä, jotka voidaan muuttaa hydrolyyttisesti karboksyyli-ryhmäksi, mainittakoon lähinnä nitriili- tai karbamoyyli-ryhmä. Saippuointi voi tapahtua sekä happamassa että myöskin alkalisessa väliaineessa, haluttaessa iminoetteri-väliyhdisteen kautta. Hapetustietä käytettäessä esim. hydroksimetyyli-, aminometyyli-, formyyli- ja asyyli-ryhmä voidaan muuttaa karboksyyli-ryhmäksi antamalla hapettavien aineiden, lähinnä permanganaatin, kromaatin tai hypoklooriitin tai myös hopeaoksidin tai ilman hapen vaikuttaa niihin.

Käytettäviä nitriilejä saadaan kondensoimalla N-R-substituoituja syaaniasetamideja 1,3-diketonien kanssa. Toisena nitriilien valmistustapana on 1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihaponitriilien alkylointi, joiden typpi-atomit on substituoimaton.

Menetelmien a) ja b) mukaisesti saadaan yhdisteitä, joiden pyridonirenkaassa ei ole lainkaan halogeeneja. Halogeeni (kloori) voidaan sijoittaa yhdisteeseen antamalla sen reagoida halogeenin tai halogenointiaineiden kuten SO_2Cl_2 :n kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa fysiologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi. Sellaisia suoloja ovat alkalisuolat, maa-alkalimetallisuolat tai suolat sopivien amiinien kanssa.

Näiden suolojen valmistus tapahtuu sinänsä tunnetuin tavoin, esim. antamalla yhdisteiden reagoida vapaiden emästen tai karbonaattien kanssa.

Pyridonikarbonihapot voidaan myös muuttaa tunnetuin menetelmin estereiksi. Esteröintiin soveltuvat periaatteessa kaikki alkoholit, mutta lähinnä käytetään kuitenkin pienimolekyyllisiä alkoholeja kuten metanolia, etanolia, propanolia, mutta myös glykolia, etanoliamiinia tai glykolieetteriä.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia ja erityisesti veren rasva-aineita vähentävä vaikutus.

Rasva-aineita vähentävä vaikutus on todettavissa erilaisin koestusmallein. Standardikokeessa urostotille, joiden normaali seerumilipoidipitoisuus on normaali, annetaan 8 päivän ajan suun kautta mahaletkulla preparaattia annostuksen ollessa 100 mg/kg.

Verinäytteitä otetaan ennen käsittelyä ja sen jälkeen ja seerumista määritetään kolesteriinikonsentraatio Lauber'in ja Richterich'in menetelmällä ja triglyseridit Eggstein'in ja Kreutz'in menetelmällä. Saatuja arvoja verrataan lähtökonsentraatioihin ja sen lisäksi kontrolliryhmän arvoihin.

Eräillä yhdisteillä on lisäksi verensokeria vähentävä vaikutus.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden verensokeria vähentävä vaikutus voidaan todeta antamalla yhdisteitä, annosten ollessa 100 mg/kg, normaalisti ravituille kaniineille ja määrittämällä verensokeri pitkähkön ajan kuluttua tunnetun Hagedorn-Jensen-menetelmän mukaisesti tai autoanalysaattorilla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet on tarkoitettu lähinnä suun kautta annettavien, veren rasvapitoisuutta alentavan vaikutuksen omaavien preparaattien valmistamiseen käytettäväksi rasva-aineenvaihduntahäiriöiden ja/tai sokeritaudin hoitamiseen ja niitä voidaan aplikoida sellaisinaan tai suoloinaan tai estereinään tai aineiden läsnäollessa, jotka soveltuvat suolojen muodostamiseen.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää joko yksinään tai sekoitettuna farmakologisesti nautittaviksi kelpaavien kantajien kanssa. Suun kautta tapahtuvaa antomuotoa pidetään tällöin ensisijaisena.

Lääkepreparaatteina tulevat kysymykseen lähinnä tabletit, jotka menetelmän mukaisten tuotteiden ohella sisältävät tavanomaisia kantajia ja apuaineita kuten talkkia, tärkkelystä, maitosokeria, traganttia tai magnesiumstearaattia.

Selostettuja yhdisteitä vaikuttavana aineena sisältävä preparaatti, esim. tabletti tai jauhe lisäaineineen tai ilman niitä, on tarkoituksenmukaisuussyistä valmistettu sopivaan annostusmuotoon. Annos on tällöin valittava siten, että se vastaa käytettävän vaikutusaineen tehoa ja haluttua vaikutusta. Tarkoituksen mukainen annostus yksikköä kohden on noin 0,1 - 0,2 g, lähinnä 0,5 - 1 g, joskin voidaan käyttää myös näitä suurempia tai pienempiä annostusyksiköitä, jotka haluttaessa ennen aplikointia ovat jaettavissa pienempiin osiin tai moninkertaistettavissa.

Keksinnön mukaisia dihydro-okso-nikotiinihappoja voidaan käyttää sekä yksinään että myös yhdistelmänä muiden aineiden kanssa. Tällaiseen yhdistelmään soveltuvina aineina mainittakoon: verenkiertoa adistävät aineet laajimmassa mielessä, erityisesti kuitenkin sepelvaltimoa laajentavat aineet kuten Chromonar tai Prenylamin ja verenpainetta alentavat aineet kuten Reserpin, α -Methyl-Dopa tai Clonidine, muut rasvapitoisuutta alentavat aineet tai vanhuudenhoitoaineet, psykolääkeaineet kuten Chlordiazepoxid, Diaäepam tai Meprobatam sekä vitamiinit. Sokeritaudin hoitamiseksi lisävaikutusaineina eivät tule kysymykseen vain verensokeria alentavat sulfonyl-livirtsa-aineet vaan myös kemialliselta kokoomukseltaan erilaiset yhdisteet, kuten esim. biguanidit, erityisesti fenyylilietyyli-biguanidi tai dimetyyli-biguanidi.

Seuraavat esimerkit esittävät eräitä lukuisista menetelmämuunnelmista, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden syntetisoimiseen. Niitä ei kuitenkaan tule käsittää keksinnön kohdetta rajoittaviksi.

Esimerkki 1

1-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

18,1 g 3-etoksi-allylideeni-malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan abs. etanolia ja huoneen lämpötilassa lisätään 10,6 g 4-klooribentsyyliamiinia. Lämpötila kohoaa hieman, sen jälkeen noin tunnin kuluttua alkaa eroittua kiteitä. Seoksen oltua yön ajan paikoillaan suodatetaan ja sakka kuivataan. Saatu 3-(4-

kloori-bentsyyliamino)-allylideeni-malonihappodietyyliesteri (sp. 117-119^o) lisätään natriumetylaattiliuokseen, joka on valmistettu 250 ml:sta abs. etanolia ja 8 g:sta natriumia. Muodostuu kirkas liuos ja lyhyen ajan kuluttua eroittuu reaktiotuotetta. Usean tunnin paikoillaan pitämisen jälkeen seos suodatetaan, aine liuotetaan veteen, liuos suodatetaan ja tehdään happameksi laimealla suolahapolla. Suodattamisen, laimeasta ammoniakista uudelleen saostamisen ja metanoli-DMF-seoksesta uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan 1-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 191-193^o.

Vastaavalla tavalla saadaan

1-(4-metyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 163-165^o (metanoli-DMF-seoksesta),

1-(3,4-dikloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 219-220^o (etanoli-DMF-seoksesta).

Esimerkki 2 .

1-(4-metoksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

18,1 g 3-etoksiallylideeni-malonihappodietyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan abs. etanolia ja lisätään 9,1 g 4-metoksibentsyyliamiinia. Lämpötila kohoaa noin 40^o:seen, sen jälkeen alkaa eroittua kiteitä. Seoksen annetaan olla paikoillaan muutamia tunteja, suodatetaan ja kuivataan. 3-(4-metoksi-bentsyyliamino)-allylideeni-malonaatti (sp. 122-123^o) lisätään natriumetylaattiliuokseen, joka on valmistettu 8 g:sta natriumia ja 150 ml:sta etanolia. Usean tunnin paikoillaan pitämisen jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä, suodatetaan, suodos tehdään happameksi laimealla suolahapolla, saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen metanolista. Saatu 1-(4-metoksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo sulaa 141-142^o:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

1-(2-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 165-167^o laimennetusta isopropanolista kiteytettynä, 1-(3-metyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 186-188^o (laimennetusta etanolista kiteytettynä),

1-(3-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 191-193^o (laimennetusta etanolista kiteytettynä),

1-(2-<2,5-dimetyyli-fenyyli>-etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 168-170^o (etanolista kiteytettynä).

Esimerkki 31-(1-fenylyli-etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

18,1 g 3-etoksi-allylideeni-malonihappo-dietyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan absoluuttista etanolia, ja lisätään 9 g 1-fenylylietyyliamiinia. Lyhyen ajan kestäneen lämpötilan kohoamisen ja usean tunnin paikoillaan pitämisen jälkeen liuokseen lisätään liuos, jossa on 7 g natriumia 250 ml:ssa abs. etanolia ja sen jälkeen seosta pidetään jälleen paikoillaan muutamia tunteja.

Tämän jälkeen liuotin imetään pois vakuuissa, jäännökseen lisätään vettä, suodatetaan, tehdään happameksi laimealla suolahapolla ja saostunut tuote suodatetaan erilleen. Laimeasta ammoniakista uudelleen saostamisen ja metanolista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saatu 1-(1-fenylylietyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo sulaa 126-128^o:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

1-(2-metoksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 127-129^o (laimennetusta etanolista kiteytettynä),

1-butyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 102-103^oC (etanolista kiteytettynä),

1-heksyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 86-88^oC (etanolista kiteytettynä),

1-(2-3,4-dimetoksi-fenyli)-etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 165-166^oC (etanolista kiteytettynä),

1-(sykloheksyylimetyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 189^oC (etanolista kiteytettynä),

1-sykloheksyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 182^oC (etanolista kiteytettynä),

1-tert.-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 129^oC (etanolista kiteytettynä),

1-(2-4-kloori-fenyli)-etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 164^oC (etanolista kiteytettynä),

1-propyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 119^oC (etanolista kiteytettynä),

1-(4-metyyli-sykloheksyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 163^oC (etanolista kiteytettynä),

1-isopropyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 117^oC (etanolista kiteytettynä),

1-oktyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 75-77^oC (etanolista kiteytettynä),

1-(2- $\langle$ 4-metyyli-fenyyli $\rangle$ -etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiini-
 happoa, jonka sp. on 190°C (etanolista kiteytettynä),
 1-allyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on
 120°C (etanolista kiteytettynä),
 1-norbornyylimetyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 96°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(2- $\langle$ 3,4-dikloori-fenyyli $\rangle$ -etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiini-
 happoa, jonka sp. on 220°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(3-fenyyli-propyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 107°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(2,4-dimetoksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 137°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(2-metoksi-etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 92°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(3,4,5-trimetoksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 200°C (etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta kiteytet-
 tynä),
 1-(2- $\langle$ 2-bromi-4,5-dimetoksi-fenyyli $\rangle$ -etyyli)-1,2-dihydro-2-okso-
 nikotiinihappoa, jonka sp. on 187-188°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(4-fluori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 213-214°C (etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta kiteytettynä),
 1-(3,5-dimetyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 229-230°C (etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta kitey-
 tettynä),
 1-(4-tert.-butyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 146-148°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(3,4-metyleenidioksi-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 173°C (etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta kiteytettynä),
 1-(2-naftyyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 192-193°C (etanoli/dimetyyliformamidi-seoksesta kiteytettynä),
 1-(4-trifluorimetyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa,
 jonka sp. on 192°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(2-tienyyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka
 sp. on 125-126°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(difenyylimetyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp.
 on 163°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(4-metyylifenyyli-fenyylimetyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiini-
 happoa, jonka sp. on 163°C (etanolista kiteytettynä),

1-(fenyyli-pyrid-4-yyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 135°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(4,4'-dikloori-difenyyylimetyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 228°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(fenyyli-pyrid-3-yyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 138°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(fenyyli-pyrid-2-yyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 167°C (etanolista kiteytettynä),
 1,4,4'-dimetoksi-difenyyylimetyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 176°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(1-naftyyli-metyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 173°C (etanolista kiteytettynä),
 1-(3,4-dimetyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 223-224°C (etanolista kiteytettynä).

Esimerkki 4

1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo-etyyliesteri

10 g 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa kiehutetaan 150 ml:ssa etanolia 2 ml:n kanssa väk. rikkihappoa 6 tunnin ajan paluujäähdyttäjän alla.

Aluksi liukenematon aine liukenee tällöin hitaasti. Liuos konsentroidaan vakuuissa, jäännökseen lisätään natriumvetykarbonaattiliuosta, suodatetaan ja kiteytetään uudelleen laimennetusta etanolista. Saatu 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo-etyyliesteri sulaa 83-85°C:ssa.

Esimerkki 5

1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappo

a) 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihaponitriili

Seosta, jossa on 38 g syaanietikkahappo-4-klooribentsyyliamidia (valmistettu antamalla syaanietikkahappoetyyliesterin reagoida 4-kloori-bentsyyliamiinin kanssa; sp. 127-128°C (etanolista)), 13,5 g pentaani-2,4-dionia ja 7 ml piperidiiniä 300 ml:ssa etanolia, lämmitetään kiehattaen 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan ja saadaan 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihaponitriiliä, jonka sp. on 171-172°C.

b) 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappo

Seosta, jossa on 5 g 1-(4-kloori-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihapponitriiliä liuoksessa, jossa on 100 ml väk. rikkihappoa 50 ml:ssa vettä, lämmitetään sekoittaen 6 tuntia 100°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan jäihin, eroitetaan kiinteä aine liuotetaan laimeaan ammoniakkiliuokseen, suodatetaan ja liuos tehdään happameksi laimealla suolahapolla. Näin saatu 1-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappo kiteytetään uudelleen etanolista ja sulaa 168-169°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

syaanietikkahappo-2-fenyylityyliamidista (sp. 93-95°C) ja pentaani-2,4-dionista 1-(2-fenyylityyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihapponitriiliä, jonka sp. on 183°C (etanolista) ja saippuoimalla 1-(2-fenyylityyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 144-145°C (etanolista kiteytettynä), syaanietikkahappo-butyylamidista (sp. 68°C) ja pentaani-2,4-dionista 1-butyli-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihapponitriiliä, jonka sp. on 97°C (etanolista) ja saippuoimalla 1-butyli-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 90-91°C (etanolista), syaanietikkahappo-4-metyylibentsyyliamidista (sp. 128-129°C) ja pentaani-2,4-dionista 1-(4-metyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihapponitriiliä, jonka sp. on 160°C (etanolista) ja saippuoimalla 1-(4-metyyli-bentsyyli)-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 185-187°C (etanolista).

Esimerkki 6

5-bromi-1-butyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

10 g 1-butyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa liuotetaan 100 ml:aan jäätikkoa ja tähän liuokseen lisätään huoneen lämpötilassa tiputtamalla 3 ml bromia. Usean tunnin paikoillaan olon jälkeen lämmitetään tunnin ajan 40°C:ssa. Suspensio laimennetaan vedellä, sakka suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen etanolista. 5-bromi-1-butyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo sulaa 151°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

5-bromi-1-butyli-1,2-dihydro-4,6-dimetyyli-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 93°C (laimennetusta etanolista kiteytettynä).

Esimerkki 71-heksyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

Seokseen, jossa on 6,9 g 1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 100 ml dimetyyliformamidia, lisätään annoksittain 3,6 g natriumhydridiä. Lyhyen sekoittamisen jälkeen lisätään tiputtamalla 16,5 g n-heksyylibromidia ja sekoitetaan 3 tuntia paluujäähdyttäjän alla kiehua.

Vakuuissa suoritettua konsentrointia jälkeen lisätään 50 ml 2n natriumlipää ja 50 ml etanolia ja muodostunut esteri saippuoidaan kiehua 3 tuntia paluujäähdyttäjän alla. Alkoholin poistamisen jälkeen vesifaasi tehdään happameksi ja saostunut tuote kiteytetään uudelleen tolueeni/di-isopropyylieetteri-seoksesta. 1-heksyyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo sulaa 85-87°C:ssa.

Vastaavalla tavalla saadaan

1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihaposta

1-butyli-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappoa, jonka sp. on 102-103°C (etanolista),

1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-nikotiinihaposta

1-butyli-1,2-dihydro-6-metyyli-nikotiinihappoa, jonka sp. on 81-82°C (etikkaesteristä).

Esimerkki 81-butyli-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-nikotiinihappo

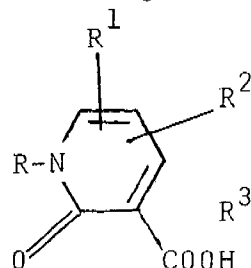
Seosta, jossa on 4,75 g 1-butyli-1,2-dihydro-6-metyyli-2-oksonikotiinihapponitriiliä (valmistettu antamalla 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-nikotiinihapponitriilin reagoida n-butylibromidin kanssa DMF/THF-seoksessa lisäämällä kaliumkarbonaattia; sp. 51-52°C), 50 ml 2n natriumlipää ja 50 ml etanolia, sekoitetaan ja kiehutaan paluujäähdyttäjän alla 4 tuntia. Kun alkoholi on tislattu pois, laimennetaan vedellä ja tehdään happameksi laimealla suolahapolla. Näin saostettu 1-butyli-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-nikotiinihappo suodatetaan erilleen ja kiteytetään kuivauksen jälkeen uudelleen etikkaesteristä. Se sulaa 96-98°C:ssa.

Esimerkki 91-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo

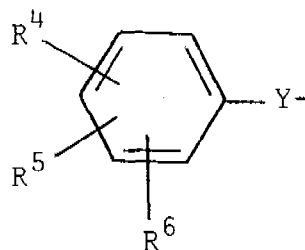
1 g 1-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-3-hydroksime-tyylipyridiiniä (sp. 115-117°C) pidetään 3 vuorokautta huoneen lämpötilassa liuoksessa, jossa on 4 g kaliumdikromaattia 5,5 ml:ssa väkevää rikkihappoa ja 10 ml:ssa vettä. Vedellä laimentamisen jälkeen uutetaan metyleenikloridilla, tämä liuos kuivataan ja konsentroidaan ja jäännös kiteytetään uudelleen metanoli/DMF-seoksesta. Näin saatu 1-(4-klooribentsyyli)-1,2-dihydro-2-okso-nikotiinihappo sulaa 191-193°C:ssa.

Patenttivaatimukset.

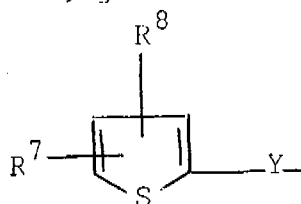
1. Dihydro-okso-nikotiinihapot, joiden yleiskaava I on



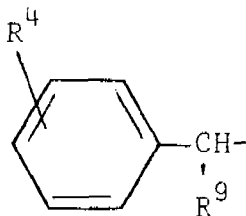
jossa R merkitsee alkyyliä, jossa on 3-8 hiiliatomia, alkenyyliä, jossa on 3-6 hiiliatomia, sykloalkyyliä, sykloalkenyyliä, alkyyლისykloalkyyliä, alkyyლისykloalkenyyliä, sykloalkyylialkyyliä, sykloalkenyylialkyyliä, alkyyლისykloalkyylialkyyliä tai alkyyლისykloalkenyylialkyyliä, joissa on 5-9 hiiliatomia, alkoksialkyyliä, jossa on 3-6 C-atomia, jolloin alkyyliosassa on ainakin 2 C-atomia, metoksisykloheksyyliä, kloorisykloheksyyliä, bisykloheptyyliä, bisykloheptenyyliä, bisykloheptyylimetyyliä, bisykloheptenyyylimetyyliä, nortrisyklyyliä, tähdettä, jonka kaava on



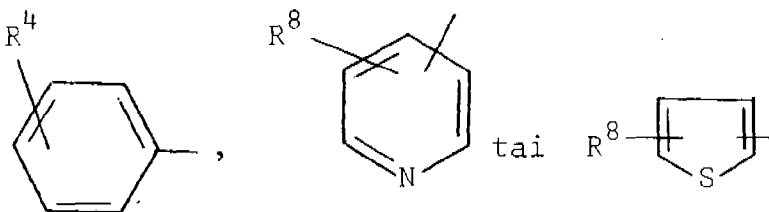
jossa Y vastaa alkyleenitähdettä, jossa on 1-3 C-atomia, R⁴ alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 hiiliatomia, halogeenia, trifluorimetyyliä tai yhdessä R⁵:n tai R⁶:n kanssa metyleenidioksisiryhmää, R⁵, R⁶ vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 hiiliatomia tai halogeenia, tähdettä, jonka kaava on



jossa Y vastaa alkyleenitähdettä, jossa on 1-3 C-atomia,
 R^7 vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4
 C-atomia, halogeenia, trifluorimetyyliä ja
 R^8 vetyä, alkyyliä tai alkoksia, joissa on 1-4 C-atomia tai halogeenia
 tähdettä, jonka kaava on



jossa
 R^9 vastaa tähdettä, jonka kaava on



tai

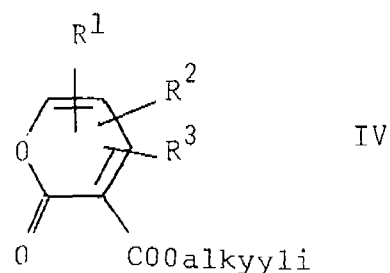
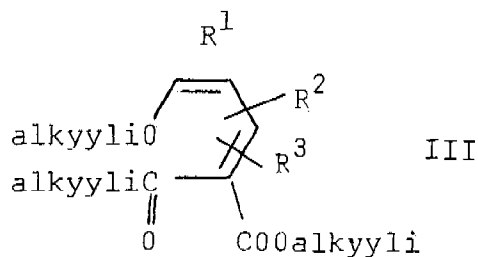
naftyyliimetyylitähdettä,
 R^1 , R^2 , R^3 kukin vetyä, alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai
 halogeenia, jolloin R^1 , R^2 ja R^3 voivat olla samoja tai erilaisia,
 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten dihydro-okso-
 nikotiinihappojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) amiinin, jonka yleiskaava II on

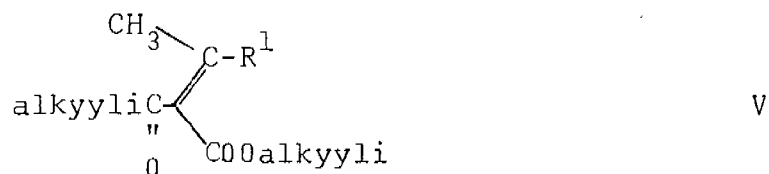


jossa R:llä on edellä ilmoitettu merkitys, annetaan reagoida yleis-
 kaavan III mukaisen malonihappojohdannaisen, tai tämän rengastu-
 neen, yleiskaavan IV mukaisen tuotteen kanssa

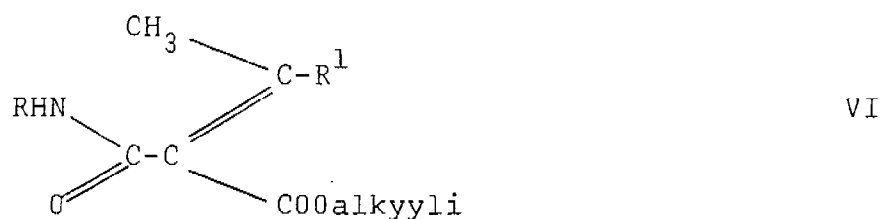


joissa kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät kukin vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 C-atomia, syntyneet aminoallylideenimaloniesterit syklisoidaan haluttaessa ja saatu yhdiste halogenoidaan haluttaessa,

b) edellä esitetyn yleiskaavan II mukainen amiini RNH_2 kondensoidaan malonihappojohdannaisten kanssa, jonka yleiskaava V on

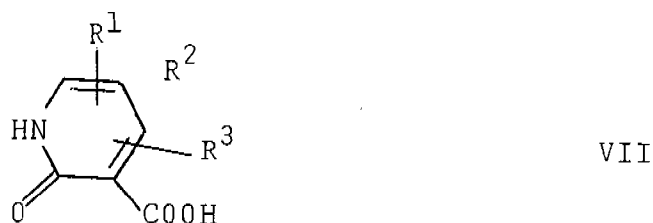


jossa R^1 merkitsee vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-4 C-atomia, malonipuoliamidiksi, jonka kaava VI on



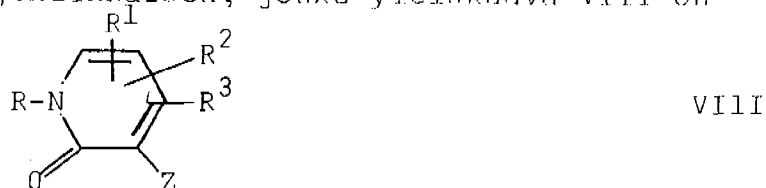
tämän annetaan reagoida dimetyyliformamidiasetaalin kanssa ja saatu yhdiste halogenoidaan haluttaessa,

c) pyridonikarbonihapon, jonka yleiskaava VII on



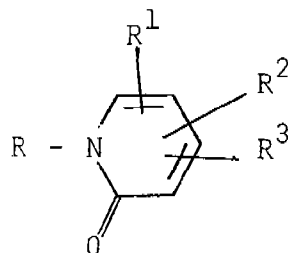
tai sen suolojen tai esterien annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on yleiskaavan RX mukainen, jossa X vastaa halogeeniatomia, lähinnä klooria, tai sulfonyylioksidihdettä, tai

d) pyridoni-johdannaisen, jonka yleiskaava VIII on

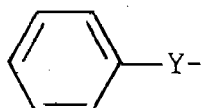


jossa substituentteilla R , R^1 , R^2 ja R^3 on edellä ilmoitettu merkitys ja Z vastaa karboksyyli-ryhmäksi muutettavissa olevaa tähdettä, tämä tähti muutetaan karboksyyli-ryhmäksi ja menetelmien a) - d) mukaisesti mahdollisesti saadut hapot esteröidään tai muutetaan suoloiksi tai saadut esterit saippuoidaan.

3. Lääkeaine, jona on tai joka sisältää patenttivaatimuksessa 1 mainitun kaavan I tai kaavan Ia mukaista dihydro-okso-nikotiinihappoa



jossa R^1 :llä, R^2 :llä ja R^3 :llä on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys ja R merkitsee tähdettä, jonka kaava on



jossa Y :llä on edellä mainittu merkitys, tai jokin sen suola tai jotakin sen suolaa tai jokin sen esteri tai jotakin sen esteriä.

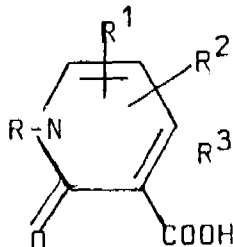
4. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisen lääkeaineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 mainitun kaavan I tai kaavan Ia mukainen dihydro-okso-nikotiinihappo, sen suola tai sen esteri saatetaan sopivaan antomuotoon.

5. Patenttivaatimuksessa 1 mainitun kaavan I tai kaavan Ia mukaisen dihydro-okso-nikotiinihapon, sen suolojen tai esterien käyttö lääkeaineina tai lääkeaineissa.

6. Menetelmä aineenvaihtohäiriöiden hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sen yhteydessä annetaan tehoava määrä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaista tai kaavan Ia mukaista yhdistettä, sen suolaa tai sen esteriä.

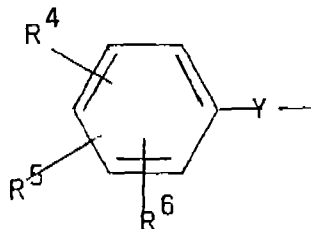
Patentkrav:

1. Dihydro-oxo-nikotinsyror med den allmänna formeln I

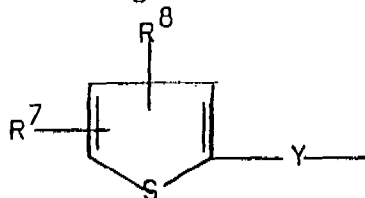


i vilken

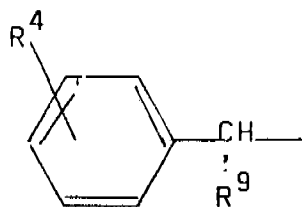
R betyder alkyl med 3-8 kolatomer, alkenyl med 3-6 kolatomer, cykloalkyl, cykloalkenyl, alkylcykloalkyl, alkylcykloalkenyl, cykloalkylakyl, cykloalkenylalkyl, alkylcykloalkylalkyl eller alkylcykloalkenylalkyl med vardera 5-9 C-atomer, alkoxialkyl med 3-6 C-atomer, varvid alkyldelen innehåller minst 2 C-atomer, metoxicyklohexyl, klorcyklohexyl, bicykloheptyl, bicykloheptenyl, bicykloheptylmetyl, bicykloheptenylmetyl, nortricyklyl, en grupp med formeln



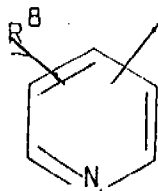
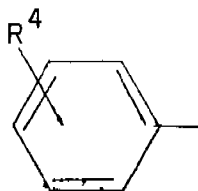
där Y betyder en alkylengrupp med 1-3 C-atomer, R^4 alkyl eller alkoxi med vardera 1-4 C-atomer, halogen, trifluormetyl eller tillsammans med R_5 eller R_6 metylendioxigruppen, R_5 , R_6 väte, alkyl eller alkoxi med vardera 1-4 C-atomer eller halogen, en grupp med formeln



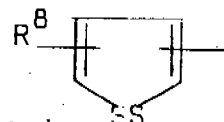
där Y betyder en alkylengrupp med 1-3 C-atomer, R^7 väte, alkyl eller alkox med vardera 1-4 C-atomer, halogen, trifluormetyl och R^8 väte, alkyl eller alkoxi med vardera 1-4 C-atomer eller halogen, en grupp med formeln



där R^9 betyder en grupp med formeln



eller



eller en naftylmetylgrupp,

R^1 , R^2 , R^3 vardera väte, alkyl med 1-4 C-atomer eller halogen, varvid R^1 , R^2 och R^3 kan vara lika eller olika,

och deras fysiologiskt ofarliga salter och estrar.

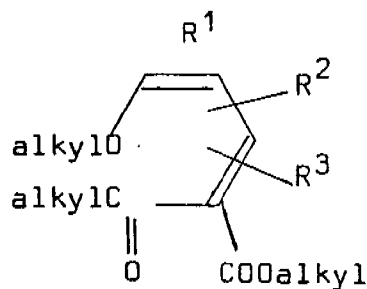
2. Förfarande för framställning av dihydro-oxo-nikotinsyror enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,

a) att en amin med den allmänna formeln II

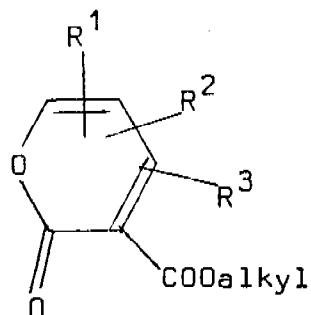


II

där R har den ovannämnda betydelsen, omsätts med ett melonsyraderivat med den allmänna formeln III eller dess ringslutningsprodukt med den allmänna formeln IV



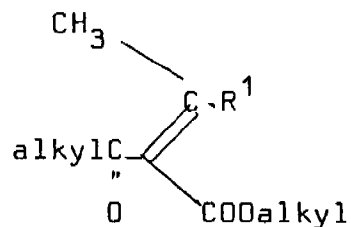
III



IV

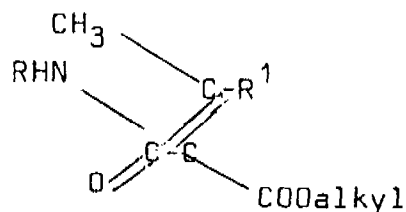
där R^1 , R^2 och R^3 vardera betyder väte eller alkyl med 1-4 C-atomer, att den bildade aminoallyliden-malonestern eventuellt cykliseras och den erhållna föreningen eventuellt halogeniseras,

b) att en amin med den ovannämnda allmänna formeln II RNH_2 med ett malonsyraderivat med den allmänna formeln V



V

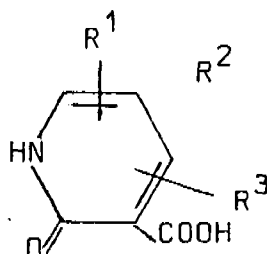
där R^1 betyder väte eller alkyl med 1-4 C-atomer, kondenseras till en malonhalvamid med formeln VI



VI

att denna omsätts med dimetylformacetal och den erhållna föreningen eventuell halogeneras,

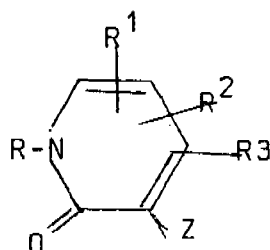
c) pyridonkarboxylsyra med den allmänna formeln VII



VII

eller dess salter eller estrar omsätts med en förening med den allmänna RX där X betyder en halogenatom, företrädesvis klor, eller en sulfonyloxigrupp, eller

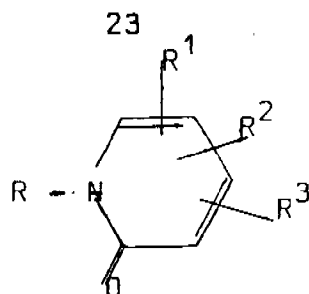
d) att i ett pyridonderivat med den allmänna formeln VIII



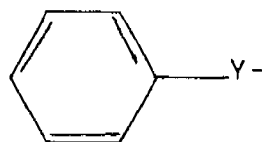
VIII

R , R^2 , R^2 och R^3 har de ovannämnda betydelserna och Z betyder en till karboxylgrupp överförbar grupp, denna omvandlas till en karboxylgrupp och att enligt förfarandet a) till d) eventuellt erhållna syror förestras eller överförs till salter, eller att erhållna estrar förtvålas.

3. Läkemedel; bestående av eller innehållande en dihydro-oxo-nikotinsyra med den i krav 1 angivna formeln I eller formeln Ia



där R^1 , R^2 och R^3 har den i patentkravet 1 angivna betydelsen och R betyder en grupp med formeln



där har den ovannämnda betydelsen, eller ett av dess salter en av dess estrar.

4. Förfarande för framställning av ett läkemedel enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att en dihydro-oxo-nikotinsyra med den i patentkravet 1 angivna formeln eller formeln Ia, ett av dess salter eller en av dess estrar bringas i en administreringsform.

5. Användning av dihydro-oxo-nikotinsyror med den i patentkravet 1 angivna formeln I eller formeln Ia, deras salter eller estrar som eller i läkemedel.

6. Förfarande för användning av ämnesomsättningsstörningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man ger patienten en verksam mängd av en förening med den i patentkravet 1 angivna formeln I eller formeln Ia, ett av dess salter eller en av dess estrar.