

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853477 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853477**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D401/12
C07D211:90
C07D211:06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.09.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.09.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.03.1986**

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

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

14.09.1984 CH 4388/84-6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Zimmermann, Markus, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

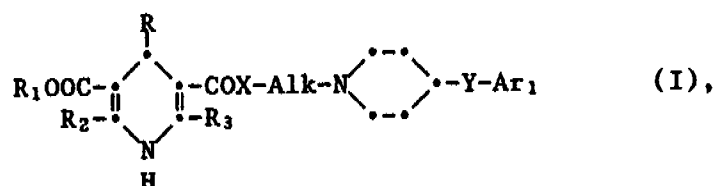
Menetelmä karbonyyliyhdisteiden valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av karbonylföreningar.

Menetelmä karbonyyliyhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av karbonylföreningar

Keksinnön kohteena ovat uudet karbonyyliyhdisteet ja niiden suolat, menetelmät niiden valmistamiseksi, näitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä niiden käyttö.

Keksinnön mukaiset yhdisteet vastaavat kaavaa



jossa R merkitsee karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-tähdettä, R_1 merkitsee alempialkyyliä, toinen ryhmistä R_2 ja R_3 merkitsee alempialkyyliä ja toinen merkitsee alempialkyyliä, syaania tai aminoa, X merkitsee happea tai ryhmää -NH- ja Alk merkitsee alempialkyleeniä, joka erottaa ryhmän X rengastyyppiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla, Y merkitsee ryhmiä -CHOH- tai -(C=O)- ja Ar_1 merkitsee monosyklistä aryyli- tai heteroaryylitähdettä, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, Alk merkitsee suoraketjuista, 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, Y merkitsee ryhmää -(C=O)- ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituoimaton fenyyli, sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat.

Karbosyklinen tai heterosyklinen aryylitähde R on ensisijassa vastaava monosyklinen tähde, mutta se voi olla myös bi- tai polysyklinen, karbosyklinen tai heterosyklinen aromaattisia ominaisuuksia omaava tähde.

Tämäntyyppisiä karboksyklisiä tähteitä R ovat etenkin mahdollisesti substituoitu fenyyli, edelleen naftyyli.

Heterosyklisiä aryylitähteitä R ovat mieluummin vastaavat monosykliset tähteet, mutta ne voivat olla myös vastaavia bi- tai polysyklisiä tähteitä, jolloin viimeksi mainitut voivat koostua useista heterosyklisistä renkaista tai yhdes-

tä tai useammasta renkaasta, jossa on yksi tai useampi kondensoimalla liitetty karboksyklinen rengas, etenkin yksi tai useampi kondensoimalla liitetty bentsorengas. Tavanomaisesti esiintyvät heterosykliset tähteet R, jotka koostuvat mieluummin viidestä tai kuudesta rengasjäsenestä, voivat sisältää rengasjäsenenä korkeintaan neljä samanlaista tai erilaista hetero-, etenkin typpi-, happo- ja/tai rikkiatomia, mieluummin yhden, kaksi, kolme tai neljä typpiatomia, yhden happi- tai rikkiatomin tai yhden tai kaksi typpiatomia yhdessä yhden happi- tai rikkiatomin kanssa. Ne on sidottu 1,4-dihydropyridiinirenkaan 4-aseman hiiliatomiin tavanomaisesti rengashiiliiatomin kautta.

Monosyklisiä viisijäsenisiä heteroaryylitähteitä R ovat esim. vastaavat monoatsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, mono-oksa-, monotia-, oksatsa-, oksadiatsa-, tiatsa- tai tiadiatsasykliset tähteet, kuten pyrryyli-, pyratsolyyli-, imidatsolyyli-, triatsolyyli-, tetratsolyyli-, furyyli-, tienyyli-, isoksatsolyyli-, oksatsolyyli-, oksadiatsolyyli-, isotiatsolyyli-, tiatsolyyli- tai tiadiatsolyylitähteet, kun taas monosyklisiä, kuusijäsenisiä heteroaryylitähteitä R ovat esim. vastaavat monoatsa-, diatsa- tai triatsasykliset tähteet, kuten pyridyyli-, pyridatsinyyli-, pyrimidinyyli-, pyratsinyyli- tai triatsinyylitähteet. Bisyklisiä heteroaryylitähteitä ovat etenkin monosykliset heteroaryylitähteet, joissa on kondensoimalla liitetty bentsorengas; heterorengas voi olla viisi- tai kuusijäseninen, jolloin viisijäseninen heteroaryylitähde on esim. monoatsa-, diatsa-, diatsa-mono-oksa-, mono-oksa-, oksatsa- tai tiatsasyklinen tähde, ja kuusijäseninen heteroaryylitähde on esim. monoatsa- tai diatsasyklinen heteroaryylitähde. Tällaisia bisyklisiä tähteitä, jotka voi olla sidottu hetero- tai karbosyklisen tähteen rengashiiliiatomin kautta, ovat esim. indolyyli-, isoindolyyli-, bentsimidatsolyyli-, bentsoksadiatsolyyli-, bentsofuranyyli-, bentsofuratsanyyli-, bentsotienyyli-, bentstiatso-lyyli-, bentstiadiatsolyyli-, kinolinyyli- tai isokinolinyylitähteet, jolloin mainitun tyyppiset tyypipitoiset mono- tai

bisykliset heteroaryylitähteet, etenkin substituoimattomat tai substituoitut pyridyylitähteet voivat esiintyä myös N-oksideina, esim. pyridyyli-N-oksidi.

Monosyklinen, karbosyklinen aryyli- tai heterosyklinen Ar₁ merkitsee ensisijassa substituoimatonta tai yhden tai useamman kerran substituoitua fenyylitähdettä, kun taas monosyklinen hetero-aryyli- tai heterosyklinen Ar₁ merkitsee esimerkiksi monosyklistä mono-oksaa-, monoatsa- tai monotia-aryylitähdettä, esimerkiksi sellaista, kuten tähteen R yhteydessä on määriteltä, ensisijassa substituoimatonta tai yhden tai useamman kerran samalla tai eri tavalla substituoitua furyyliä, pyrrolyyliä, pyridyyliä tai vast. tienyyliä.

Karbosykliset ja heterosykliset aryyli- tai heterosykliset R ja Ar₁ voivat olla substituoimattomia tai substituoituja, jolloin ensisijassa rengashiiliatomit, mutta myös rengastyyppiatomit voivat olla substituoituja, esiintyä yhden kerran - kolme kertaa ja olla samanlaisia tai erilaisia, mieluummin ne voivat esiintyä kuitenkin yhden kerran. Rengashiiliatomien substituentteja ovat mm. mahdollisesti substituoitut hiilivetytähteet, kuten vastaavat alifaattiset, sykloalifaattiset, aromaattiset tai aralifaattiset hiilivetytähteet, esim. alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkinyyli, alempialkyleeni, sykloalkyyli, sykloalkyylialempialkyyli, fenyylili tai fenyylialempialkyyli. Tällaisten hiilivetytähteiden, etenkin alempialkyylin, fenyylin tai fenyylialempialkyylin substituentteja ovat esim. mahdollisesti eetteröidyt tai esteröidyt hydroksiryhmät, kuten hydroksi, mahdollisesti, esim. mahdollisesti eetteröidyllä tai esteröidyllä hydroksilla substituoitu alempialkoksi, esim. alempialkoksi, alempialkoksi-alempialkoksi, tai halogeenialempialkoksi, mahdollisesti esim. mahdollisesti eetteröidyllä tai esteröidyllä hydroksilla substituoitu alempialkenyylioksi, esim. alempialkenyylioksi tai halogeenialempialkenyylioksi, alempialkinyylioksi, alempialkyleenidioksi, alempialkanoyylioksi tai halogeeni ja/tai mahdollisesti funktionaalisesti muunnettu karboksi, kuten karboksi, esteröity karboksi, esim. alempialkoksi-

karbonyyli, amidoitu karboksi, kuten karbamoyyli, N-alempialkyyli-karbamoyyli tai N,N-dialempialkyyli-karbamoyyli, tai syaani. Sykliset substituentit, etenkin fenyyli voivat sisältää substituentteina lisäksi myös alempialkyylin, joka voi olla mahdollisesti substituoitu, esim. esitetyllä tavalla. Muita aryyli- tai -ähteen R sekä Ar_1 substituentteja ovat esim. mahdollisesti eetteröidyt tai esteröidyt hydroksiryhmät, kuten hydroksi, mahdollisesti esim. mahdollisesti eetteröidyllä tai esteröidyllä hydroksilla substituoitu alempialkoksi, esim. alempialkoksi, alempialkoksiaalempialkoksi tai halogeeniaalempialkoksi, mahdollisesti, esim. mahdollisesti eetteröidyllä tai esteröidyllä hydroksilla substituoitu alempialkenyylioksi, esim. alempialkenyylioksi tai halogeeniaalempialkenyylioksi, alempialkinyylioksi, alempialkyleenidioksi, alempialkanoyylioksi tai halogeeni, nitro, mahdollisesti substituoitu amino, kuten amino, N-alempialkyyliamino, N,N-dialempialkyyliamino, N-alempialkyyli-N-fenyyliaalempialkyyliamino, alempialkenyyliamino, oksa-alempialkyleeniamino, tia-alempialkyleeniamino tai atsa-alempialkyleeniamino, jolloin atsa-typpi voi olla substituomaton tai esim. mahdollisesti substituoitu, esim. yllä esitetyllä tavalla substituoidulla alempialkyyllillä, fenyyllillä tai fenyyliaalempialkyyllillä, tai asyyliamino, esim. alempialkanoyyliamino, atsidon, asyyli, kuten alempialkanoyyli tai mahdollisesti funktionaalisesti muunnettu karboksi, kuten karboksi, esteröity karboksi, esim. alempialkoksikarbonyyli, tai amidoitu karboksi, kuten karbamoyyli, N-alempialkyyli-karbamoyyli tai N,N-dialempialkyyli-karbamoyyli, edelleen syaani, mahdollisesti funktionaalisesti muunnettu sulfo, kuten sulfo, aminosulfo, N-alempialkyyliaminosulfonyyli tai N,N-dialempialkyyliaminosulfonyyli ja/tai eetteröity merkaptto, joka voi olla mahdollisesti hapetettu, kuten alempialkyyli- tai alempialkyyli-sulfinyyli tai alempialkyyli-sulfonyyli. Rengastyyppiatomien substituentteja ovat ensisijassa yllä mainitut, mahdollisesti substituoidut hiilivetyt-ähteen, kuten alempialkyyli, edelleen hydroksi tai oksido.

Heterosykliset aryyliähteet R tai vast. Ar₁ voivat esiintyä esim. substituution laadusta riippuen erilaisina tautomeerisinä muotoina.

Alkyleenitähde Alk erottaa ryhmän X rengastyyppiätomista mieluummin 2-8 hiiliatomilla ja se on esim. etyleeni, 1,2- tai 1,3-propyleeni, 1,4-butyleeni, 1,5-pentyleeni tai 1,6-heksyleeni.

Edellä sekä seuraavassa käytetyillä määritelmillä on, mikäli toisin ei ole määritetty, seuraavat merkitykset:

Käsite "alempi" merkitsee, että vastaavasti määritellyt ryhmät tai yhdisteet sisältävät korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia, mikäli toisin ei ole määritetty.

Substituoidut tähteet voivat sisältää yhden tai useamman, samanlaisen tai erilaisen substituentin; nämä voivat omaksua minkä tahansa sopiva aseman.

Naftyyli voi olla 1- tai 2-naftyyli.

Pyrryyli on esim. 2- tai 3-pyrryyli, pyratsolyyli on esim. 3- tai 4-pyratsolyyli, imidatsolyyli on esim. 2- tai 4-imidatsolyyli, triatsolyyli on esim. 1,3,5-1H-triatsol-2-yyli tai 1,3,4-triatsol-2-yyli ja tetratsolyyli on esim. 1,2,3,4-1H-tetratsol-5-yyli, kun taas furyyli merkitsee 2- tai 3-furyyliä ja tienyyli 2- tai 3-tienyyliä. Isoksatsolyyli on esim. 3-isoksatsolyyli, oksatsolyyli on esim. 2- tai 4-oksatsolyyli, oksadiatsolyyli on esim. 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, isotiatsolyyli on esim. 3-isotiatsolyyli, tiatsolyyli on esim. 2- tai 4-tiatsolyyli ja tiadiatsolyyli on esim. 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli.

Pyridyyli on esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyli, pyridatsinyyli on esim. 3-pyridatsinyyli, pyrimidinyyli on 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, pyratsinyyli on 2-pyratsinyyli ja triatsinyyli on esim. 1,3,5-triatsin-2-yyli.

Indolyyli on esim. 2-, 3- tai 5-indolyyli, isoindolyyli on esim. 1-isoindolyyli, bentsimidatsolyyli on esim. 2- tai 5-bentsimidatsolyyli, bentsofuranyyli on esim. 2- tai 3-bentsofuranyyli, bentsofuratsanyyli (myös 2,1,3-bentsoksadiatsolyyli) on esim. 4-bentsofuratsanyyli, bentsotienyyli on esim.

3-bentsotienyyli, bentstiatsolyyli on esim. 2-bentstiatsolyyli, 2,1,3-bentstiadiatsolyyli on esim. 2,1,3-bentstiadiatsol-4-yyli, kinolinyyli on esim. 2- tai 4-kinolinyyli ja isokinolinyyli on esim. 1-isokinolinyyli.

Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli tai tert.-butyli, edelleen n-pentyyli, n-heksyyli tai n-heptyyli, kun taas alempialkenyyli merkitsee esim. allyyliä tai metallyyliä ja alempi-alkinyyli merkitsee esim. propargyyliä.

Sykloalkyyliissä on mieluummin 5-7 rengashiiliatomia ja se on esim. syklopentyyli tai sykloheksyyli, kun taas sykloalkyylialempialkyyli voi olla esim. syklopropyyli, syklopentyylimetyyli tai sykloheksyyli.

Fenyylialempialkyyli on esim. bentsyyli tai 1- tai 2-fenyylietyyli.

Alempialkoksi merkitsee ensisijassa metoksia, etoksia, n-propyylioksia, isopropyylioksia, n-butyylia, isobutyylia tai tert.-butyylioksia.

Alempialkoksia alempialkoksitähhteessä terminaalinen alem-
pialkoksiryhmä on erotettu mieluummin useammalla kuin yhdel-
lä hiiliatomilla liitoshappiatomista; tällaisia tähteitä
ovat esim. 2-metoksietoksi tai 2-etoksi-etoksi.

Halogeeni-alempialkoksitähteessä voi esiintyä yksi tai useampi halogeeniatomi, joiden järjestysluku on 35, ja merkitsevät etenkin fluoria ja/tai klooria; tällaisia tähteitä ovat esim. difluorimetoksi tai 1,1,2-trifluori-2-kloorietoksi.

Alempialkenyyliksi on esim. allyyliksi tai metallyylioksi ja halogeenialempialkenyyliksi, joka voi sisältää yhden tai useamman halogeeniatomin, jolloin viimeksimainittujen järjestysluku on mieluummin 35 ja ne merkitsevät etenkin fluoria ja/tai klooria, on esim. 1,2-dikloorivinyyliksi.

Alempialkinyylioksi on esim. propargyylioksi, kun taas alempialkyleenidioksi merkitsee esim. metyleenidioksia tai etyleenidioksia.

Alempialkyleeni on esim. 1,2-etyleenä tai 1,3-propyleeni, kun taas alempialkyleenidioksi on esim. metyleenidioksi

tai 1,2-etyleenidioksi.

Alempialkanoyylioksi on esim. asetyylioksi, propionyylioksi tai pivaloyylioksi.

Halogeenin järjestysluku on korkeintaan 35 ja se on etenkin fluori tai kloori, edelleen bromi, mutta se voi olla myös jodi.

Halogeeni-substituoitu alempialkyyli on esim. trifluorimetyyli, 1,1,2-trifluori-2-kloori-etyyli tai kloorimetyyli.

Alempialkoksikarbonyyli on esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, n-propyylioksikarbonyyli, isopropyylioksikarbonyyli, n-butylioksikarbonyyli, isobutylioksikarbonyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyli.

N-alempialkyyli-karbamoyyli on esim. N-metyyli-karbamoyyli tai N-etyyli-karbamoyyli, kun taas N,N-dialempialkyyli-karbamoyyli on esim. N,N-dimetyyli-karbamoyyli tai N,N-dietyyli-karbamoyyli.

N-alempialkyyliamino on esim. N-metyyliamino, N-etyyliamino, N-n-propyyliamino tai N-isopropyyliamino.

N,N-dialempialkyyliamino on esim. N,N-dimetyyliamino, N-etyyli-N-metyyliamino tai N,N-dietyyliamino, kun taas N-alempialkyyli-N-fenyylialempialkyyliamino on esim. N-bentsyyli-N-metyyliamino tai N-metyyli-N-(2-fenyylietiyyli)-amino.

Alempialkyleeniamino sisältää mieluummin 4-6 rengashii-liatomia ja se on esim. pyrrolidino tai piperidino, kun taas oksa-alempialkyleeniamino on esim. 4-morfolino, tia-alempialkyleeniamino on esim. 4-tiomorfolino ja mahdollisesti atsa-substituoitu atsa-alempialkyleeniamino on esim. piperatsino, 4-metyylipiperatsino, 4-fenyli-piperatsino, 4-bentsyyli-piperatsino tai 4-(2-fenyylietiyyli)-piperatsino.

Alempialkanoyyliamino on esim. asetyyliamino tai propionyyliamino.

Alempialkanoyyli on esim. formyylitio, asetyyli, propionyyli tai pivaloyyli.

Alempialkyyliitio on esim. metyyliitio, etyyliitio, n-propionyyliitio tai isopropyyliitio, kun taas alempialkyyliisulfinyyli merkitsee esim. metyyliisulfinyyliä ja alempialkyyliisul-

fonyyli merkitsee esim. metyyliisulfonyyliä tai etyyliisulfonyyliä.

N-alempialkyyliaminosulfonyyli on esim. N-metyyliamino-sulfonyyli, kun taas N,N-dialempialkyyliaminosulfonyyli on esim. N,N-dimetyyliaminosulfonyyli.

Substituoidussa alempialkoksikarbonyylissä substituentti on erotettu tavanomaisesti vähintään kahdella, mieluummin kahdella tai kolmella hiiliatomilla hapesta. Tällaisia tähteitä ovat esim. hydroksialempialkoksikarbonyyli, kuten 2-hydroksietoksikarbonyyli tai 2,3-dihydroksipropyylioksikarbonyyli, alempialkoksi-alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-metoksietoksikarbonyyli, dialempialkyyliamino-alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-dimetyyliaminoetoksikarbonyyli, 2-dietyyliaminoetoksikarbonyyli tai 3-dimetyyliaminopropyylioksikarbonyyli, alempialkyleeniamino-alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-pyrrolidinoetoksikarbonyyli tai 2-piperidinoetoksikarbonyyli, morfolino-alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-(4-morfolino)-etoksikarbonyyli tai (4-alempialkyyli-piperatsino)-n-alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-(4-metyylipiperatsino)-etoksikarbonyyli.

Fenyylialempialkoksikarbonyyli on esim. bentsyylioksikarbonyyli tai 2-fenyylietoksi-karbonyyli.

N,N-alempialkyleeni-karbamoyyli on esim. pyrrolidinokarbonyyli tai piperidinokarbonyyli, jolloin vastaavat tähteet, joissa alempialkyleeniosa on katkaistu hapella, rikillä tai substituomattomalla tai substituoidulla tyypellä, merkisee esim. 4-morfolinokarbonyyli, 4-tiomorfolinokarbonyyliä, 1-piperatsinokarbonyyliä tai 4-metyyli-1-piperatsinokarbonyyliä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä suolojen muodossa, etenkin happoadditiosuolojen, ensisijassa vastaavien farmaseuttisesti käyttökelpoisten, ei-toksisten happoadditiosuolojen muodossa. Tällaisia suoloja ovat esim. sellaiset, jotka on muodostettu halogeenivetyhappojen, esim. kloorivetyhapon tai bromivetyhapon, edelleen typpihapon, rikkihapon tai fosforihapon, tai orgaanisten happojen, kuten karboksyy-

lihappojen, esim. etikkahapon, propionihapon, glykolihiapon, meripihkahapon, maleiinihiapon, hydroksimaleiinihiapon, metyyli-maleiinihiapon, fumaarihiapon, omenahapon, viinihiapon, sitruunahapon, bentsoehapon, kanelihiapon, mantelihiapon, salisyylihiapon, 4-aminosalisyylihiapon, 2-fenoksibentsoehapon, 2-asetoksibentsoehapon, embonihiapon, nikotiinihiapon tai isonikotiinihiapon, edelleen aminohappojen, tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten mahdollisesti hydroksin sisältävien alempi-alkaanisulfonihappojen, esim. metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon tai etaani-1,2-disulfonihapon, tai aryyliisulfonihapon, esim. bentseenisulfonihapon, 4-metyyli-bentseenisulfonihapon tai naftaliini-2-sulfonihapon tai muiden happamien orgaanisten aineiden, kuten askorbiinihiapon kanssa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ennen kaikkea kardiovaskuläärisellä alueella. Ne vaikuttavat kalsium-antagonisteina ja niillä on α -reseptoreita salpaavia sekä serotoniini-antagonistisia ominaisuuksia, kuten voidaan osoittaa esim. rotan eristetyllä perfundoidulla suolilievepregraatilla suoritetuissa in vitro-kokeissa [Mc. Gregor D.D.: J. Physiol. 177, 21-30, (1965)] kalsium-, noradrenaliini- ja serotoniini-indusoidun vasokonstriktion estona, esimerkiksi käyttämällä 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylimahappo-metyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyliesteri-hydrokloridia tai 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3-karboksyylimahappo-metyyliesteri-5-N-[2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli]-karboksamidi-hydrokloridia noin 5×10^{-10} moolia/litran - noin 10^{-8} moolia/litran konsentraatioalueella.

Edelleen voidaan osoittaa uusien yhdisteiden tai niiden suolojen sitoutuminen dihydropyridiini-reseptoreihin ^3H -nitrendipinin syrjäytyksen avulla marsun sydämen kalvoissa in vitro-kokeissa [Erne P. et al.: Biochem., Biophys. Res. Comm., 118, 842-847 (1984)] esim. käyttämällä 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylimahappo-

metyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli-
 esteri-hydrokloridia tai 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-
 1,4-dihydropyridiini-3-karboksyylihappo-metyyliesteri-5-N-
 [2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli]-karboksamidi-
 hydrokloridia noin 10^{-10} moolia/litran - noin 10^{-7} moolia/
 litran konsentraatioalueella. Uudet yhdisteet tai niiden suo-
 lat vaikuttavat tämän lisäksi antihypertensiivisesti, kuten
 voidaan osoittaa esim. renaalisesti hypertensiivisten rot-
 tien verenpaineen laskulla noin 1-100 mg/kg:n p.o. annosalu-
 eella.

Näin voidaan havaita esim. 2 tuntia sen jälkeen, kun on
 annettu p.o. 60 mg/kg 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-
 dihydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-5-N-[2-[4-
 (p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli]-karboksamidi-hydro-
 kloridia, renaalisesti hypertensiivisessä rotassa n. -50
 mm Hg:n verenpaineenlasku.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja tällaisten yhdisteiden
 suoloja voidaan käyttää tästä syystä esim. koronaaridilataat-
 toreina ja antihypertensiivisinä aineina kardiovaskulääris-
 ten sairauksien, kuten angina pectoriksen ja sen seuraus-
 ten, verisuonispasmien, keskeisten ja perifeeristen veren-
 kiertohäiriöiden, korkean verenpaineen, arrytmioiden ja sy-
 däninsuffisienssin hoitamiseksi, edelleen hiutaleaggregaation
 estämiseksi. Uudet yhdisteet ovat kuitenkin myös arvokkaita
 välituotteita muiden, etenkin farmaseuttisesti tehokkaiden
 yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena ovat etenkin uudet kaavan I mukaiset
 yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farma-
 seuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat,
 jossa kaavassa R merkitsee mono- tai bisyklistä, karbosyklis-
 tä aryyliähdettä tai viisi- tai kuusijäsenistä, yhden - nel-
 jä rengastyypiatomia, yhden rengashappi- tai rengasrikkiato-
 min tai yhden tai kaksi rengastyypiatomia yhdessä yhden ren-
 gashappi- tai rengasrikkiatomin rengasjäsenenä sisältävää
 monosyklistä heteroaryyliähdettä, joka on yhdistetty ren-
 gashiiliatomin kautta 1,4-dihydropyridiini-renkaan 4-aseman

hiiliatomiin ja joka sisältää mahdollisesti kondensoimalla liitetyn bentsorenkkaan, ja etenkin se merkitsee fenyyliä, naftyyliä, pyrryyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, triatsolyyliä, tetratsolyyliä, furyyliä, tienyyliä, isoksatsolyyliä, oksatsolyyliä, oksadiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, tiatsolyyliä, tiadiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyrimidinyyliä, pyratsinyyliä, triatsinyyliä, indolyyliä, isoindolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä, bentsofuranyyliä, bentsofuratsanyyliä, bentsotienyyliä, bentstiatsolyyliä, 2,1,3-bentstiadiatsolyyliä, kinolinyyliä tai isokinolinyyliä, jolloin näissä tähteissä rengashiiliatomit voi olla substituoitu alempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, alempialkinyyllillä, alempialkyleenillä, sykloalkyyllillä, fenyyllillä ja/tai fenyylialempialkyyllillä, jolloin alempialkyyli, fenyyli tai fenyylialempialkyyli voivat sisältää substituentteina mahdollisesti hydroksin, alempialkoksin, alempialkoksialempialkoksin, halogeenialempialkoksin, alempialkenyylioksin, halogeenialempialkenyylioksin, alempialkinyylioksin, alempialkyleenidioksin, alempialkanoyylioksin, halogeenin, karboksin, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyyli-karbamoyylin, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylin ja/tai syaanin ja sykliset tähteet myös alempialkyylin, joka voi olla puolestaan substituoitu esitetyllä tavalla, ja/tai hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkoksialempialkoksilla, halogeenialempialkoksilla, alempialkenyylioksilla, halogeenialempialkenyylioksilla, alempialkinyylioksilla, alempialkyleenidioksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, nitrolla, aminolla, N-alempialkyyli-aminolla, N,N-dialempialkyyliaminolla, N-alempialkyyli-N-fenyylialempialkyyli-aminolla, alempialkyleeniaminolla, oksa-alempialkyleeniaminolla, tia-alempialkyleeniaminolla ja/tai atsa-alempialkyleeniaminolla, jolloin atsa-tyypiatomi voi olla substituoitu alempialkyyllillä, fenyyllillä tai fenyylialempialkyyllillä, jolloin nämä tähteet voivat sisältää substituentteina hydroksin, alempialkoksin, alempialkoksialempialkoksin, halogeenialempialkoksin, alempialkenyylioksin, halogeenialempi-

alkenyylioksin, alempialkinyylioksin, alempialkyleenidioksin, alempialkanoyylioksin, halogeenin, karboksin, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyyli-karbamoyylin, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylin ja/tai syaanin, sykliiset tähteet myös alempialkyylin, ja/tai alempialkanoyyliaminolla, atsidolla, alempialkanoyylillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, N-alempialkyyli-karbamoyylillä, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylillä, syaanilla, sulfolla, aminosulfonyylillä, N-alempialkyyliamino-sulfonyylillä, N,N-dialempialkyyliaminosulfonyylillä, alempialkyyli-tiolla, alempialkyylisulfinyyllillä ja/tai alempialkyylisulfonyylillä ja/tai rengastyppiatomit mahdollisesti alempialkyyllillä, joka voi sisältää substituenttina mahdollisesti hydroksin, alempialkoksen, alempialkoksiaalempialkoksen, halogeeniaalempialkoksen, alempialkenyylioksin, halogeeniaalempialkenyylioksin, alempialkinyylioksin, alempialkyleenidioksin, alempialkanoyylioksin, halogeenin, karboksin, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyylikarbamoyylin, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylin tai syaanin, tai hydroksilla tai oksidolla, R_1 on alempialkyyli, toinen tähteistä R_2 ja R_3 merkitsee alempialkyyliä ja toinen alempialkyyliä, syaania tai aminoa, X merkitsee happea tai ryhmää -NH-, ja Alk merkitsee alempialkyleeniä, joka erottaa ryhmän X rengastyppiatomista 2-8 hiiliatomilla, Y merkitsee kaavan -CHOH- ja etenkin -(C=O)- mukaisia ryhmiä, ja Ar_1 merkitsee monosyklistä karbosyklistä aryyli- tai heteroaryylitähdettä, ja etenkin fenyyliä, naftyyliä, pyrryyliä, furyyliä, tienyyliä tai pyridyyliä, jolloin näissä tähteissä rengashiiliatomit on substituoitu mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkenyyllillä, alempialkinyyllillä, alempialkyleenillä, sykloalkyyllillä, fenyyllillä ja/tai fenyyliaalempialkyyllillä, jolloin alempialkyyli, fenyyli tai fenyyliaalempialkyyli voivat sisältää substituentteina hydroksin, alempialkoksen, alempialkoksiaalempialkoksen, halogeeniaalempialkoksen, alempialkenyylioksin, halogeeniaalempialkenyylioksin, alempialkinyylioksin, alempialkyleenidioksin, alempialkanoyylioksin, halogeenin,

karboksin, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyyli-karbamoyylin, N,N-dialempialkyylikarbamoyylin ja/tai syaanin ja sykliset tähteet myös alempialkyylin, joka voi olla puolestaan substituoitu esitetyllä tavalla, ja/tai hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkoksiaalempialkoksilla, halogeeniaalempialkoksilla, alempialkenyylioksilla, halogeeniaalempialkenyylioksilla, alempialkinyylioksilla, alempialkyleenidioksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, nitrolla, aminolla, N-alempialkyyli-aminolla, N,N-dialempialkyyliaminolla, N-alempialkyyli-N-fenyyliaalempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, oksoalempialkyleeniaminolla, tia-alempialkyleeniaminolla ja/tai atsa-alempialkyleeniaminolla, jossa atsa-typpiatomi voi olla substituoitu alempialkyylillä, fenyyllillä tai fenyyliaalempialkyylillä, jolloin nämä tähteet voivat sisältää substituentteina hydroksin, alempialkoksia, alempialkoksiaalempialkoksia, halogeeniaalempialkoksia, alempialkenyylioksia, halogeeniaalempialkenyylioksia, alempialkinyylioksia, alempialkyleenidioksia, alempialkanoyylioksia, halogeenin, karboksia, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyyli-karbamoyylin, N,N-dialempialkyylikarbamoyylin ja/tai syaanin, sykliset tähteet myös alempialkyylin, ja/tai alempialkanoyyliaminolla, atsidolla, alempialkanoyylillä, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, N-alempialkyyli-karbamoyylillä, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylillä, syaanilla, sulfolla, aminosulfonyylillä, N-alempialkyyliaminosulfonyylillä, N,N-dialempialkyyliaminosulfonyylillä, alempialkyylitiolla, alempialkyylisulfinyyllillä ja/tai alempialkyylisulfonyylillä ja/tai rengastyypiatomit mahdollisesti alempialkyylillä, joka voi sisältää substituentteina mahdollisesti hydroksin, alempialkoksia, alempialkoksiaalempialkoksia, halogeeniaalempialkoksia, alempialkenyylioksia, halogeeniaalempialkenyylioksia, alempialkinyylioksia, alempialkyleenidioksia, alempialkanoyylioksia, halogeenin, karboksia, alempialkoksikarbonyylin, karbamoyylin, N-alempialkyylikarbamoyylin, N,N-dialempialkyyli-karbamoyylin tai syaanin, tai hydroksil-

la tai oksidolla, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, Alk merkitsee suoraketjuista 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, Y merkitsee ryhmää $-(C=O)-$, ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituoitu fenyyli.

Keksinnön kohteena ovat ensisijassa uudet kaavan I mukaiset yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat, jossa kaavassa R ja Ar_1 merkitsevät kumpikin fenyyliä tai naftyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu alempialkyyllillä, fenyyllillä ja/tai fenyylialempialkyyllillä, jolloin tällaiset tähteet voivat puolestaan sisältää substituentteina hydroksin, alempialkoksia, halogeenialempialkoksia, alempialkyleenidioksia, halogeenin, karboksia, alempialkoksikarbonyyliä ja/tai syaanin, sykliset tähteet myös alempialkyyliä, ja/tai hydroksilla, alempialkoksilla, halogeenialempialkoksilla, alempialkenyylioksilla, halogeenialempialkenyylioksilla, alempialkyleenidioksilla, halogeenilla, nitrolla, aminolla, N-alempialkyyli-aminolla, N,N-dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, syaanilla, sulfolilla, aminosulfonyyllillä, N-alempialkyyliaminosulfonyyllillä, N,N-dialempialkyyliaminosulfonyyllillä, alempialkyyliitiolilla, alempialkyyliisulfonyyllillä ja/tai alempialkyyliisulfonyyllillä, R voi merkitä lisäksi rengashiiliatomin kautta sidottua pyrryyliä, furyyliä, tienyyliä, pyridyyliä, l-oksido-pyridyyliä, imidatsolyyliä, bentsofuratsanyyliä tai bentsoksa-diatsolyyliä ja Ar_1 voi merkitä lisäksi rengashiiliatomin kautta sidottua pyrryyliä, furyyliä, tienyyliä tai pyridyyliä, jolloin tällaiset tähteet R ja/tai Ar_1 on mahdollisesti substituoitu, kuten on esitetty fenyyli- tai naftyyliähteen R tai vast. Ar_1 yhteydessä, ja voivat sisältää substituentteina etenkin alempialkyyliä, alempialkoksia, halogeenin ja/tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituoitua fenyyliä, R_1 on alempialkyyli, R_2 ja R_3 merkitsevät kumpikin alempialkyyliä tai

toinen ryhmistä R_2 ja R_3 on alempialkyyli ja toinen merkitsee alempialkyyliä tai syaania, X merkitsee mieluummin happea tai ryhmää $-NH-$, ja Alk merkitsee ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2-6, ja Y merkitsee kaavan $-CHOH-$ tai ensisijassa kaavan $-(C=O)-$ mukaista ryhmää, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, n on 2-4, Y merkitsee ryhmää $-(C=O)-$ ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituoimaton fenyyli.

Keksinnön kohteena ovat aivan erityisesti uudet kaavan I mukaiset yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat, jossa kaavassa R ja Ar_1 merkitsevät kumpikin fenyyliä, joka on mahdollisesti substituoitu alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, hydroksilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla tai etoksilla, halogeenialempialkoksilla, esim. difluorimetoksilla tai 2-kloori-1,1,2-trifluorietoksilla, halogeenialempialkenyylioksilla, esim. 1,2-dikloori-vinyylioksilla, alempialkyleenidioksilla, esim. metyleenidioksilla, halogeenilla, esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla, trifluorimetyyllillä, nitrolla, alempialkanoyyliaminolla, esim. asetyyliaminolla, mahdollisesti esteröidyllä tai eetteröidyllä hydroksilla, kuten halogeenilla, esim. fluorilla tai kloorilla, tai alempialkoksilla, esim. metoksilla substituoitulla fenyyllillä tai fenyylialempialkyyllillä ja/tai syaanilla, jolloin fenyyli-tähde R tai vast. Ar_1 voi sisältää yhden tai useamman, samanlaisen tai erilaisen substituentin, R voi lisäksi merkitä pyridyyliä, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyliä, furyyliä, esim. 2-furyyliä, 1-oksidopyridyyliä, esim. 1-oksid-3-pyridyyliä, tienyyliä, esim. 2-tienyyliä, bentsofuratsanyyliä, esim. 4-bentsofuratsanyyliä, ja Ar_1 voi merkitä lisäksi pyridyyliä, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyliä, furyyliä, esim. 2-furyyliä, tai tienyyliä, esim. 2-tienyyliä, jolloin tällaiset tähteet R tai vast. Ar_1 voi olla substituoitu alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, tai halogeenilla, esim. fluorilla tai kloorilla, R_1 , R_2 ja R_3 on kulloinkin alempialkyyli, X merkitsee etenkin happea, edelleen ryhmää $-NH-$,

Alk merkitsee ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2-4 ja Y merkitsee kaavan $-CHOH-$ tai etenkin kaavan $-(C=O)-$ mukaista ryhmää, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, n on 2-4, Y merkitsee ryhmää $-(C=O)-$ ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituoimaton fenyyli.

Keksinnön kohteena ovat etenkin uudet kaavan I mukaiset yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat, jossa kaavassa R merkitsee substituoimatonta tai mieluummin alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, halogeenialempialkoksilla tai halogeenialempialkenyylioksilla, jossa halogeenin järjestysluku on korkeintaan 35 ja se on etenkin fluori tai kloori, esim. difluorimetoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, trifluorimetyyllillä, nitrolla ja/tai syaanilla mono- tai di-substituoitua fenyyliä, jolloin substituentit ovat tavanomaisesti 2- ja/tai 3-asemassa, R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee etenkin happea, edelleen ryhmää $-NH-$, Alk merkitsee ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2-4, Y merkitsee kaavan $-CHOH-$ tai etenkin kaavan $-(C=O)-$ mukaista ryhmää, ja Ar_1 merkitsee mahdollisesti järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla substituoitua fenyyliä tai pyridyyliä, esim. 2-pyridyyliä, 3-pyridyyliä tai 4-pyridyyliä, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, n on 2 - 4, Y merkitsee ryhmää $-(C=O)-$ ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituoimaton fenyyli.

Keksinnön kohteena ovat etenkin uudet kaavan I mukaiset yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat, jossa kaavassa R merkitsee järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla mono- tai disubstituoitua tai trifluorimetyyllillä, nitrolla tai syaanilla monosubstituoitua fenyyliä, jolloin substituentteista, jotka tulevat 2- ja/tai 3-asemaan, R_1 mer-

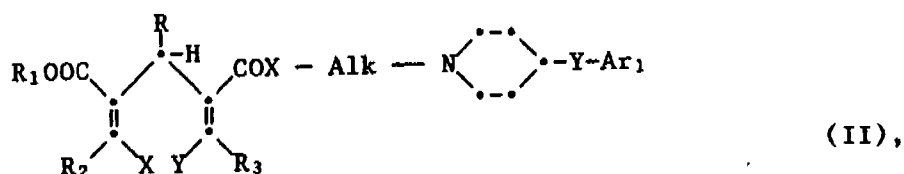
kitsee alempialkyyliä, etenkin metyyliä tai etyyliä ja R_2 ja R_3 merkitsevät kumpikin alempialkyyliä, ensisijassa metyyliä, X merkitsee happea, Alk merkitsee ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2-3, Y merkitsee kaavan $-(C=O)-$ mukaista ryhmää, ja Ar_1 merkitsee mahdollisesti järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, esim. fluorilla, substituotua fenyyliä, jolloin, mikäli R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, ja symboleilla n ja R on esitetty merkitys, Ar_1 on muu kuin substituotun fenyylin.

Keksinnön kohteena ovat etenkin uudet kaavan I mukaiset yhdisteet sekä tällaisten yhdisteiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset ei-toksiset happoadditiosuolat, jossa kaavassa R merkitsee järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, esim. fluorilla, kloorilla tai bromilla mono- tai disubstituotua tai mieluummin nitrolla, edelleen syaanilla monosubstituotua fenyyliä, jolloin substituentteista, jotka tulevat 2- ja/tai 3-asemaan, R_1 merkitsee alempialkyyliä, etenkin metyyliä tai etyyliä, ja R_2 ja R_3 merkitsevät kumpikin alempialkyyliä, ensisijassa metyyliä, X merkitsee happea, Alk merkitsee ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2-3, Y merkitsee ryhmää $-(C=O)-$ ja Ar_1 merkitsee järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, etenkin fluorilla ensisijassa 4-asemassa substituotua fenyyliä.

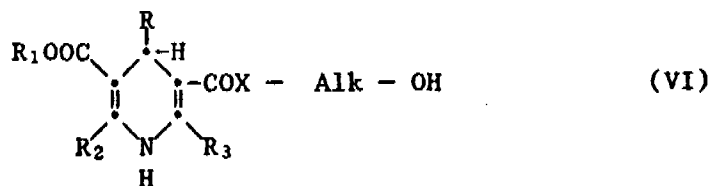
Keksinnön kohteena ovat etenkin esimerkeissä mainitut erityiset yhdisteet.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja tällaisten suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. siten, että

a) syklisoidaan kaavan



mukainen yhdiste, jossa toinen tähteistä X ja Y merkitsee kaavan $-NH_2$ mukaista ryhmää ja toinen hydroksia tai kaavan

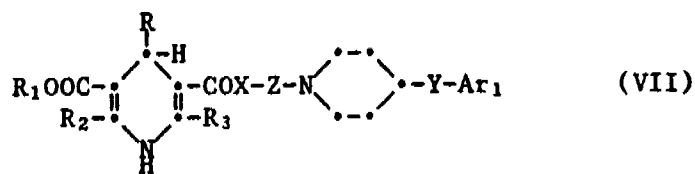


mukainen yhdiste tai sen reaktiokykyinen esteri saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, tai

e) kaavan



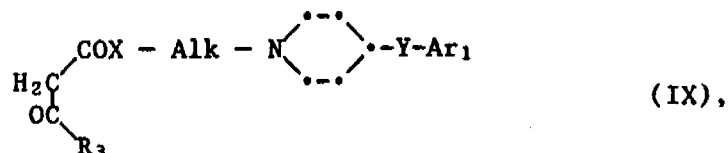
mukaisessa yhdisteessä, jossa Z merkitsee pelkistyksen avulla ryhmäksi Alk muunnettavaa ryhmää, pelkistetään ryhmä Z ryhmäksi Alk, jolloin kaavan II - VII mukaiset yhdisteet, mikäli ne voivat muodostaa reaktiokykyisiä johdannaisia tai niillä on suolanmuodostavia ominaisuuksia, voidaan käyttää myös reaktiokykyisten johdannaisten muodossa tai suolojensa muodossa, ja ryhmillä R, R₁, R₂, R₃, X, Y, Ar₁ ja Alk on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu vapaa kaavan I mukainen yhdiste suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

Tavanomaisesti menetelmämuunnelmassa a) käytettävät kaavojen II mukaiset lähtöaineet muodostetaan in situ ja mene-

telmän mukainen syklistointi voi tapahtua lähtöaineen valmistuksen reaktio-olosuhteissa. Näin voidaan saada kaavan II mukaiset lähtöaineet ja reaktio-olosuhteissa tavanomaisesti myös vastaavat kaavan I mukaiset lopputuotteet siten, että aa) kaavan III mukainen yhdiste tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan



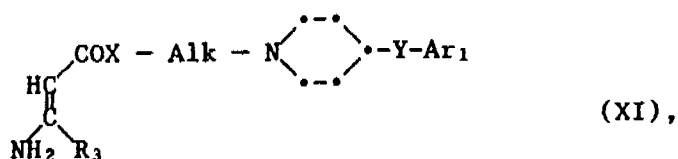
mukaisen yhdisteen ja kaavan



mukaisen yhdisteen ja ammoniakkin kanssa, tai ab) kaavan III mukainen yhdiste tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan



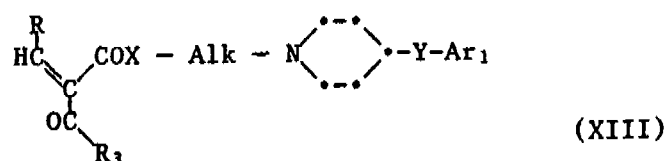
mukaisen yhdisteen ja kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa tai ac) kaavan III mukainen yhdiste tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan



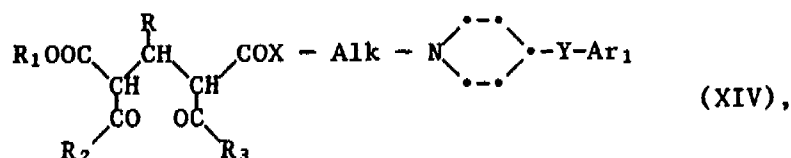
mukaisen yhdisteen ja kaavan VIII tai X mukaisen yhdisteen kanssa, tai ad) ammoniakki saatetaan reagoimaan kaavan



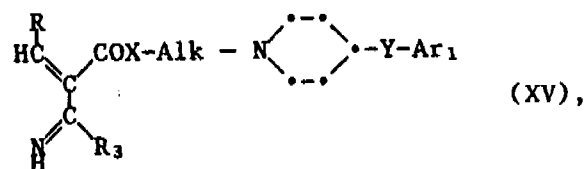
mukaisen yhdisteen ja kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa, tai ae) ammoniakki saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen ja kaavan VIII tai X mukaisen yhdisteen kanssa, tai af) ammoniakki saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, tai ag) kaavan X mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan XIII tai kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, tai ah) kaavan XI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan XII mukaisen yhdisteen tai kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa. Tällöin lukuunottamatta kaavan III mukaista yhdistettä kaavojen VIII - XVI mukaiset yhdis-

teet voidaan käyttää tautomeerien muodossa tai tautomeeri-seosten muodossa; yllä olevien kaavojen mukaiset suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavat lähtöaineet voidaan käyttää myös suolojen muodossa. Edelleen yllä mainituissa yhdisteissä ryhmillä R , R_1 , R_2 , R_3 , X , Y , Ar_1 ja Alk on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset.

Kaavan III mukaisen aldehydin reaktiokykyisiä funktio-naalisia johdannaisia ovat mm. vastaavat asetaalit, so. ryhmää R vastaavat di-(eetteröity hydroksi)-metyyli-yhdisteet, kuten dialempialkyyli-, esim. dimetyyli- tai dietyyliasetaa-lit, asylaalit, esim. vastaavat di-asyylioksimetyyli- tai di-halogeeni-metyyli-yhdisteet, kuten dialempialkanoyyliasy-laalit, esim. diasetyyliasyylaalit, tai vastaavat dihalogee-ni-, esim. dikloori- tai dibromi-yhdisteet, edelleen addi-tioyhdisteet, kuten sellaiset, jotka on muodostettu alkali-metalli-, esim. kaliumvetysulfiitin kanssa.

Edellä esitetyssä syklisointireaktiossa käytetty ammoniak-ki voidaan käyttää myös tämän yhdisteen in situ luovuttavan aineen muodossa, esim. ammoniumsuolan, kuten ammoniumasetaa-tin tai ammoniumvetykarbonaatin muodossa.

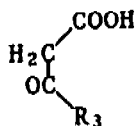
Syklisointireaktio a) sekä kondensointireaktiot aa)-ah), joita käytetään tavanomaisesti in situ muodostetun syklisoin-tireaktion lähtöaineen valmistamiseksi, ovat Hantzschin di-hydropyridiinisynteesin muunnelmia. Muunnelmassa aa) lohkais-taan kaikkiaan kolme molekyyliä vettä; muissa muunnelmissa esiintyy osittain veden lohkaisun sijasta additioreaktio, so. veden lohkaus tapahtuu jo valmistettaessa yksi tai kak-si lähtöainetta. Kaavan III mukaisten yhdisteiden vaiheen ac) mukaisessa reaktiossa kaavojen XI ja X mukaisten yhdis-teiden kanssa, kaavan X mukaisten yhdisteiden vaiheen ag) mukaisessa reaktiossa kaavan XV mukaisten yhdisteiden kanssa ja kaavan XI mukaisten yhdisteiden vaiheen ah) mukaisessa reaktiossa kaavan XVI mukaisten yhdisteiden kanssa lohkais-taan veden lisäksi tai vast. sijasta ammoniakkaa. Mikäli muunnelman aa) mukaisesti on valmistettava kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 ja R_3 poikkeavat toisistaan, voi muo-

dostua sivutuotteita, jotka sisältävät 2- ja 6-asemassa samat substituentit. Lisäämällä reaktioaineet eri aikaan voidaan vähentää tällaisten sivutuotteiden muodostumista kuitenkin siten, että edistetään määrättyä reaktion kulkua, joka tapahtuu in situ jonkin toisen muunnelman mukaisesti, koska reaktiokomponenttien porrastetun lisäyksen mukaisesti voi muodostua esim. ensin yleisen kaavan X tai kaavan XI mukainen yhdiste.

Menetelmän mukaiset syklisointi- tai vast. kondensointi-reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tarvittaessa kondensointiaineen, etenkin emäksisen kondensointiaineen, kuten emäksisen reaktiokomponentin ylimäärän tai ylimääräisen, esim. orgaanisen emäksen, kuten piperidiinin tai etyyli-di-isopropyli-amiinin, tai metallialkoholaatin, kuten alkalimetalli-alempialkanolaatin ja/tai sopivan dehydratointi- tai vettä luovuttavan aineen läsnäollessa, edelleen tavanomaisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa ja noin huoneen lämpötilasta noin 150 °C:seen olevissa reaktiolämpötiloissa, etenkin liuottimen kiehumislämpötilassa. Mahdollisesti reaktio tapahtuu inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä ja/tai esim. käytettäessä alhaisessa lämpötilassa kiehuvaa liuotinta ja/tai ammoniakkia suljetussa astiassa korotetussa paineessa.

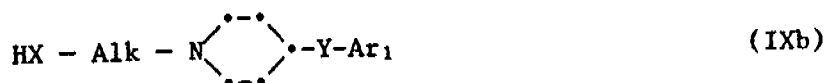
Menetelmämuunnelmissa käytetyt lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Näin esim. kaavan IX mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa saattamalla kaavan



(IXa)

mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan



mukaisten yhdisteiden kanssa tavanomaisella tavalla. Kaavan IXa mukaisten karboksyylihappojen sijasta voidaan käyttää myös niiden funktionaalisia johdannaisia, kuten vastaavia karboksyylihapoanhydridejä, etenkin seka-anhydridejä, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. muurahaishapon kanssa muodostettuja, edelleen happohalogenideja, esim. vastaavia klorideja, bromideja, edelleen happeatsideja, edelleen aktivoituja estereitä, esim. syanometyyliesteriä. Nämä voidaan saattaa reagoimaan kaavan IX mukaisiksi yhdisteiksi saattamalla reagoimaan mahdollisesti kondensointiaineiden läsnäollessa kaavan IXb mukaisen yhdisteen kanssa, kaavan IXa mukaiset vapaat karboksyylihapot myös kaavan IXb mukaisen yhdisteiden kanssa, joissa ryhmän HX- sijasta on atsidoryhmä. Kaavan IXa mukaiset karboksyylihapot voidaan saattaa reagoimaan vastaaviksi karboksyylihapoestereiksi myös suoloina, etenkin alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloina kaavan IXb mukaisten alkoholien reaktiokykyisten estereiden kanssa, joissa X merkitsee happea, kuten vastaavien halogenidien, esim. kloridien, bromidien tai jodidien kanssa tai orgaanisten sulfonihaptoestereiden, esim. alempialkaanisulfonihapto- tai areenisulfonihaptoestereiden, kuten metaanisulfonihapto- tai vast. p-tolueenisulfonihaptoestereiden kanssa, tai vastaavat hydrolysoitavat iminoesterit, kuten vastaavat iminoalempialkyyliesterit hydrolysoidaan estereiksi. Tämän tyyppiset iminoesterit valmistetaan tavanomaisella tavalla esimerkiksi kaavan IXa mukaisia yhdisteitä vastaavista kaavan



mukaisista nitriileistä saattamalla reagoimaan kaavan IXb

mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa X merkitsee happea, happaman kondensointiaineen, esim. kloorivedyn läsnäollessa, sopivassa liuottimessa, esim. inertissä liuottimessa, kuten aromaattissa, esim. bentseenissä.

Kaavan IXb mukaiset yhdisteet saadaan puolestaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. saattamalla kaavan



mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee sopivaa lähtöryhmää, esim. reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, kuten esim. halogeenia, esim. klooria, bromia tai jodia tai sulfonyylioksisiryhmää, esim. aryyli-sulfonyylioksi-, kuten p-tolueenisulfonyylioksisiryhmää, reagoimaan kaavan



mukaisten yhdisteiden kanssa tarkoituksenmukaisesti emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallin oksidin, hydroksidin tai karbonaatin, kuten natriumhydroksidin tai kalsiumhydroksidin läsnäollessa, tavanomaisesti liuottimen, esim. alempialkanolin, kuten etanolin läsnäollessa ja korotetussa tai alennetussa lämpötilassa. Kaavan IXe mukaiset yhdisteet voidaan käyttää myös niiden metallijohdannaisien muodossa, joissa typessä oleva vetyatomi on korvattu sopivalla metallilla, esim. litiumilla tai kaliumilla. Tällaisissa tapauksissa esitetty reaktio kaavan IXd mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu inertissä vedettömässä liuottimessa, esim. eetterityyppisessä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, tai aromaattisessa liuottimessa, esim. tolueenissa.

Kaavaa IXe vastaavat metalliyhdisteet saadaan tavanomaisella tavalla, esim. saattamalla reagoimaan sopivan alkalimetalli-orgaanisen yhdisteen, kuten butyyllilitiumin kanssa vedettömässä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, tarkoituksenmukaisesti suojakaasun, kuten argonin atmosfääris-

sä, jolloin reaktioseokseen sisältyvä metalliyhdiste voidaan käyttää sitä eristämättä yllä esitettyyn reaktioon.

Kaavan IXe mukaiset yhdisteet voidaan saada puolestaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. sellaisista lähtöaineista, jotka sisältävät piperidiinirenkaan sijasta sopivan piperidiinirenkaaksi muunnettavan ryhmän. Tällaisia ryhmiä ovat esim. sellaiset, jotka muodostavat esim. pelkistykseen tai syklisoivan kondensoinnin avulla piperidiinirenkaan, esim. vastaava 2-piperidoni, joka voidaan muuntaa sopivalla pelkistysaineella, kuten litiumaluminiumhydridillä kaavan IXe mukaiseksi lähtöaineeksi. Tai lähdetään esim. sopivasta 1,5-di-halogeenipentaanista, esim. 1,5-dibromipentaanista, joka tuottaa ammoniakin avulla, mahdollisesti suljetussa astiassa ja paineessa kaavan IXe mukaisen lähtöaineen.

Kaavan IXa mukaisten vapaiden karboksyylihapojen reaktio kaavan IXb mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu edullisesti happaman, veden lohkaisua edistävän katalysaattorin, kuten protonihapon, esim. kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori- tai boorihapon, bentseenisulfony- tai tolueenisulfonyhapon, tai Lewis-hapon, esim. booritrifluoridi-eteraatin läsnäollessa, käytetyn alkoholin ylimäärässä ja/tai inertissä liuottimessa, tarvittaessa poistamalla tislaamalla, esim. atseotrooppisesti reaktiossa vapautunut vesi. Edelleen reaktiot voidaan suorittaa myös vettä sitovien kondensointiaineiden, kuten sopivasti substituotujen karbodiimidien, esim. N,N'-dietyyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodiimidin läsnäollessa, inerteissä orgaanisissa liuottimissa. Seka-anhydridit, etenkin happohalogenidit saatetaan reagoimaan esimerkiksi happoa sitovien aineiden, esim. orgaanisten, etenkin tertiääristen typpiemästen, kuten trietyyliamiinin, etyyliidi-isopropyyliamiinin tai pyridiinin tai myös epäorgaanisten emästen, esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidien tai -karbonaattien, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin tai vast. -karbonaatin läsnäollessa alkoholien tai alkoholaattien, esim. alkalimetalli-alempialkanolaattien kanssa.

Reaktiokykyisten estereiden, esim. syaanimetyyli- tai pentakloorifenyyliestereiden reaktio kaavan IXb mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan esimerkiksi reaktiokomponenttien suhteen inertissä liuottimessa noin 0 °C:n - noin 120 °C:n lämpötila-alueella, mieluummin huoneen lämpötilasta - noin 60 °C:seen olevalla alueella.

Imidoesterilähtöaineiden hydrolyysi tapahtuu esimerkiksi vesipitoisten mineraalihappojen, kuten suolahapon tai rikkihapon avulla, jolloin esim. iminoesterisuolat, jotka saadaan lisäämällä kloorivetyä nitrileihin ja saattamalla reagoimaan vedettömien alkoholien, etenkin substituoimattomien tai substituoitujen alempialkanolien kanssa, esim. -hydrokloridit voidaan hydrolysoida suoraan veden lisäyksen jälkeen vastaaviksi estereiksi. Haluttu kaavan IX mukainen esteriyhdiste voidaan saada esim. myös nitriliin, alkoholin ja rikkihapon sopivan vesipitoisuuden omaavasta seoksesta eristämättä in situ muodostunutta imidoesteriä.

Kaavojen XI, XIII, XIV ja XV mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa vastaavalla ja tavanomaisella tavalla lähtemällä vastaavista lähtöaineista.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet muodostetaan in situ vastaavalla tavalla kuin on esitetty kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistuksen yhteydessä, ja menetelmän mukainen syklisointi kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi voi tapahtua lähtöaineen valmistuksessa esiintyvissä olosuhteissa samassa reaktioerässä. Siten kaavan IV mukaiset lähtöaineet saadaan saattamalla kaavan IX mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteiden ja ammoniakin kanssa tai saattamalla kaavan IX mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan X mukaisen kanssa tai saattamalla kaavan XI mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan VIII tai X mukaisen yhdisteiden kanssa, jolloin tällaiset reaktiot suoritetaan tavanomaisesti sopivassa liuottimessa, kuten alempialkanolissa, kuten etanolissa, mahdollisesti korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti suojakaasun, kuten typen atmosfäärissä.

Kaavan V mukaiset lähtöaineet voivat olla niihin sisältyvän tähteen (tähteiden) Ac° ja/tai Ac_1° mukaisesti esimerkiksi karboksyylihappoja (Ac° ja/tai Ac_1° on karboksyyli), karboksyylihapoanhydridejä, etenkin seka-anhydridejä, kuten happohalogenideja, esim. -klorideja tai -bromideja, tai atsideja (Ac° ja/tai Ac_1° on halogeenikarbonyyli, esim. kloori- tai bromikarbonyyli tai atsidokarbonyyli), edelleen aktivoituja estereitä, esim. syaanimetyyliestereitä (Ac° ja/tai Ac_1° on syaanimetoksikarbonyyli). Nämä voidaan muuntaa vastaaviksi estereiksi mahdollisesti kondensointiaineiden läsnäollessa käsittelemällä vastaavalla alkoholilla, esimerkiksi ryhmän Ac° muuntamiseksi ryhmää $-\text{COOR}_1$ vastaavaksi karboksyyliesteriryhmäksi saattamalla reagoimaan tähteen R_1 merkitystä vastaavan substituomattoman tai substituoidun alempialkanolin, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen, esim. vastaavan alkoholaatin kanssa, vapaat karboksyylihapot myös saattamalla reagoimaan sopivien diatso-yhdisteiden, kuten substituomattomien tai substituoitujen diatsoalempialkaanien kanssa, jolloin muodostuu kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka sisältävät ryhmän $-\text{COOR}_1$.

Ryhmän Ac_1° muuntamiseksi yllä määritellyn kaavan Va mukaiseksi ryhmäksi kaavan V mukainen lähtöaine saatetaan reagoimaan kaavan IXb mukaisen yhdisteen kanssa tavanomaisella tavalla. Esitetyn tyyppiset karboksyylihapoesterit, joissa X merkitsee happea, voidaan saada samoin, kun lähtöaineina käytetään vapaiden karboksyylihappojen suoloja, etenkin alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja ja nämä käsitellään kaaavan IXb mukaisia yhdisteitä vastaavien alkoholien reaktiokykyisillä estereillä, joissa X on happo, kuten vastaavilla halogenideilla, esim. klorideilla, bromideilla tai jodideilla, tai orgaanisilla sulfonihappestereillä, esim. alempialkaanisulfonihappo- tai areenisulfonihappestereillä, kuten metaanisulfonihappo- tai vast. p-tolueenisulfonihappestereillä, tai kun vastaavat hydrolysoitavat iminoesterit, kuten vastaavat iminoalempialkyyliesterit hydrolysoidaan estereiksi.

Tämäntyyppiset iminoesterit saadaan esim. kaavan V mukaisista lähtöaineista, joissa Ac^{O} ja/tai Ac_1^{O} merkitsee syaaniryhmää, saattamalla reagoimaan tähteen R_1 merkitystä vastaavan alempialkanolin ja/tai kaavan IXb mukaisen alkanolin kanssa, jossa X on happi, happaman kondensointiaineen, kuten kloorivedyn tai kons. rikkihapon läsnäollessa.

Vapaiden karboksyylihappojen reaktio alkoholien, kuten substituoimattomien tai substituoitujen alempialkanolien tai kaavan IXb mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu edullisesti happaman, veden lohkaisua edistävän katalysaattorin, kuten protonihapon, esim. kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori- tai boorihapon, bentseenisulfony- tai tolueenisulfonyhapon, tai Lewis-hapon, esim. booritrifluoridi-eteraatin läsnäollessa, käytetyn alkanolin tai vast. kaavan IXb mukaisen yhdisteen ylimäärässä ja/tai inertissä liuottimessa, tarvittaessa poistamalla tislamalla, esim. atseotrooppisesti reaktiossa vapautunut vesi. Edelleen reaktiot voidaan suorittaa myös vettä sitovien kondensointiaineiden, kuten sopivasti substituoitujen karbodiimidien, esim. N,N'-dietyyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyliN'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodiimidin läsnäollessa, tavanomaisesti inerteissä orgaanisissa liuottimissa. Seka-anhydridit, etenkin happohalogenidit saatetaan reagoimaan esimerkiksi happoa sitovien aineiden, esim. orgaanisten, etenkin tertiääristen tyypiemästen, kuten trietyyliamiinin, etyyliidi-isopropyyliamiinin tai pyridiinin tai myös orgaanisten emästen, esim. alkalimetallitai maa-alkalimetallihydroksidien tai -karbonaattien, kuten natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin tai vast. -karbonaatin läsnäollessa alkoholien tai alkoholaattien, esim. alkalimetalli-alempialkanolaattien kanssa.

Kaavaa V vastaavien reaktiokykyisten estereiden, esim. syaanimetyyli-, bentstriatsol-1-yyli- tai pentakloorifenyyliestereiden reaktio tähteen R_1 merkitystä vastaavien alempialkanolien tai vast. kaavan IXb mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan esimerkiksi reaktioaineiden suhteen inertissä liuottimessa noin 0 - noin 120 °C:n lämpötila-alueella, mie-

luummin huoneen lämpötilasta noin 60 °C:seen olevalla alueella.

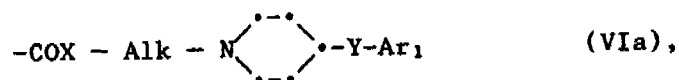
Imidoesterilähtöaineiden hydrolyysi tapahtuu esimerkiksi vesipitoisten mineraalihappojen, kuten suolahapon tai rikkihapon avulla, jolloin iminoesteri-suolat, esim. -hydrokloridit, jotka saadaan lisäämällä kloorivetyä nitriileihin ja saattamalla reagoimaan vedettömien alkoholien, etenkin substituoimattomien tai substituoitujen alempialkanolien kanssa, voidaan hydrolysoida suoraan veden lisäyksen jälkeen vastaviksi estereiksi. Haluttu kaavan I mukainen esteriyhdiste voidaan saada esim. myös nitriilin, alkoholin ja rikkihapon sopivan vesipitoisuuden omaavasta seoksesta eristämättä in situ muodostettua imidoesteriä.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa on vapaa karboksyyli-ryhmä Ac^{O} ja/tai Ac_1^{O} , voidaan saada esim. siten, että valmistetaan vastaava 2-syaanietyyliesteri, jolloin esim. edellä mainitussa menetelmässä ab) tai ag) käytetään kaavan X mukaista yhdistettä, jossa ryhmän $-\text{COOR}_1$ sijasta on 2-syaanietoksikarbonyyli-ryhmä; esim. ryhmän R_2 sisältävä 3-aminokrotonihappo-2-syaanietyyliesteri voidaan saattaa reagoimaan muiden reaktiokomponenttien kanssa ja tämän jälkeen lohkaista näin saatu 2-syaanietyyliesteriyhdiste miedoissa olosuhteissa, esim. vesipitoisella tai vesipitois-alempialkanolilla 1-n. natriumhydroksidilla huoneen lämpötilassa vapaaksi karboksyylihapoksi. Viimeksi mainittu voidaan tarvittaessa muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla halutuiksi reaktiokykisiksi funktionaalisiksi johdannaisiksi.

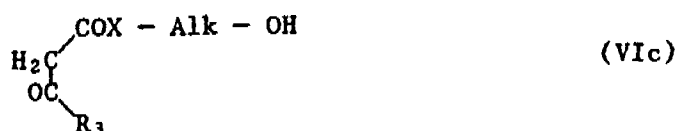
Menetelmämuunnelman c) lähtöaineina samoin kysymykseen tulevat kaavan V mukaiset nitriiliyhdisteet voidaan valmistaa esim. jonkin menetelmämuunnelmista aa) - ah) mukaisesti siten, että käytetään lähtöaineita, jotka sisältävät tähteen $-\text{COOR}_1$ tai vast. kaavan IXb mukaisen ryhmän sijasta syaani-ryhmän, kuten esimerkiksi kaavan X mukaisen yhdisteen sijasta ryhmän R_2 sisältävää 3-aminokrotonitriiliä.

Menetelmämuunnelmaa d) varten tarvittavat kaavan VI mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla ta-

valla, esim. menetelmävaiheissa aa) - ah) esitettyjen reaktioiden mukaisesti, jolloin kaavojen IX, XI, XIII, XIV ja XV mukaisten lähtöaineiden sijasta käytetään sellaisia lähtöaineita, jotka sisältävät kaavan



mukaisen ryhmän sijasta kaavan $-\text{COX}-\text{Alk}-\text{OH}$ (VIb) mukaisen ryhmän tai vast. sen reaktiokykyisen esterin. Reaktiokykyisiä estereitä ovat esim. sellaiset halogeenivetyhapon, esim. suolahapon, tai orgaanisen sulfonihapon, kuten aryylisulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon kanssa muodostetut esterit, joissa hydroksiryhmä on korvattu esim. halogeenilla, kuten kloorilla tai bromilla tai esim. aryylisulfonyylioksilla, kuten p-tolueenisulfonyylioksilla. Näin esim. kaavan



mukainen lähtöaine voidaan saada kaavan IX mukaisten lähtöaineiden valmistusta varten esitettyjen menetelmien mukaisesti, esim. saattamalla kaavan IXa mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan $\text{HX}-\text{Alk}-\text{OH}$ (VIId) mukaisten yhdisteiden tai niiden reaktiokykyisen esterin, esim. halogenidin, kuten bromidin tai jodidin kanssa esitetyllä tavalla. Tai kaavan IXc mukainen nitriili saatetaan reagoimaan kaavan VIId mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on happi, happaman kondensointiaineen, kuten kloorivedyn kanssa vastaavaksi iminoesterisuolaksi, joka hydrolysoidaan sitten vedellä happamassa väliaineessa, esim. yllä esitetyllä tavalla vastaavaksi karboksyylihappoesteriksi.

Yllä olevat reaktiot ja samoin menetelmämuunnelma d) voidaan suorittaa sinänsä tunnetuissa reaktio-olosuhteissa, ilman liuottimia tai laimentimia tai tavanomaisesti niiden läsnäollessa, riippuen reaktion ja/tai reaktiokomponenttien laadusta alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esim.

noin -10 - noin 150 °C:n lämpötila-alueella, atmosfäärissä paineessa tai suljetussa astiassa, mahdollisesti paineessa ja/tai inertissä atmosfäärissä, esim. typpi-atmosfäärissä.

Menetelmämuunnelman e) kaavan VII mukaisessa lähtöaineissa esiintyvät, pelkistykseen avulla ryhmäksi Alk muunnettavat ryhmät sisältävät kaksois- ja/tai kolmoissidoksia ja/tai karbonyyli- tai vast. tiokarbonyyliryhmiä vastaavassa alkyleenitähhteessä.

Tyydyttymättömien ryhmien pelkistys yksinkertaiseksi hiili-hiili-sidokseksi tapahtuu esimerkiksi aktivoitulla vedyllä, kuten vedyllä hydrauskatalysaattorin, esim. nikkeli-, platina- tai palladiumkatalysaattorin läsnäollessa, kun taas karbonyyliryhmien pelkistys metyleeniryhmäksi voi tapahtua vedyllä esim. kuparikromiitti-katalysaattorin läsnäollessa tai Clemmensenin menetelmän mukaisesti esim. mahdollisesti amalgamoidulla sinkillä mineraalilihapossa, kuten suolahapossa. Jos pelkistettävä karbonyyliryhmä on sidottu typpiatoomiin ja se esiintyy siten karboksamidina, niin pelkistys metyleeniryhmäksi voi tapahtua tavanomaisella tavalla, esim. metallihydridillä, kuten litiumaluminiumhydridillä. Tiokarbonyyliryhmien pelkistys voi tapahtua vastaavalla tavalla, esim. käyttämällä rikinkestävää katalysaattoria. Edellä mainittujen ryhmien pelkistys voi tapahtua edelleen hydridipelkistysaineilla, esim. natriumboorihydridillä tai diboraanilla. Näissä pelkistyksissä on haluttaessa huolehdittava siitä, että muut pelkistykseen suhteen herkäät ryhmät, esim. tyydyttymättömät ryhmät tai nitroryhmät pysyvät koskemattomina, esim. sopivan pelkistysaineen valinnan, sen suoritettavaan pelkistykseen tarvittavan annostelun ja/tai sopivien menetelmäolosuhteiden, esim. korotetun tai alennetun lämpötilan ja/tai sopivan liuottimen käytön avulla. Nämä reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tavanomaisesti liuottimien ja laimentimien läsnäollessa, riippuen reaktion ja/tai reaktiokomponenttien laadusta korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, esim. noin -15 °C:n - noin 120 °C:n lämpötila-alueella normaalissa paineessa tai suljetussa astiassa, mah-

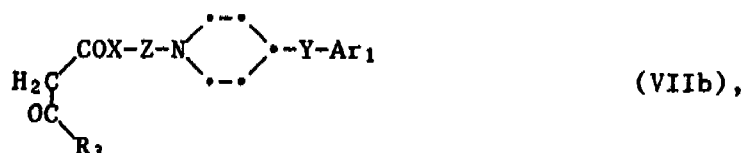
dollisesti paineessa ja/tai suojakaasun, esim. typen atmosfäärissä.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, mikäli ne ovat uusia, voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kohdissa a) - d) esitettyjen menetelmien mukaisesti. Näin voidaan toimia esim. vaiheissa aa) - ah) esitettyjen reaktiovaiheiden mukaisesti, kun yhdisteiden IX, XI, XIII, XIV tai XV sijasta käytetään sellaisia yhdisteitä, jotka sisältävät yllä määritellyn ryhmän Va sijasta kaavan



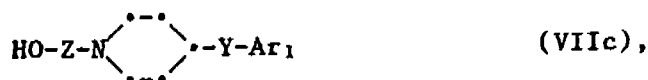
mukaisen ryhmän.

Näin esim. kaavan



mukainen lähtöaine voidaan käyttää kaavan IX mukaisten yhdisteiden valmistusta varten esitettyjen menetelmien mukaisesti esim. saattamalla kaavan IXa mukaiset yhdisteet tai niiden reaktiokykyiset esterit, esim. anhydridit, happohalogenidit, kuten kloridit, atsidit, sekaesterit, kuten syanometyyliesterit tai pentakloorifenoliesterit.

Kaavan IXa mukaiset karboksyylihapot voidaan saattaa reagoimaan vastaaviksi karboksyylihappoestereiksi myös suoloina, etenkin alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloina kaavan



mukaisten reaktiokykyisten estereiden, kuten vastaavien halogenidien, esim. kloridien, bromidien tai jodidien, tai orgaanisten sulfonihappoestereiden, kuten alempialkaanisulfonihappojen, kuten metaanisulfonihappon tai aryylisulfonihappojen, kuten bentseenisulfonihapon kanssa muodostettujen

kanssa. Kaavan VIIc mukaiset alkoholit voidaan saattaa reagoimaan toisaalta kaavan IXc mukaisten nitriilien kanssa tavanomaisella tavalla, esim. happamien kondensointiaineiden, kuten mineraalihapon, esim. kloorivety- tai rikkihapon läsnäollessa vastaavien iminoestereiden suoloiksi, jotka sitten hydrolysoidaan vedellä esitetyllä tavalla karboksyylihappoestereiksi. Nämä reaktiot suoritetaan tavanomaisissa ja sinänsä tunnetuissa reaktio-olosuhteissa. Kaavan VIIc mukaiset lähtöaineet puolestaan, mikäli ne ovat uusia, voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla, esim. saattamalla kaavan HO-Z-A (VIId) mukaiset yhdisteet, joissa A merkitsee sopivaa lähtöryhmää, esim. halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia tai sulfonyylioksi-, kuten p-tolueenisulfonyylioksiryhmää, reagoimaan kaavan IXe mukaisten yhdisteiden kanssa.

Menetelmän mukaisesti saatavat kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, esim. muuntamalla kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sisältyvät substituentit muiksi kaavaan I kuuluviksi substituentteiksi.

Näin esim. esteröity karboksiryhmä -COOR_1 voidaan muuntaa uudelleenesteröinnin avulla joksikin toiseksi esteriryhmäksi. Tällöin käytetään reagenssina mieluummin alkoholiyhdisteitä, joilla on kiehumispiste, joka on selvästi esteröidyn ryhmän alkoholin kiehumispisteen yläpuolella muunnettavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, ja reaktio suoritetaan esim. alkoholiyhdisteen ylimäärässä ja/tai inertissä orgaanisessa, mieluummin samoin selvästi esteröidyn ryhmän alkoholin yläpuolella kiehuavassa liuottimessa, mieluummin katalysaattorin, esim. alkalimetalli-alempialkanolaatin, kuten natrium- tai kaliummetanolaatin tai -etanolaatin läsnäollessa lämmössä ja tavanomaisesti tislaamalla pois vapautunut alkoholi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Y merkitsee ryhmää -(C=O)- , voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla pelkistyksen avulla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa Y merkitsee ryhmää -CHOH- , jolloin mahdollisesti esiintyvät tyydyttymät-

tömät ryhmät voidaan muuntaa tyydyttyneiksi tai vast. kolmoissidoksen sisältäviksi ryhmät sellaisiksi, joissa on kaksoissidokset.

Pelkistykseen voidaan käyttää esim. katalyyttisesti aktivoitua vetyä, kuten vetyä hydrauskatalyysaattorin, kuten jalometallikatalyysaattorin, esim. platinan tai palladiumin, edelleen Raney-nikkelin läsnäollessa. Samoin voidaan käyttää sopivaa hydridipelkistysainetta, kuten diboraania tai natriumboorihydridiä, edelleen litiumaluminiumhydridiä sopivassa liuottimessa, kuten eetterityyppisessä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa.

Edelleen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R ja/tai Ar_1 merkitsevät sopivia atсахeterosyklisiä ryhmiä, joiden rengastyyppiatomit voi olla N-hapetettu, voidaan muuntaa vastaaviksi N-oksidoiksi. Hapetus voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla esim. käsittelemällä orgaanisilla perhapoilla, kuten alempialkaaniperhapoilla tai areeniperhapoilla, kuten mahdollisesti sopivasti substituoiduilla perbentsoehapoilla, esim. peretikka- tai 3-klooriperbentsoehapolla, mieluummin huoneen lämpötilassa tai hieman sitä korkeammassa lämpötilassa tai vesipitoisella vetyperoksidilla esim. korkeintaan noin 100 °C:n lämpötiloissa alempialkaanihappojen, esim. etikkahapon läsnäollessa tai ilman sitä. Tällöin etenkin käytettäessä perhappoja on huolehdittava siitä, että mitään ylihapettumista ei voi tapahtua liian pitkän reaktioajan johdosta.

Riippuen reaktio-olosuhteista kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada vapaassa muodossa tai suolojen muodossa.

Siten saadut happoadditiosuolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla vapaiksi yhdisteiksi tai esim. käsittelemällä sopivilla hapoilla tai niiden johdannaisilla toisiksi suoloiksi. Saadut vapaat kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa myös käsittelemällä hapoilla tai vastaavilla anioninvaihtimilla niiden suoloiksi.

Johtuen kaavan I mukaisten vapaassa muodossa ja suolo-

jensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteessa tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai niiden kiteet voivat sisältää esim. kiteytykseen käytetyn liuottimen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada riippuen kemiallisesta rakenteesta, menetelmän reaktiosta ja/tai lähtöaineiden tyypistä riippuen rasemaattiseoksina, rasemaatteina tai optisina antipodeina.

Saadut rasemaattiseokset voidaan erottaa rasemaattien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi rasemaateiksi tai vast. diastereomeereiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Rasemaatit voidaan erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, sopivien mikro-organismien avulla tai saattamalla kaavan I mukainen suolanmuodostavia, esim. emäksisiä ominaisuuksia omaava yhdiste reagoimaan optisesti aktiivisen, suolan muodostavan aineen, kuten optisesti aktiivisen hapon kanssa ja erottamalla tällä tavalla saatu suolojen seos, esim. niiden erilaisten liukenevuuksien perusteella diastereomeerisiksi suoloiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa esim. käsittelemällä emäksellä.

Kaavan I mukaisten neutraalien yhdisteiden optiset antipodit voidaan saada esim. myös menetelmän c) mukaisesti käyttämällä kaavan V mukaista optisesti aktiivista happoa (Ac° merkitsee karboksia, Ac_1° merkitsee esteröityä tai amidoitua karboksia), jolloin tämä saadaan esim. vastaavasta raseemisesta haposta tavanomaisella tavalla, esim. muodostamalla suola optisesti aktiivisen emäksen kanssa, erottamalla diastereomeeriset suolat ja vapauttamalla optisesti aktiivinen happo ja muuntamalla se kaavan I mukaiseksi vastaavaksi ryh-

män -COOR_1 sisältäväksi yhdisteeksi.

Edelleen esim. kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on ryhmä -COOR_1 , voidaan esteröidä uudelleen käyttämällä optisesti aktiivista alkoholia yllä esitetyn menetelmän mukaisesti ja erottaa näin saatu diastereomeeriseos esim. jakokiteytyksen avulla antipodeiksi.

Edullisesti eristetään diastereomeeriseoksesta tai vast. rasemaatista farmakologisesti aktiivisempi diastereomeeri tai vast. aktiivisempi antipodi.

Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän ne sovellutusmuodot, joissa lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa väli tuotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet tai lähtöaine käytetään reaktiokykyisen johdannaisen, esim. suolan ja/tai sen rasemaatin tai vast. antipodin muodossa tai muodostetaan reaktio-olosuhteissa. Suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien lähtöaineiden suolat ovat esim. sellaisia, jotka on muodostettu mineraalihappojen, kuten suolahapon, rikkihapon tai fosforihapon tai orgaanisten happojen kanssa.

Tämän keksinnön menetelmissä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat alussa erittäin arvokkaiksi kuvattuihin yhdisteisiin. Uudet lähtöaineet ja väli tuotteet sekä menetelmät niiden valmistamiseksi muodostavat myös tämän keksinnön kohteen.

Keksinnön kohteena on samoin kaavan I mukaisten yhdisteiden tai tällaisten suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen käyttö, etenkin farmakologisina, ensisijassa koronaaridilataattoreina tai antihypertensiivisinä aineina kardiovaskulaaristen sairaustilojen, kuten angina pectoriksen ja seurausten, verisuonispasmien, korkean verenpaineen ja sydäninsuffisienssin hoitoon tehokkaina yhdisteinä. Tällöin ne voidaan käyttää mieluummin farmaseuttisten valmisteiden muodossa menetelmässä eläimen tai ihmisen hoitamiseksi profylaktisesti ja/tai terapeuttisesti, etenkin kardiovaskulaaristen sairaustilojen, kuten angina pectoriksen ja sen seurausten,

verisuonispasmien, korkean verenpaineen ja sydäninsuffisies-
sin hoitamiseksi.

Vaikuttavan aineen annostus, joka annetaan yksinään tai yhdessä tavanomaisen kanto- tai apuaineen kanssa, riippuu käsiteltävästä lajista, iästä ja yksilöllisestä tilasta sekä antotavasta. Esim. noin 70 kg painavan nisäkkään päivittäiset annokset ovat riippuen sairaudesta, yksilöllisestä tilasta ja iästä mieluummin n. 10-500 mg, etenkin noin 50 - noin 250 mg ja etenkin noin 70-150 mg oraalisessa käytössä.

Keksinnön kohteena ovat myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät kaavan I mukaisia yhdisteitä tai tällaisten suolanmuodostavia ominaisuuksia omaavien yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja vaikuttavana aineena, menetelmät niiden valmistamiseksi, sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi, jotka on tarkoitettu koronaaridilataattoreiksi ja antihypertensiivisiksi aineiksi kardiovaskulaaristen sairauksilojen, kuten angina pectoriksen ja sen seurausten, verisuonispasmien, keskeisten ja perifeeristen verenkiertohäiriöiden, korkean verenpaineen, arrytmioiden ja sydäninsuffisienssin hoitamiseksi, edelleen niiden käyttämiseksi hiutaleaggregaation estoaaineina.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet on tarkoitettu enteraaliseen, kuten peroraaliseen tai rektaaliseen, edelleen sublingvaaliseen, sekä parenteraaliseen käyttöön lämminverisille. Vastaavat annosyksikkömuodot, etenkin peroraaliseen ja/tai sublingvaaliseen käyttöön tarkoitettut, esim. rakeet, tabletit tai kapselit sisältävät mieluummin noin 10 - noin 300 mg, etenkin noin 20 - noin 200 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai suolanmuodostukseen soveltuvan vastaavan yhdisteen farmaseuttisesti käyttökelpoista suolaa yhdessä farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantoaineiden kanssa.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokeri, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti,

selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatti, esim. trikal-siumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, edelleen sideaineet, kuten tärkkelysliisteri, jolloin käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, gelatiini, tragantti, metyyli-selluloosa ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelykset, edelleen karboksimeytyylitärkke-lys, silloitettu polyvinyyli-pyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat en-sisijassa juoksevuudensäätö- ja voiteluaineet, esim. piihap-po, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium-tai kalsiumstearaatti ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet voidaan varustaa sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kes-tävillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyyli-pyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, tai sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa olevia lakkaliuoksia tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosa-valmisteiden, kuten asetyyli-selluloosaftalaatin tai hydrok-sipropyylimetyyli-selluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin tai raepäällysteisiin voi olla lisätty väriaineita tai pig-menttejä, esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tun-nistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraaliseen käyttöön sopivia valmisteita ovat pis-tokapselit, jotka on valmistettu gelatiinista, sekä pehmeät, suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja peh-mentimestä, kuten glyseriinistä tai sorbiitista. Pistokapse-lit voivat sisältää vaikuttavan aineen granulaatin muodossa, esim. sekoitettuna täyteaineiden, kuten laktoosin, sideainei-den, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin kanssa ja mahdollisesti stabilisaat-toreiden kanssa. Pehmeissä kapseleissa vaikuttava aine on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaisiin öljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyeteeniglykoleihin, jolloin voi olla samoin lisätty sta-bilisaattoreita. Etusijalla ovat mm. kapselit, jotka voidaan

sekä purra helposti, jotta saadaan aikaan mahdollisimman nopea vaikutus otettaessa vaikuttava aine sublingvaalisesti, että niellä myös purematta.

Rektaalisesti käytettävänä valmisteina tulevat kysymyseen esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorioperusmassaksi soveltuvat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyeteeniglykolit ja korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gelatiinista valmistettuja rektaalikapseleita, jotka sisältävä vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmän; perusmassa-aineiksi soveltuvat esim. nestemäiset triglyseridit, polyeteeniglykolit tai polyeteeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraaliseen käyttöön soveltuvat ensisijassa vesiliukoisessa muodossa olevan vaikuttavan aineen, esim. vesiliukoisen suolan liuokset, edelleen vaikuttavan aineen suspensiot, kuten vastaavat öljyiset infuusioliuokset, jolloin käytetään sopivia lyofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyjä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettia parantavia aineita, esim. natriumkarboksimeyylliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti stabilisaattoreita.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisen sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla. Näin voidaan saada oraaliseen käyttöön tarkoitettuja farmaseuttisia valmisteita siten, että vaikuttava aine yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos granuloidaan mahdollisesti ja seos tai vast. granulaatti käsitellään tableteiksi tai raeytimiksi haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen.

Esimerkki 1: Liuokseen, jossa on 24 g 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihap-

po-3-(1-bentsotriatsolyyli)-esteri-5-metyyliesteriä 60 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään argonatmosfäärissä peräkkäin 12,1 ml N-etyylimorfoliiniä ja 13 g 2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyliamiinihydrokloridia ja suspensiota sekoitetaan tunnin ajan jäähauteessa, sitten tunnin ajan 20 °:ssa ja lopuksi 17 tuntia 60 °:n haudelämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos vapautetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä liuottimesta ja jäännös liuotetaan 150 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja 50 ml:aan vettä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan ja saatu raakatuote kromatografoidaan 1 kg:lla piihappogeeliä käyttämällä metyleenikloridi:metanolia (95:5) epäpuhtauksien poistamiseksi ja tämän jälkeen metyleenikloridi:metanoli-seosta (9:1) halutun tuotteen eluoimiseksi. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu tuote liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin ja muunnetaan 30 ml:lla 2-n. suolahappoa hydrokloridiksi, joka imetään pois ja pestään vedellä ja etikkahappoetyyliesterillä. Kiteyttämällä uudelleen 60 ml:sta etanoli-vesi-seosta (1:1) saadaan 2,6-dimetyyli-(4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-5-N-[2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli]-karboksamidihydrokloridi, joka hajaantuu 200 °:sta alkaen.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuoksen, jossa on 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-monometyyliesteriä [eurooppalainen patenttihakemus 11.706], 3,4 g 1-hydroksibentsotriatsolia ja 4,6 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä 100 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, annetaan seistä 16 tuntia 0-5 °:ssa typpi-atmosfäärissä. Kiteytynyt N,N'-disykloheksyylivirtsa-aine suodatetaan pois. Keltaiseen suodokseen lisätään jäähaudejäähdytyksessä 300 ml vettä ja sekoitetaan vielä tunnin ajan 0-5 °:ssa, jolloin amorfinen raakatuote eroaa. Se suodatetaan pois, suodosjäännös pestään 400 ml:lla vettä ja kuivataan tyhjössä. Lisäpuhdistusta varten raakatuote liuotetaan 40 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja sekoitetaan tunnin ajan 0-5 °:ssa. Tämän jälkeen poistetaan

kiteytynyt N,N'-disykloheksyylivirtsa-aine suodattamalla ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-3-(1-bentsotriatsolyyli)-esteri-5-metyyliesteri erittäin viskoosina vaahtona.

Esimerkki 2: Seosta, jossa on 11,9 g 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-kloorietyyliesteriä (DOS 2 407 115), 7,3 g 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiini-hydrokloridia, 11,4 ml N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia ja 60 ml ksyleeniä, sekoitetaan argonatmosfäärissä 150°:n haudelämpötilassa 8 tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa tyhjössä, minkä jälkeen saadaan 30 g ruskeaa öljyä, joka otetaan 150 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja 50 ml:aan vettä. Orgaanisen faasin erottamisen jälkeen tämä pestään vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella keittosuolaliuoksella ja kuivataan tämän jälkeen natriumsulfaatin päällä. Haihdutetaan kuiviin, jolloin jäljelle jää 20 g öljyä, joka kromatografoidaan 700 g:lla piihappogeeliä Merck 9385 (0,04-0,063 mm) heksaani-etikkahappoetyyliesteri-seoksella (1:1). Eluoitu tuote liuotetaan eetteriin ja liuokseen lisätään tipoittain 3-n. eetteristä kloorivetyliuosta, jolloin saostuu 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidinol-etyyliesteri-hydrokloridi, joka sulaa 136 °:sta alkaen hajaantuen.

Esimerkki 3: Seosta, jossa on 18,2 g 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-6-kloori-n-heksyyliesteriä ja 16,6 g 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiiniä, sekoitetaan 140 °:seen lämmityssä hauteessa lastalla, kunnes se on sulaa, ja kuumennetaan tunnin ajan 140 °:ssa. Reaktiomassa kaavitaan keittopullosta ja tämä sekoitetaan seoksen kanssa, jossa on 250 ml etikkahappoetyyliesteriä, 350 ml metyleenikloridia ja 100 ml 50 %:sta vesipitoista kaliumkarbonaattiliuosta. Orgaaninen faasi pestään vesipitoisella kaliumkarbonaattiliuoksella,

kuivataan kaliumkarbonaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan 700 g:lla pihappogeeliä, jolloin ajoaineena käytetään heksaanin, etikkahappoetyyliesterin ja metanolin seosta (4:4:0,5). Näin saadaan 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-6-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidinol-n-heksyyliesteri, joka muunnetaan eetterisen kloorivetyliuoksen avulla amorfiseksi hydrokloridiksi, joka sulaa 45 °:sta alkaen.

Lähtöaineena käytetty 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-6-kloori-n-heksyyliesteri voidaan valmistaa julkaisun DOS 2 407 115 esimerkissä 11 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttämällä asetetikkahappo-6-kloori-n-heksyyliesteriä ja se käsitellään raakatuotteena edelleen.

Esimerkki 4: Seos, jossa on 16,4 g 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-3-klooripropyliesteriä ja 16,6 g 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiiniä, pidetään argonatmosfäärissä tunnin ajan 145 °:seen lämmitetyssä hauteessa. Jäähdytymisen jälkeen lisätään 100 ml etikkahappoetyyliesteriä ja 50 ml 2N-suolahappoa ja sekoitetaan, kunnes reaktiomassa on täysin liuenut. Osaksi öljyinen vesipitois-hapan faasi saatetaan 50 %:isella kaliumkarbonaattiliuoksella pH-arvoon 10, lisätään metyleenikloridia ja imetään pois. Suodoksen metyleenikloridi-faasi erotetaan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin, liuos kuivataan natriumsulfaatin päällä ja suodatetaan. Tämän jälkeen suodatetaan pihappogeelin Merck 9385 (1 kg) läpi käyttämällä heksaani-etikkahappoetyyliesteri-metanoli-seosta (4:2:0,5) ajoaineena. Loppuvaiheiden suorittamisen jälkeen saatu 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-3-[4-(pfluoribentsoyyli)-piperidino]-propyyliesteri muunnetaan eetterisen kloorivetyliuoksen avulla hydrokloridiksi, joka isopropanolista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulaa 198-205 °:ssa, jolloin kehittyy kaasua.

Lähtöaineena käytetty 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-3-klooripropyliesteri voidaan valmistaa julkaisun DOS 2 407 115 esimerkissä 11 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttämällä asetetikkahappo-3-klooripropyliesteriä ja se käsitellään raakatuotteena edelleen.

Esimerkki 5: Seosta, jossa on 11 g 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-kloorietyyliesteriä, 6,4 g 4-(2-tenoyyli)-piperidiiniä ja 8,8 ml diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä, sekoitetaan tunnin ajan 150 °:n hauteessa argonatmosfäärissä. Jäähdytymisen jälkeen sulate liuotetaan 100 ml:aan etikkahappoetyyliesteriä ja liuos pestään 3 kertaa 1N suolahapolla. Vesipitois-hapan liuos saatetaan 50 %:isella kaliumkarbonaattiliuoksella pH-arvoon 9-10 ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Natriumsulfaatin päällä kuivattu orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös liuotetaan eetteriin. Lisäämällä kloorivedyn eetterissä olevaa liuosta saadaan 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-[4-(2-tenoyyli)-piperidinol]-etyyliesteri-hydrokloridi, joka sulaa 140-145 °:ssa; se sintrautuu 120 °:sta alkaen.

Esimerkki 6: Seosta, jossa on 8,4 g 2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-kloorietyyliesteriä ja 8,8 g 4-(p-fluoribentsooyli)-piperidiiniä, sekoitetaan tunnin ajan 145 °:n lämpötilassa argonatmosfäärissä. Loppuvaiheiden suorittamisen jälkeen saatu jäännös kromatografoidaan 500 g:lla piihappogeeiliä, minkä jälkeen saadaan 2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsooyli)-piperidinol]-etyyliesteri amorfisessa muodossa, jolla on NMR-spektrissä seuraavat tunnusomaiset kaistat: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,3 ja 2,4 [2s, 6H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}$ (2 tai vast. 6)]; 3,6 [s, 3H, $\text{H}_3\text{C-OOC}$]; 5,4 [s, 1H, H-c (4)], 7,1-8,1 (m, 7H, 7 arom. H). R_f -arvo: 0,40 (heksaani-etyyliasetatti-metanoli = 4:2:1).

Lähtöaineena käytetty 2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloori-fenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyli-esteri-2-kloorietyyliesteri voidaan valmistaa julkaisun DOS 2 407 115 esimerkissä 11 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttämällä 2,3-diklooribentsaldehydiä ja se käsitellään raakatuotteena edelleen.

Esimerkki 7: Esimerkissä 6 esitetyn menetelmän mukaisesti saatetaan reagoimaan seos, jossa on 4,4 g 4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidiiniä ja 4,1 g 2,6-dimetyyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-3-klooripropyyliesteri. Piihappogeelillä suoritettun kromatografian jälkeen saatu jäännös on 2,6-dimetyyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappometyyliesteri-3-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidinol]-propyyliesteri, jolla on NMR-spektrissä seuraavat tunnusomaiset kaistat: ^1H -NMR (CDCl_3): 2,4 (2s, 6H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}$ (2 tai vast. 6); 3,6 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{OOC}$); 4,1 (t, 2H, $\text{H}_3\text{C}-\text{OOC}$); 5,4 [s, 1H, $\text{H}-\text{C}$ (4)]; 7,2-8,1 (m, 7H, 7 arom. H); R_f -arvo: 0,27 (heksaani:etyyliasetatti:metanoli=4:2:1).

Lähtöaineena tarvittava 2,6-dimetyyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-klooripropyyliesteri voidaan valmistaa julkaisussa DOS 2 407 115 esimerkissä 11 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttämällä 3-klooripropyyliasetoaattia, 2,1,3-bentsoksadiatsoli-4-karboksaldehydiä ja metyyli- β -aminokrotonaattia ja se käsitellään raakatuotteena edelleen.

Esimerkki 8: Tabletit, jotka sisältävät 20 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla koostumuksella tavanomaisella tavalla:

Koostumus:

2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydro-pyridiini-3-karboksylihappometyyliesteri-5-N-[2-[4-p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli]-	
karboksamidia	20 mg
vehnätärkkelystä	60 mg
maitosokeria	50 mg
kolloidista piihappoa	5 mg
talkkia	9 mg
magnesiumstearaattia	<u>1 mg</u>
	145 mg

Valmistus:

Vaikuttava aine sekoitetaan vehnätärkkelyksen osan, maitosokerin ja kolloidisen piihapon kanssa ja seos puristetaan seulan läpi. Toinen osa vehnätärkkelystä vaivataan liisteriksi 5-kertaisen määrän kanssa vettä vesihauteen päällä ja jauheseos vaivataan tämän liisterin kanssa, kunnes hieman plastinen massa on muodostunut.

Plastinen massa puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on noin 3 mm, kuivataan ja saatu kuiva granulaatti puristetaan vielä kerran seulan läpi. Tämän jälkeen lisätään loput vehnätärkkelyksestä, talkki ja magnesiumstearaatti ja seos puristetaan tableteiksi, joiden paino on 145 mg ja joissa on murtoura.

Esimerkki 9: Tabletit, jotka sisältävät 1 mg aktiivista ainetta, valmistetaan seuraavalla koostumuksella tavanomaisella tavalla:

Koostumus:

2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydro- pyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri- 2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyli- esteriä	1 mg
vehnätärkkelystä	60 mg
maitosokeria	50 mg
kolloidista piihappoa	5 mg
talkkia	9 mg
magnesiumstearaattia	<u>1 mg</u>
	126 mg

Valmistus:

Vaikuttava aine sekoitetaan vehnätärkkelyksen osan, maitosokerin ja kolloidisen piihapon kanssa ja seos puristetaan seulan läpi. Toinen osa vehnätärkkelystä vaivataan liisteriksi 5-kertaisen määrän kanssa vettä vesihauteen päällä ja jauheseos vaivataan tämän liisterin kanssa, kunnes on muodostunut hieman plastinen massa.

Plastinen massa puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on noin 3 mm, kuivataan ja saatu kuiva granulaatti puristetaan vielä kerran seulan läpi. Tämän jälkeen lisätään loput vehnätärkkelyksestä, talkki ja magnesiumstearaatti ja seos puristetaan tableteiksi, joiden paino on 145 g ja joissa on murtoura.

Esimerkki 10: Kapselit, jotka sisältävät 10 mg aktiivista ainetta, valmistetaan tavanomaisella tavalla seuraavasti:

Koostumus:

2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydro- pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-5- N-[2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyy- li]-karboksamidia	2500 mg
talkkia	200 mg
kolloidista piihappoa	50 mg

Valmistus:

Aktiivinen aine sekoitetaan perusteellisesti talkin ja kolloidisen piihapon kanssa, seos puristetaan seulan läpi,

jonka silmäkoko on 0,5 mm ja tämä täytetään kulloinkin 11 mg:n annoksina sopivan kokoisiin koviin gelatiinikapseleihin.

Esimerkki 11: Esimerkeissä 8-10 aktiivisena aineena käytettyjen yhdisteiden sijasta voidaan käyttää myös seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti sopivia ei-toksisia happoadditiosuoloja vaikuttavina aineina tableteissa, rakeissa, kapseleissa jne.:

2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-6-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-n-heksyyliesteri,

2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-3-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-propyyliesteri,

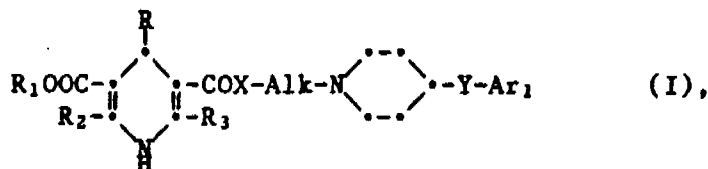
2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-[4-(2-tenoyyli)-piperidino]-etyyliesteri,

2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappometyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-etyyliesteri, ja

2,6-dimetyyli-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidino]-propyyliesteri.

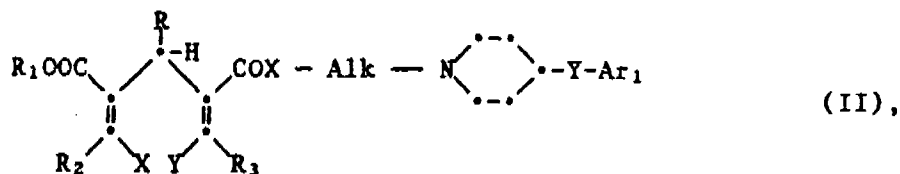
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan



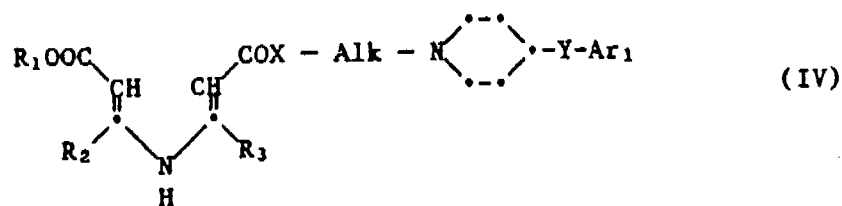
mukaisten yhdisteiden sekä tällaisten yhdisteiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R merkitsee karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-tähdettä, R₁ merkitsee alempialkyyliä, toinen ryhmistä R₂ ja R₃ merkitsee alempialkyyliä ja toinen merkitsee alempialkyyliä, syaania tai aminoa, X merkitsee happea tai ryhmää -NH- ja Alk merkitsee alempialkyleeniä, joka erottaa ryhmän X rengastyyppiä vähintään kahdella hiiliatomilla, Y merkitsee ryhmää -CHOH- tai -(C=O)- ja Ar₁ merkitsee monosyklistä aryyli- tai heteroaryyli-tähdettä, jolloin, mikäli R₁, R₂ ja R₃ merkitsee kukin alempialkyyliä, X merkitsee happea, Alk merkitsee suoraketjuista, 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, Y merkitsee ryhmää -(C=O)- ja tähteellä R on esitetty merkitys, Ar₁ on muu kuin substituuton fenyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) syklisoidaan kaavan



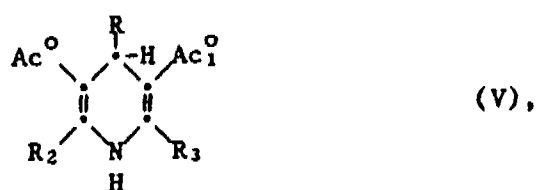
mukainen yhdiste, jossa toinen tähteistä X ja Y merkitsee kaavan -NH₂ mukaista ryhmää ja toinen hydroksia tai kaavan -NH₂ mukaista ryhmää, tai sen tautomeeri tai vast. tautomeeriseos, tai

b) kaavan R-CHO (III) mukainen yhdiste tai sen reaktio-kykyinen funktionaalinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan

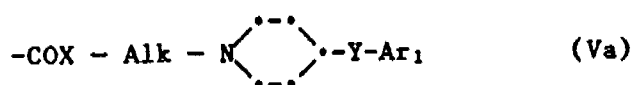


mukaisen yhdisteen tai sen tautomeerin tai vastaavan tautomeeriseoksen kanssa, tai

c) kaavan

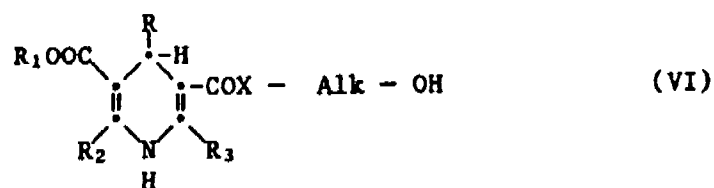


mukaisessa yhdisteessä, jossa toinen tähteistä Ac° ja Ac_1° merkitsee ryhmäksi $-\text{COOR}_1$ tai kaavan



mukaiseksi tähteeksi muunnettavaa tähdettä ja toinen merkitsee ryhmää $-\text{COOR}_1$ tai kaavan Va mukaista ryhmää, muunnetaan tähde Ac° tai vast. Ac_1° ryhmäksi $-\text{COOR}_1$ tai vast. kaavan Va mukaiseksi ryhmäksi, tai

d) kaavan

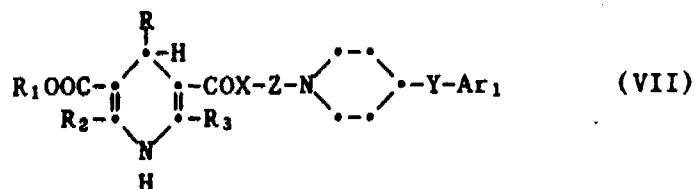


mukainen yhdiste tai sen reaktiokykyinen esteri saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, tai

e) kaavan



mukaisessa yhdisteessä, jossa Z merkitsee pelkistyksen avulla ryhmäksi Alk muunnettavaa ryhmää, pelkistetään ryhmä Z ryhmäksi Alk, jolloin kaavan II-VII mukaiset lähtöaineet, mikäli ne voivat muodostaa reaktiokykyisiä johdannaisia tai niillä on suolanmuodostavia ominaisuuksia, voidaan käyttää myös reaktiokykyisten johdannaisten muodossa tai suolojensa muodossa, ja ryhmillä R, R₁, R₂, R₃, X, Y, Ar₁ ja Alk on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu vapaa kaavan I mukainen yhdiste suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan saatu isomeeriseos yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyliesteri-2-[4-(p-fluoribentsoyyli)-piperidinol]-etyyliesteri tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksien 1-2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi, ei-toksiseksi happoadditiosuolaksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP

WO 840 2132 (LO7D 211/90)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

27.2.91

Julia Korp

Allekirjoitus