(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 852204 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 852204

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.05.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.05.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.12.1985**

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

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

04.06.1984 DE P_3420784.8

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer Aktiengesellschaft,** 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Stoltefuss, Jürgen,** Germany, SAKSA, (DE)
2 • **Heiker, Fred Robert,** TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)
3 • **Franckowiak, Gerhard,** Germany, SAKSA, (DE)
4 • **Schramm, Matthias,** TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)
5 • **Thomas, Guenter,** TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)
6 • **Gross, Rainer,** TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

3-nitrodihydropyridiinejä, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeissä.

3-nitrodihydropyridiner, förfarande för deras framställning och deras användning i läkemedel.

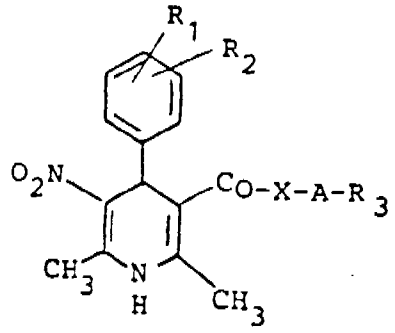
3-nitrohydropyridiinejä, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeissä

Tämä keksintö koskee uusia 3-nitrodihydripyridiinejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineissa, varsinkin verenkiertoon vaikuttavissa lääkkeissä, joilla on positiivinen vaikutus lihassupistukseen.

On ennestään tunnettua, että 1,4-dihydropyridiineillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja että niitä voidaan käyttää sydänlääkkeinä ja verenpainelääkkeinä (vrt. GB-patentti 1 173 062; GB-patentti 1 358 951; DE-hakemusjulkaisu 2 629 892 ja DE-hakemusjulkaisu 2 752 820). Edelleen on tunnettua, että 1,4-dihydropyridiinit aiheuttavat kalsiumantagonisteina sileiden lihasten ja sydänlihaksen supistusvoiman heikkenemisen ja niitä voidaan käyttää sydän- ja verisuonitautien hoidossa (vrt. A. Flackenstein, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 149 - 166 (1977)).

Tiedettäessä nämä dihydropyridiinien ominaisuudet ei ollut ennalta odotettavissa, että seuraavassa esitetyillä, tämän yhdisteluokan yhdisteillä ei ole supistuvuutta vähentävä vaan supistusvoimaa vahvistava, positiivinen inotrooppinen vaikutus sydänlihakseen.

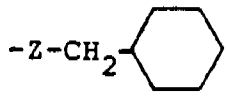
Tämä keksintö koskee uusia 3-nitrodihydropyridiinijohdannaisia, joilla on yleinen kaava (I)



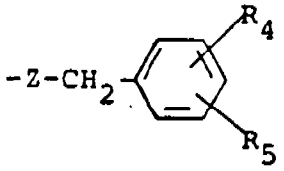
(I)

jossa

R_1 ja R_2 voivat olla samat tai erilaiset ja tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-12}-alkoksia, C_{1-4}-halogeenialkoksia, halogeenia, nitroa, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkyylimerkaptoa tai ryhmää

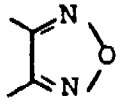


tai



joissa Z tarkoittaa happea tai rikkiä ja

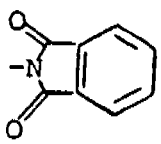
R_4 ja R_5 voivat olla samat tai erilaiset ja tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-6}-alkoksia, halogeenia, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkoksia tai nitroa, tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä fenyylirenkaan kahden C-atomin kanssa renkaan



X tarkoittaa happea tai rikkiä,

A tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä enintään 12 C-atomia sisältävää hiilivetyryhmää, joka mahdollisesti sisältää yhden tai kaksi samaa tai erilaista ketjun jäsentä ryhmästä O, S ja CO ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai enintään 4 C-atomia sisältävällä alifaattisella asyylioksilla,

R_3 tarkoittaa ryhmää $-O-COR_6$, $-S-CO-R_6$, SH, OH, NH_2,



, $NH-COR_6$, $COOR_6$, NR_7R_8 tai $CONR_7R_8$

jolloin

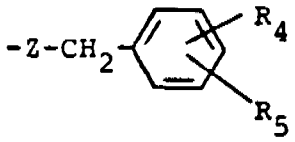
R_6 tarkoittaa vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää ja

R_7 ja R_8 tarkoittavat vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

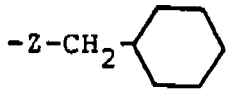
Edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa

R_1 on vety,

R_2 on halogeeni, trifluorimetyyli, nitro, vety, C_{1-4}-alkyyli tai ryhmä



tai



jolloin symboleilla Z, R_4 ja R_5 on edellä annetut merkitykset,

R_3 on $OCOR_6$, $S-COR_6$, SH, NH_2, $COOR_6$, $NH-COR_6$ tai $-CO-NR_7R_8$,

X on happi tai rikki ja

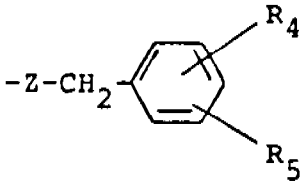
A on C_{2-8}-alkyyliryhmä ja

R_6, R_7 ja R_8 tarkoittavat C_{1-3}-alkyyliryhmää, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

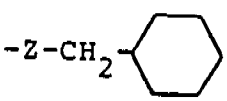
Erityisen edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa

R_1 on vety,

R_2 on halogeeni, trifluorimetyyli, nitro, vety tai ryhmä



tai



jolloin symboleilla Z, R_4 ja R_5 on edellä annetut merkitykset,

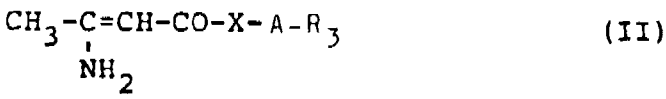
R_3 on $OCOR_6$, $S\text{-}COR_5$, SH,

X on happi tai rikki ja

A on C_{2-8}-alkyyliryhmä.

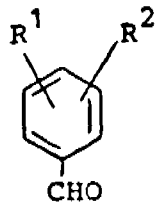
Keksinnön mukaisia dihydropyridiinejä, joilla on kaava (I), voidaan valmistaa siten, että

A) aminokrotonihappoesterit, joilla on yleinen kaava (II)



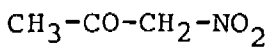
(II)

jossa X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan aldehydien, joilla on yleinen kaava (III)



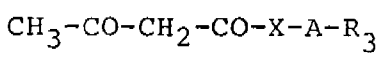
(III)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, ja kaavan



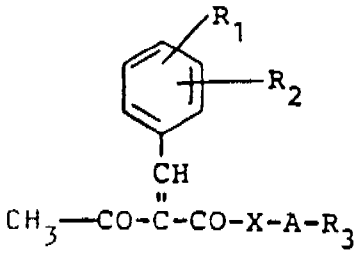
mukaisen nitroasetonin kanssa tai

B) kaavan (III) mukaiset bentsaldehydit ja asetetikkahappoesterit, joilla on yleinen kaava (IV)



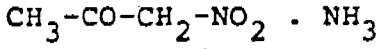
(IV)

jossa X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, tai niiden Knoevenagel-kondensaatiotuotteet (ylideeniyhdisteet), joilla on yleinen kaava (V)



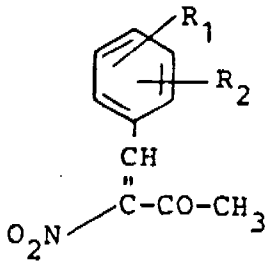
(V)

saatetaan reagoimaan nitroasetonin ja ammoniakin muodostaman, kaavan



mukaisen additioyhdisteen kanssa tai

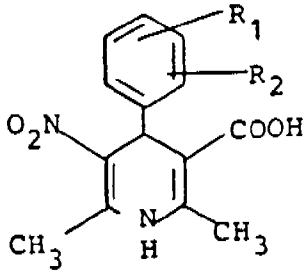
C) kaavan (II) mukaiset aminokrotonihappoesterit saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VI)



(VI)

mukaisten bentsylideeninitroasetonien kanssa tai

D) yleisen kaavan



(VII)

mukaiset karboksyylihappojohdannaiset saatetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti, mahdollisesti muuttaen ne ensin reaktiivisiksi happojohdannaisiksi, reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava (VIII)

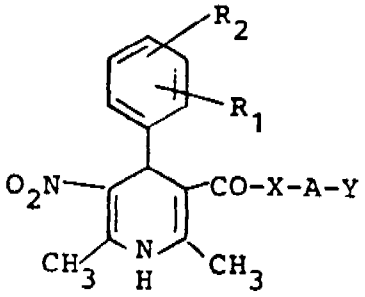
$$H\text{-}X\text{-}A\text{-}R_3$$

jossa X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, tai

E) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on $-OCOR_6$, $-S-COR_6$ tai $-NH-COR_6$, muutetaan vaihtoesteröinnillä kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 on OH, SH tai $-NH_2$, tai

F) yhdisteet, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on OH, NH_2 tai SH, muutetaan asyloimalla tunnettujen menetelmien mukaisesti yhdisteiksi, joissa R_3 on $-O-COR_6$, $-NH-COR_6$ tai $-S-COR_6$, tai

G) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on $-S-COR_6$ tai $-O-COR_6$, yhdisteet, joilla on yleinen kaava IX



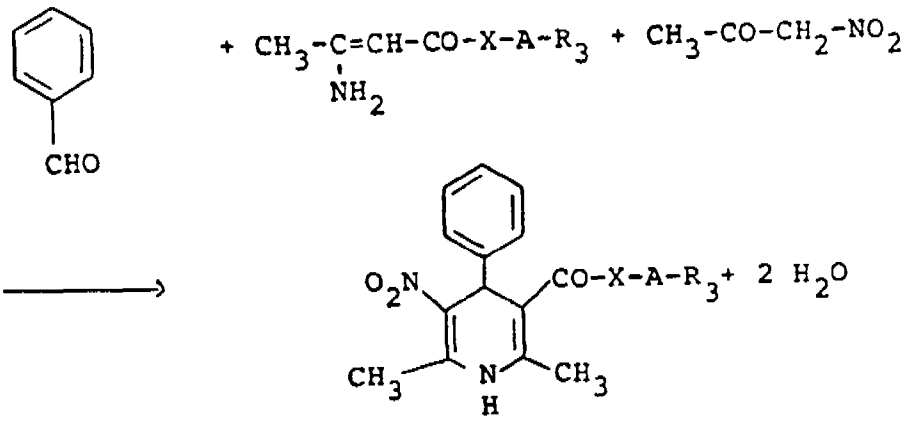
(IX)

jossa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja Y tarkoittaa halogeeniatomia tai reaktiokykyistä ryhmää kuten esimerkiksi mesyyli-, tosyyli-, triflaatti-ryhmää, saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava X

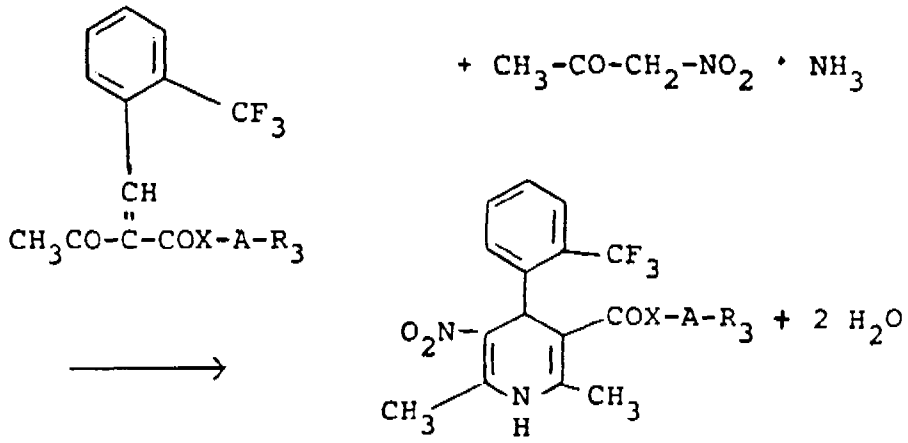
$$MeR_3 \qquad (X)$$

jossa Me tarkoittaa reaktiokykyistä metalliatomia, edullisesti alkalimetalliatomia ja R_3 on $-S-COR_6$ tai $-O-COR_6$.

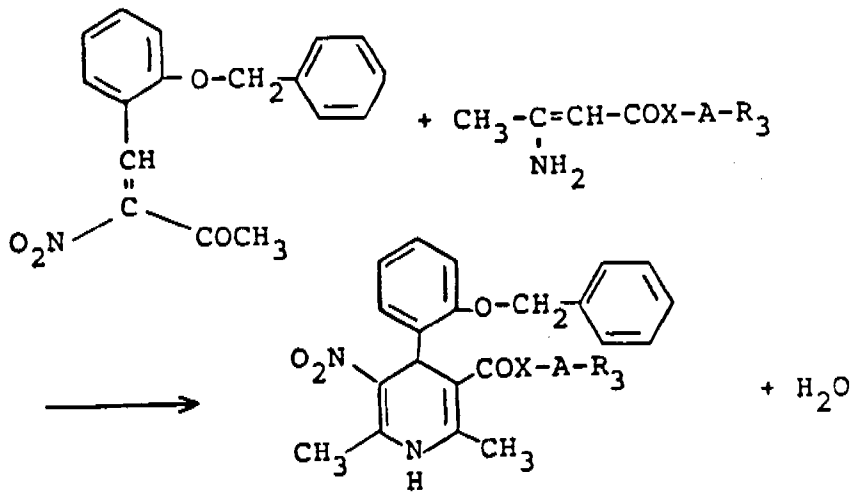
Jos esimerkiksi menetelmävaihtoehdon A) mukaisesti β-aminokrotonihappoesteri ja bentsaldehydi saatetaan reagoimaan nitroasetonin kanssa, voidaan reaktio esittää seuraavalla reaktiokaaviolla:



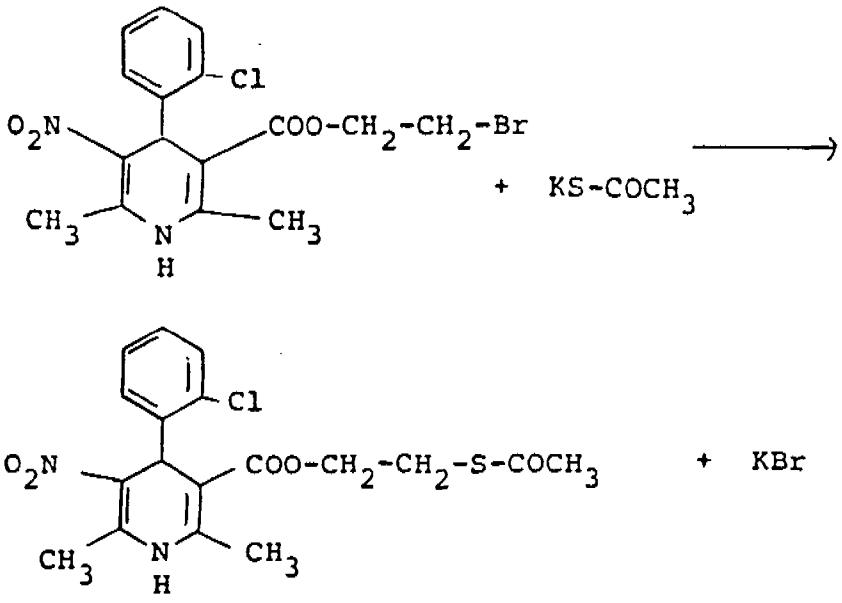
Jos esimerkiksi menetelmävaihtoehdon B) mukaisesti 2-trifluoribentsylideeniasetetikkahappoesteri saatetaan reagoimaan nitroasetoni/ammoniakin kanssa, niin reaktio voidaan esittää seuraavalla reaktiokaaviolla:



Jos esimerkiksi menetelmävaihtoehdon C) mukaisesti 2-bentsyylioksibentsyylideeninitroasetoni saatetaan reagoimaan aminokrotonihappoesterin kanssa, voidaan reaktio esittää seuraavalla reaktiokaaviolla:



Jos esimerkiksi menetelmävaihtoehdon 6 mukaisesti 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-bromietyyliesteri saatetaan reagoimaan kaliumtioasetaatin kanssa, voidaan reaktio esittää seuraavalla reaktiokaaviolla:



Kaikissa menetelmävaihtoehdoissa A ja B-G tulevat laimentimina kysymykseen kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat ensisijaisesti alkoholit kuten etanoli, metanoli, isopropanoli, eetterit kuten dioksaani, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, glykolimonometyylieetteri, glykolidimetyylieetteri tai jääetikka, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, pyridiini ja heksametyylifosforihappotriamidi.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella laajahkolla alueella. Yleensä toimitaan alueella 10-150°C, varsinkin välillä 20-120°C, edullisesti kuitenkin kulloinkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan normaalipaineessa mutta myös ylipaineessa. Yleensä toimitaan normaalipaineessa.

Esitetyt valmistusmenetelmät on annettu vain keksinnön valaisemiseksi eikä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus rajoitu näihin menetelmiin vaan myös kaikki näiden menetelmien muunnokset ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Reagoivien aineiden väliset määräsuhteet ovat valinnaiset, yleensä käytetään ekvimolaarisia määriä. On kuitenkin osoittautunut tarkoituksenmukaiseksi, että menetelmässä A käytetään nitroasetonia ja menetelmässä B nitroasetoni/ammoniakkiadduktia jopa 5 moolin ylimääränä.

Kulloinkin valituista lähtöaineista riippuen voivat keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, jotka joko käyttäytyvät kuin kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai eivät käyttäyty kuvan ja peilikuvan tavoin (diastereomeerit). Esillä olevan keksinnön kohteena ovat sekä antipodit että myös raseemiset muodot ja myös diastereomeeriseokset. Raseemiset muodot samoin kuin diastereomeeritkin voidaan erottaa tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yhtenäisiksi aineosiksi (vrt. esim. E.L. Eiliel, Stereochemistry of Carbon Componds, Mc Graw Hill, 1962).

Kaavan (II) mukaiset aminokrotonihappoesterit ovat osaksi tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä kaavan (IV) mukaisista asetetikkaestereistä ammoniakin avulla, vrt. A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945).

Kaavan (IV) mukaiset asetetikkaesterit ovat osaksi tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä (vrt. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. VII/4 alkaen s. 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano ja O. Yonemitsu, J. Org. Chem., 43, 2087 (1978)).

Käytetyt aldehydit (III) ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (vrt. T.D. Harris ja G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 146 (1979); DE-hakemusjulkaisu 2 165 260; DE-hakemusjulkaisu 2 401 665; Mijano et al., Chem. Abstr. 59 (1963) 13929c; E. Adler ja H.-D. Becker, Chem. Scand. 15, 849 (1961); E.P. Papadopoulos, M. Mardin ja Ch. Issidoridis, J. Org. Chem. 31, 615 (1966), J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956)).

Keksinnön mukaisesti käytettävät kaavan (V) mukaiset ylideeniyhdisteet eivät ole tunnettuja mutta niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti /Organic Reactions XV, alkaen s. 204 (1967)/.

Käytettävät kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja niitä on kuvattu julkaisussa H. Dornoff ja W. Sassenberg, Liebigs Annm Chem 602, 14 (1957).

Nitroasetonin ja NH_3:n additiotuote voidaan analogisesti julkaisussa H. Böhme ja K.-H. Weise Arch. Pharm., 310, 30 (1977) kuvatun menetelmän kanssa.

Nitroasetoni voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä (vrt. N. Levy ja C.W. Scarfe, J. Chem. Soc. (Lontoo) (1946) 1103; C.D. Hurd ja M.E. Nilson, J. Org. Chem. 20, 927 (1955)).

Kaavojen VII - X mukaiset yhdisteet ovat ennestään tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, vrt. EP-hakemusjulkaisu 71 819.

Uudet tehoaineet voidaan saattaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi valmistemuodoiksi kuten tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi, käyttäen inerttejä, myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia kantoaineita tai liuottimia. Tällöin tulee terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä olla kulloinkin pitoisuudena noin 0,5 - 90 paino-% kokonaiseoksesta, so. määrinä, jotka riittävät annetun annostualueen saavuttamiseen.

Valmistemuodot valmistetaan esimerkiksi laimentamalla tehoaineet liuottimilla ja/tai kantoaineilla, mahdollisesti käyttäen emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim käytettäessä vettä laimentimena voidaan mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi:

Vesi, myrkyttömät orgaaniset liuottimet kuten parafiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasviöljyt (esim. maapähkinä-/sesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseroli), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), kiinteät kantoaineet kuten esim. luonnon kivennäisjauheet (esim. kaoliini, piimaa, talkki, liitu), synteettiset kivennäisjauheet (esim. suurdispergoitu piihappo, silikaatit), sokerit (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgaattorit (esim. polyoksietyleeni-rasvahappoesterit, polyoksietyleeni-rasva-alkoholieetterit, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini-sulfiittijätelipeät, metyyliselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja luistoaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Anto tapahtuu tavanomaiseen tapaan, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, varsinkin kielen alle tai laskimoon. Mikäli on kysymyksessä oraalinen käyttö, voivat tabletit luonnollisesti sisältää mainittujen kantoaineiden

lisäksi myös lisäaineita kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten hajotuslisäaineiden kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin ja sen kaltaisten kanssa. Edelleen voidaan mukana käyttää luistoaineita kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tablettien muodostuksessa. Mikäli kyseessä ovat vesipitoiset suspensiot ja/tai eliksiirit, jotka on tarkoitettu oraaliseen antoon, voidaan tehoaineisiin lisätä edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalisen annon ollessa kysymyksessä voidaan käyttää tehoaineiden liuoksia käyttäen sopivia nestemäisiä kantoaineita.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi käyttää laskimoon tapahtuvassa annossa määriä noin 0,001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg kehonpainoa tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi ja oraalisessa annossa on annostus noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg kehonpainoa.

Tästä huolimatta voi mahdollisesti olla tarpeen poiketa mainituista määristä, mikäli koe-eläimen kehonpaino tai antotavan laatu niin vaatii mutta myös riippuen eläinlajista ja sen yksilöllisestä käyttäytymisestä lääkkeeseen nähden tai sen valmistemuodosta tai ajankohdasta tai aikaväleistä, joina anto tapahtuu. Siten joissakin tapauksissa voi riittää, että käytetään edellä mainittuja vähimmäisannoksia pienempiä määriä kun taas toisissa tapauksissa täytyy ylittää edellä mainittu yläraja. Mikäli annetaan suurehkoja määriä, voi olla suositeltavaa jakaa nämä useimmiksi vuorokauden kuluessa annettaviksi yksittäisannoksiksi. Sama annostusalue on tarkoitettu käytettäväksi ihmislääketieteessä. Myös tässä pätee, mitä edellä on esitetty.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on positiivinen vaikutus lihassupistukseen ja niillä on siten ennalta odottomaton ja arvokas farmakologinen vaikutusspektri. Niitä voidaan käyttää sydänlääkkeinä sydämen supistuvuuden parantamiseksi. Lisäksi niitä voidaan käyttää antihypotonisina aineina, veren-

sokerin alentamiseen, limakalvojen turvotuksen vähentämiseen ja vaikuttamaan suola- ja nesteaineenvaihduntaan.

Keksinnön mukaisten, kaavaa (I) vastaavien yhdisteiden positiivinen vaikutus lihassupistukseen määritetään seuraavalla koejärjestelyllä: tällöin ovat edullisia varsinkin sellaiset yhdisteet, joilla on jo pitoisuudesta 10^{-5} g/ml lähtien positiivinen inotrooppinen vaikutus eristetyn marsunsydämen vasempaan eteiseen.

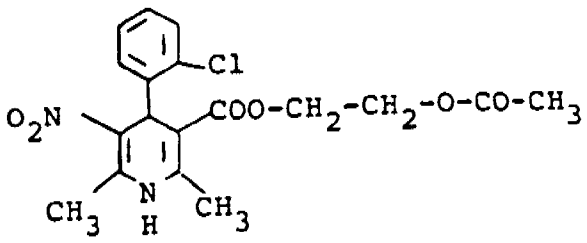
Marsujen sydämistä eristetään vasen eteinen ja nämä ripustetaan termostoituun elinkylpyyn , joka sisältää isotonista mineraalisuolaliuosta, joka on saatettu vastaamaan kehon nesteiden ionipitoisuutta ja pH-arvoa, sekä sopivia ravinteita. Tämän elinkylvyn läpi johdetaan kaasuseosta, joka koostuu hapesta ja hiilidioksidista, jolloin hiilidioksidipitoisuus mitataan sellaiseksi, että elinkylvyn pH-arvo pysyy vakiona. Vasemmat eteiset jännitetään elinkylpyyn, jännitys rekisteröidään voima-anturilla, jolloin säädetään tietty perusjännitys. Sen jälkeen vasempia eteisiä kiihotetaan elektronisesti jatkuvasti tietyin välein ja rekisteröidään tällöin esiintyvät supistuvuudet. Tehoaineen antamisen jälkeen mitataan edelleen supistuvuuksia. Supistuvuuden voimistuminen vähintään 25 %:lla katsotaan merkitseväksi positiiviseksi vaikutukseksi lihassupistukseen.

Siten esimerkiksi 1 Hz:n sähkövirralla kiihotetut marsunsydämen vasempien eteisten supistuvuudet voimistuvat 65 %:lla esimerkin 28 yhdisteellä ja 94 %:lla esimerkin 34 yhdisteellä kun näitä yhdisteitä käytetään pitoisuuksina 10^{-5} g/ml.

Suoritusesimerkkejä

Esimerkki 1 (menetelmävaihtoehto A)

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri



28,1 g (200 mmol) 2-klooribentsaldehydiä, 37,4 g (200 mmol) β-aminokrotonihapon 2-asetoksietyyliesteriä ja 32,6 g (320 mmol) nitroasetonia keitetään 400 ml:ssa etanolia 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Seos jäähdytetään ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös otetaan etikkaesteriin, pestään vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja uudelleen vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Puolikiinteää haihdutusjäännöstä hierretään etanolissa, imusuodatetaan ja pestään etanolilla. Saadaan 23,2 g (29,4 % teoreettisesta) keltaista tuotetta, jonka sulamispiste on 158-160°C.

Analogisesti valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 2

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri, sp.199°C.

Esimerkki 3

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-fenyylipyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri, sp. 163-165°C.

Esimerkki 4

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihappo 2-asetyylitioetyyliesteri, sp. 152-154°C.

Esimerkki 5

1,5-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylitiopropyyliesteri, sp. 185-187°C.

Esimerkki 6

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon β-ftaalimidoetyyliesteri, sp. 225°C.

Esimerkki 7

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 6-ftaalimidoheksyyliesteri, sp. 224°C.

Esimerkki 8

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 5-ftaalimidopentyyliesteri, sp. 164°C.

Esimerkki 9

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-(4-metyylibentsyylioksi)fenyyli/pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyylitioesteri, sp. 135-137°C.

Esimerkki 10

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyylitioesteri, eristetty vaahtona, Rf-arvo 0,45.

Mikäli ei ole nimenomaisesti toisin ilmoitettu, määritetään tämä ja kaikki seuraavat Rf-arvot seuraavasti: DC-Alurolle, Merck, Kieselgel 60 F_{254}; Eluointiaine: tolueenietikkahappo tilavuussuhteessa 1:1.

Esimerkki 11

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylitioetyyliesteri, eristetty vaahtona. Rf-arvo; 0,30.

Esimerkki 12

1,4-dihydro-2,5-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylitioetyyliesteri, sp. 140-143°C.

Esimerkki 13

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyylitioesteri, eristetty vaahtona. Rf-arvo 0,364.

Esimerkki 14

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(4-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyylitioesteri, eristetty vaahtona, Rf-arvo 0,386.

Esimerkki 15

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri, sp. 122-124°C.

Esimerkki 16

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri, sp.182-184°C.

Esimerkki 17

Menetelmävaihtoehto D

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri.

3 g 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihappoimidatsolidia keitetään 12,5 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania yhdessä 5 ml:n kanssa merkaptoetanolia 7 tuntia. Haihdutetaan pienempään tilavuuteen, haihdutetaan öljypumpulla 70°C:ssa liuotetaan kloroformiin, pestään kahdesti vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saatu haihdutusjäännös puhdistetaan silikageelipylväässä, jonka tilavuus on 160 ml, käyttäen liikkuvana faasina tolueenia, myöhemmin tolueeni/etikkaesteri-seosta 6:1. Pääfraktiona saadaan 1,94 g keltaista vaahtoa, jonka Rf-arvo on 0,25.

Sivutuotteena eristetään yhdiste:

Esimerkki 18

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-merkaptoetyyliesteri, Rf-arvo 0,55.

Analogisesti esimerkin 17 kanssa valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 19

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-merkaptoetyyliesteri, Rf-arvo 0,54.

Esimerkki 20

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri, Rf-arvo 0,24.

Esimerkki 21

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri, Rf-arvo 0,25.

Esimerkki 22

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-(4-klooribentsyylioksi)fenyyli/pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri, sp. 186°C.

Esimerkki 23

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-fenyylipyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri, eristetty öljynä, Rf-arvo 0,21.

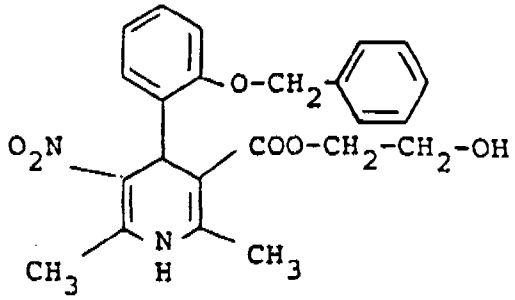
Esimerkki 24

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-(4-metyylibentsyylioksi)fenyyli/pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyylitioesteri, sp. 186-190°C.

Esimerkki 25

Menetelmävaihtoehto E

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri



1 g 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteriä suspendoidaan 120 ml:aan absoluuttista metanolia ja lisätään 2 ml 1-molaarista natriummetylaattiliuosta, jolloin syntyy pian tummanpunainen liuos. Kun reaktio on mennyt loppuun (DC-valvonta), seos säädetään neutraaliksi Amberlite IR 120H$^{\oplus}$:lla, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiinteää haihdutusjäännöstä hierretään etanolin kanssa ja imusuodatetaan. Saadaan 600 mg (65,8 % teoreettisesta) keltaista yhdistettä, jonka sulamispiste on 183-165°C.

Analogisesti esimerkin 25 kanssa valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 26

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-fenyylipyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 170-172°C.

Esimerkki 27

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 96°C.

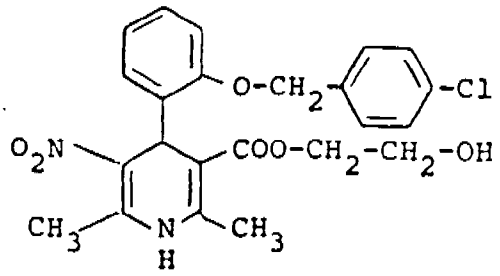
Esimerkki 28

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 168°C

Esimerkki 29

Menetelmävaihtoehto D

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-[2-(4-klooribentsyylioksi)fenyyli]pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri



3 g 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-(4-klooribentsyylioksi)fenyyli/pyridiini-5-karboksyylihappoimidatsolidia sekoitetaan 75 ml:ssa etyleeniglykolia 2 tuntia 140°C:ssa. Jäähdytetään, otetaan etikkaesteri/vesi-seokseen ja erotetaan. Vesifaasia uutetaan etikkaesterillä, yhdistetyt etikkaesterifaasit pestään useita kertoja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Kiinteä haihdutusjäännös uudelleenkiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 1,3 g keltaisia kiteitä, joiden sulamispiste on 204-207°C.

Analogisesti valmistetaan:

Esimerkki 30

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 200°C.

Esimerkki 31

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, eristetty vaahtona, Rf-arvo 0,16.

Esimerkki 32

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-/2-(4-metyylibentsyylioksi)fenyyli/pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 193-194°C.

Esimerkki 33

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 154°C.

Esimerkki 34

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteri, sp. 125°C.

Valmistusesimerkki 35 (Menetelmävaihtoehto F)

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetoksietyyliesteri

1 g 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-hydroksietyyliesteriä sekoitetaan yli yön seoksessa, jonka muodostavat 15 ml pyridiiniä ja 15 ml etikkahappoanhydridiä. Seos kaadetaan veteen, uutetaan etikkaesterillä, pestään 1N HCl:llä, vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja uudelleen vedellä, kuiva-

taan ja haihdutetaan. Haihdutusjäännös kiteytetään etanolista, imusuodatetaan ja pestään etanolilla. Saadaan 800 mg keltaista yhdistettä, jonka sulamispiste on 166°C ja joka on identtinen esimerkissä 1 menetelmävaihtoehdolla A saadun yhdisteen kanssa.

Analogisesti valmistetaan seuraavat yhdisteet

Esimerkki 36

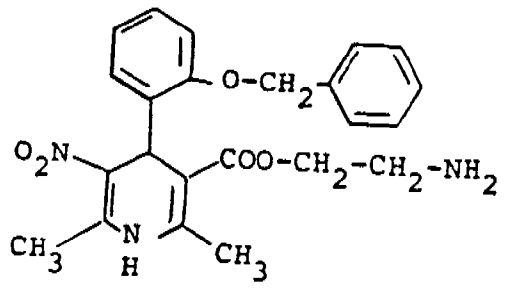
1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon 5-asetyyliaminopentyyliesteri, sp. 191°C.

Esimerkki 37

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyyliaminoetyyliesteri, sp. 252°C.

Valmistusesimerkki 38 (Menetelmävaihtoehto E)

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon β-aminoetyyliesteri



14,5 g (26,22 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsoyylioksifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-ftaalimidoetyyliesteriä suspendoidaan 260 ml:aan etanolia ja seokseen lisätään tipoittain 7 ml (140 mmol) hydratsiinihydraattia 20 ml:ssa etanolia samalla kiehuttaen reaktioseosta. Kiehutetaan 2 tuntia, jäähdytetään ja imusuodatetaan. Saatua kiinteää ainetta hierretään 200 mmol:n kanssa 0,5 N natriumhydroksidia 30 minuutin ajan, imusuodatetaan, pestään vedellä ja etanolilla ja kuivataan. Saadaan 9,5 g punaoransseja kiteitä, sp. 216°C.

Analogisesti valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 39

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 6-aminoheksyyliesteri, sp. 146°C.

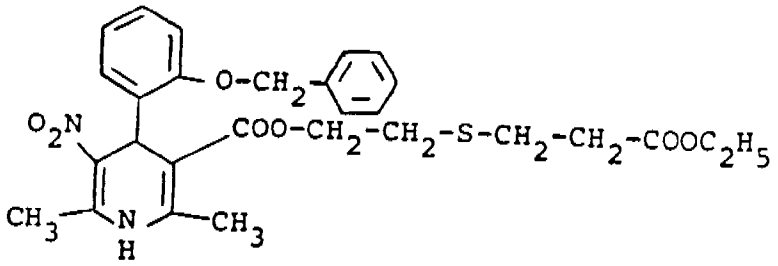
Esimerkki 40

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 5-aminopentyyliesteri, sp. 148°C.

Esimerkki 41

Menetelmävaihtoehto C

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon etoksikarbonyylietyylimerkapto-etyyliesteri.



12 g (40 mmol) 2-bentsyylioksibentsylideenitroasetonia keitetään yhdessä 10,5 g:n kanssa β-aminokrotonihapon etoksikarbonyylietyylimerkaptoetyyliesteriä 80 ml:ssa etanolia 4 tuntia. Haihdutetaan ja puhdistetaan silikageelipylväässä tolueeni/etikkaesteri-seoksella, tilavuussuhde 10:1. Fraktiot, joissa on puhdasta tuotetta, yhdistetään ja haihdutetaan. Etanolista uudelleenkiteyttämällä saadaan 10,2 g oranssivärisisiä kiteitä,joiden sulamispiste on 133°C.

Esimerkki 42

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon etoksikarbonyylipropyylimerkaptoetyyliesteri, sp. 121°C.

Hydrolysoimalla esimerkissä 41 saatu yhdiste saadaan:

Esimerkki 43

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon hydroksikarbonyylietyylimarkaptoetyyliesteri, sp. 178°C.

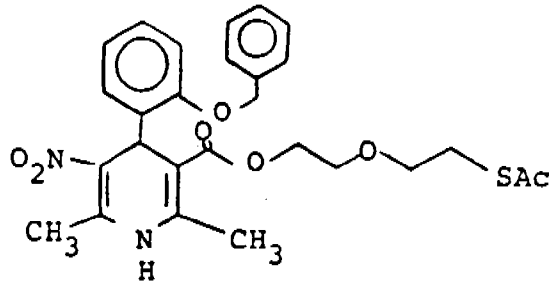
Esimerkki 44 (esimerkistä 42)

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon hydroksikarbonyylipropyylimerkaotoetyyliesteri, sp. 160°C.

Esimerkki 45

Menetelmävaihtoehto G

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 2-(2-asetyylitioetoksi)etyyliesteri



1,3 g 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 2-(2-kloorietoksi)etyyliesteriä liuotetaan 15 ml:aan dimetyyliformamidia ja kun on lisätty 500 mg kaliumtioasetaattia sekoitetaan yli yön 100°C:ssa. Kun reaktio on päättynyt, reaktioseos haihdutetaan kiertohaihduttimessa, jäännös otetaan kloroformiin. orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Kiteinen jäännös uudelleenkiteytetään etikkaesteri/petrolieetteristä.

Saanto: 1,1 g (78 %) Sp. 167°C

Rf (tolueeni/asetoni 4:1) 0,46

Rf (tolueeni/etikkaesteri (EE) 6:1) 0,39.

Analogisesti valmistetaan seuraavat yhdisteet:

Esimerkki 46

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon (4-asetyylitiobutyyliesteri

Rf (tol/Ac 4:1): 0,48 Rf (tol/EE 6:1): 0,39

Esimerkki 47

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 6-asetyylitioheksyyliesteri

Rf (tol/Ac 4:1); 0,54, Rf (tol/EE 8:1); 0,41

Esimerkki 48

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 8-asetyylitio-3,6-diokso-oktyyliesteri,

Rf (tol/Ac 4:1); 0,42 Rf (tol/EE 6:1): 0,39.

Esimerkki 49 (valmistus menetelmävaihtoehdon G mukaisesti)

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon 11-asetyylitioundekyyliesteri,

Rf (tol/Ac 4:1): 0,59 Rf (tol/EE 6:1): 0,43.

Esimerkki 50

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon (2-dimetyyliaminoetyylimerkapto)etyyliesteri, sp. 125°C.

(Rf-arvo DC-Alurolle, Merck, Kieselgel 60 F 254.

Eluointiaine: kloroformi/metanoli tilavuussuhteessa 3:1)

Rf-arvo: 0,66.

Esimerkki 51

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-bentsyylioksifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon (3-dimetyyliaminoetyylimerkapto)propyyliesteri, sp. 127°C.

(Rf-arvo, DC-Alurolle, Merck, Kieselgel 60 F 254, eluointiaine: kloroformi/metanoli tilavuussuhtessa 3:1)

Rf-arvo: 0,43.

Esimerkki 52

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorimetyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylimerkaptopropyyliesteri, sp. 125-127°C.

Esimerkki 53

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylimerkaptopropyyliesteri, sp. 125-130°C.

Esimerkki 54

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylimerkaptoetyyliesteri, sp. 102-104°C.

Esimerkki 55

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylimerkaptoetyyliesteri, sp. 150°C.

Esimerkki 56

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylimerkaptopropyyliesteri, sp. 184°C.

Esimerkki 57

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylimerkaptopropyyliesteri, sp. 197°C.

Esimerkki 58

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylimerkaptoetyyliesteri, sp. 180°C.

Esimerkki 59

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2,3-dikloorifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon β-asetyylimerkaptoetyyliesteri

Esimerkki 60

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2,3-dikloorifenyyli)-pyridiini-5-karboksyylihapon 3-asetyylimerkaptopropyyliesteri.

Esimerkki 61

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-merkaptopropyyliesteri

Rf-arvo = 0,5

DC-Alurolle Merck, Kieselgel 60 F 254, eluointiaine kloroformi/etikkaesteri tilavuussuhtesssa 6:1.

Esimerkki 62

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-fluorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-merkaptopropyyliesteri

Rf-arvo 0,5

Esimerkki 63

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon β-merkaptoetyyliesteri

Rf-arvo 0,49.

Esimerkki 64

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-merkaptopropyyliesteri

Rf-arvo 0,49.

Esimerkki 65

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 3-merkaptopropyyliesteri

Rf-arvo 0,46.

Esimerkki 66

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2-metyylifenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon 2-merkaptoetyyliesteri

Rf-arvo 0,52.

Esimerkki 67

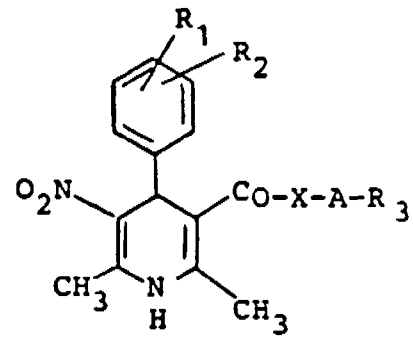
1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2,3-dikloorifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon 2-merkaptoetyyliesteri

Esimerkki 68

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(2,3-dikloorifenyyli) pyridiini-5-karboksyylihapon 3-merkaptopropyyliesteri.

Patenttivaatimukset:

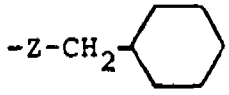
1. 3-nitrohydropyridiinijohdannaiset, joilla on yleinen kaava (I)



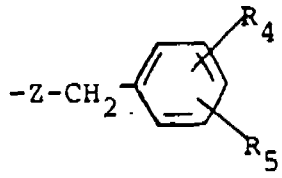
(I)

jossa

R_1 ja R_2 voivat olla samat tai erilaiset ja tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-12}-alkoksia, C_{1-14}-halogeenialkoksia, halogeenia, nitroa, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkyylimerkaptoa tai ryhmää

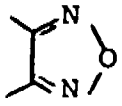


tai



joissa Z on happi tai rikki ja

R_4 ja R_5 voivat olla samat tai erilaiset ja tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-6}-alkoksia, halogeenia, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkoksia tai nitroa, tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä fenyylirenkaan kahden C-atomin kanssa renkaan

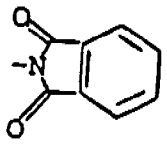


X tarkoittaa happea tai rikkiä,

A tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetyryhmää, jossa on

enintään 12 hiiliatomia ja joka sisältää yhden tai kaksi samaa tai erilaista ketjun jäsentä ryhmästä O, S ja CO ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai enintään 4 C-atomia sisältävällä alifaattisella asyylioksilla,

R_3 tarkoittaa ryhmää $-O-COR_6$, $-S-CO-R_6$, SH, OH, NH_2



, $NH-COR_6$, $COOR_6$, NR_7R_8

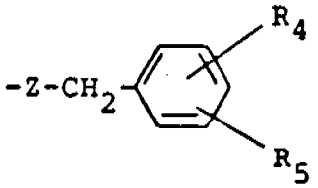
tai $CONR_7R_8$, jolloin

R_6 tarkoittaa vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää ja

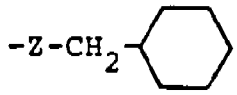
R_7 ja R_8 tarkoittavat vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa

R_1 tarkoittaa halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai ryhmää



tai



jolloin Z, R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty,

R_3 tarkoittaa ryhmää $OCOR_6$, $S-COR_6$, SH, NH_2, $COOR_6$, $NH-COR_6$ tai $-CO-NR_7R_8$,

X tarkoittaa happea tai rikkiä ja

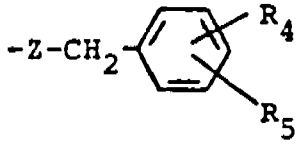
A tarkoittaa C_{2-8}-alkyyliryhmää ja

R_6, R_7 ja R_8 tarkoittavat C_{1-3}-alkyyliryhmää, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

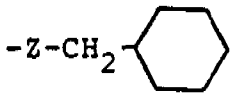
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa

R_1 on vety,

R_2 tarkoittaa halogeenia, trifluorimetyyliä, nitroa, vetyä tai ryhmää



tai



jolloin Z, R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty,

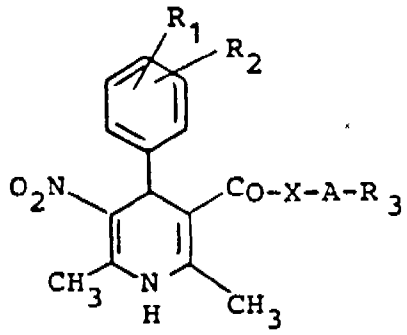
R_3 tarkoittaa ryhmää $OCOR_6$, $S\text{-}COR_6$ tai SH,

X tarkoitt a happea tai rikkiä ja

A tarkoittaa C_{2-8}-alkyyliryhmää ja

R_6 tarkoittaa C_{1-3}-alkyyliryhmää.

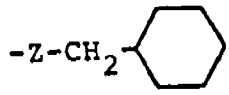
4. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

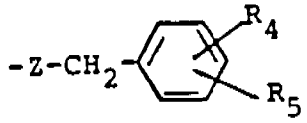


(I)

jossa kaavassa

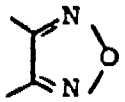
R_1 ja R_2 voivat olla samat tai erilaiset ja tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-12}-alkoksia, C_{1-4}-halogeenialkoksia, halogeenia, nitroa, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkyylimerkaptoa tai ryhmää


tai



joissa Z tarkoittaa happea tai rikkiä, ja

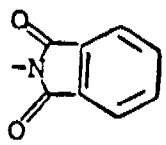
R_4 ja R_5 voivat olla samat tai erilaiset tarkoittavat vetyä, C_{1-4}-alkyyliä, C_{1-6}-alkoksia, halogeenia, C_{1-4}-halogeenialkyyliä, C_{1-4}-halogeenialkoksia tai nitroa, tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä fenyylirenkaan kahden C-atomin kanssa renkaan



X tarkoittaa happea tai rikkiä,

A tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetyryhmää, jossa on enintään 12 C-atomia ja joka mahdollisesti sisältää yhden tai kaksi ketjun jäsentä ryhmästä O, S ja CO ja/tai on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai enintään 4 C-atomia sisältävällä alifaattisella asyylioksilla.

R_3 tarkoittaa ryhmää $-O-COR_6$, SH, OH, NH_2,

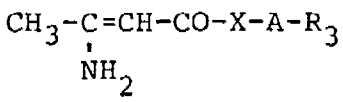

, $NH-COR_6$, $COOR_6$, NR_7R_8 tai $CONR_7R_8$

jolloin

R_6 tarkoittaa vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää ja

R_7 ja R_8 tarkoittavat vetyä tai enintään 6 C-atomia sisältävää alifaattista ryhmää tai fenyyliryhmää, t u n n e t t u siitä, että

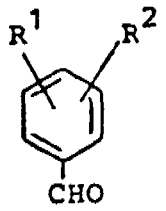
A) aminokrotonihappoesterit, joilla on yleinen kaava



(II)

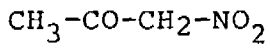
jossa

X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, saatetaan reagoimaan aldehydien, joilla on yleinen kaava (III)



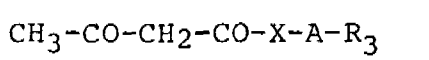
(III)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, ja kaavan



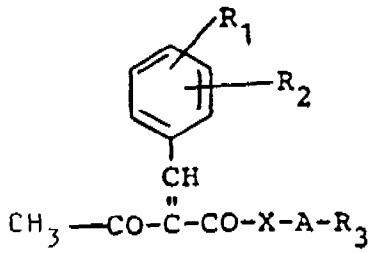
mukaisen nitroasetonin kanssa tai

B) kaavan (III) mukaiset bentsaldehydit ja asetetikkahappoesterit, joilla on yleinen kaava (IV)



(IV)

jossa X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, tai niiden Knoevenagel-kondensaatiotuotteet (ylideeniyhdisteet), joilla on yleinen kaava (V)



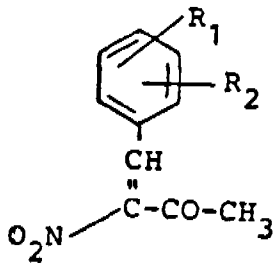
(V)

saatetaan reagoimaan nitroasetonin ja ammoniakin muodostaman, kaavan

$$CH_3-CO-CH_2-NO_2 \cdot NH_3$$

mukaisen additioyhdisteen kanssa tai

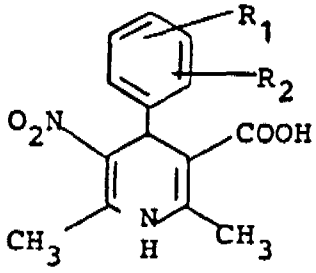
C) kaavan (II) mukaiset aminokrotonihappoesterit saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VI)



(VI)

mukaisten bentsylideeninitroasetonien kanssa tai

D) yleisen kaavan



(VII)

mukaiset karboksyylihappojohdannaiset saatetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti, mahdollisesti reaktiivisen happojohdannaisen kautta, reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava (VIII)

$$H-X-A-R_3$$

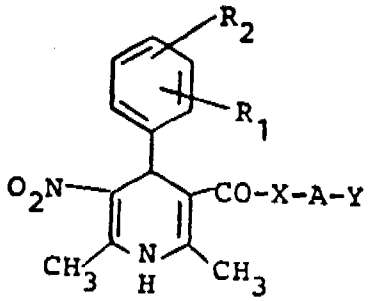
jossa X, A ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, tai

E) kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on $-OCOR_6$,

$-S-COR_6$ tai $-NH-COR_6$, muutetaan vaihto-esteröinnillä kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 on OH, SH tai $-NH_2$, tai

F) yhdisteet, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on OH, NH_2 tai SH, muutetaan asyloimalla tunnettujen menetelmien mukaisesti yhdisteiksi, joissa R_3 on $-O-COR_6$, $-NH-COR_6$ tai $-S-COR_6$, tai

G) yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja R_3 on $-S-COR_6$ tai $-O-COR_6$, yhdisteet, joilla on yleinen kaava IX



(IX)

jossa R_1, R_2, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja Y tarkoittaa halogeeniatomia tai reaktiokykyistä ryhmää kuten esimerkiksi mesyyli-, tosyyli-, triftalaattiryhmää, saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava X

$$MeR_3 \qquad (X)$$

jossa Me tarkoittaa reaktiokykyistä metalliatomia, edullisesti alkalimetalliatomia, ja R_3 on $-S-COR_6$ tai $-O-COR_6$.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötila-alueella 10-150°C.

6. Lääkeaine, joka sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, jolla on yleinen kaava (I).

7. Verenkiertoon vaikuttava lääkeaine, jolla on positiivinen vaikutus lihassupistukseen ja joka sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, jolla

8. Menetelmä patenttivaatimusten 6 tai 7 mukaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), saatetaan sopivaan antomuotoon mahdollisesti käyttäen mukana tavanomaisia apu- ja kantoaineita.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I, käyttö sairauksien torjuntaan.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I, käyttö verenkiertosairauksien torjuntaan.