

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 810981 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810981

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>5</sup>)  
C07D211/90  
C07D413/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 30.03.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 30.03.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.10.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.04.1980 US 139367

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •USV Pharmaceutical Corporation,** 1 Scarsdale Road, Tuchahoe, NY 10707, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Loev, Bernard,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Shroff, James R.,** TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Verenpainetta alentavia amiineja.**

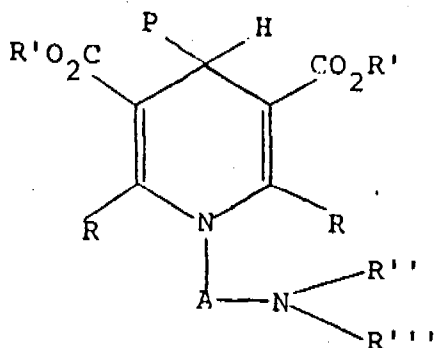
**Antihypertensiva aminer.**

## Verenpainetta alentavia amiineja

Keksinnön kohteena on uusia verenpainetta alentavia aineita ja erityisesti tiettyjä uusia substituoituja 1,4-dihydropyridiinejä, joilla on hyödyllinen verenpainetta alentava vaikutus.

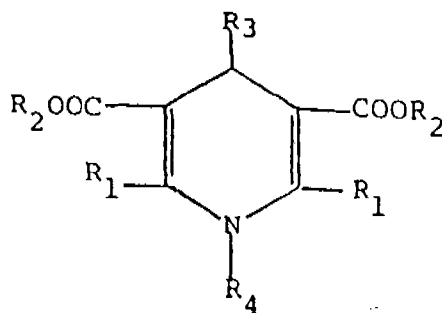
Substituoidut 1,4-dihydropyridiinit ovat tunnettuja ja niitä on kuvattu kirjallisuudessa verisuonia laajentavina aineina. 1,4-dihydropyridiineille, joilla on verisuonia laajentava vaikutus, on ominaista alkyyli-substituenttien läsnäolo pyridiini-renkaan 2- ja 6-asemissa ja karbalkoksi-ryhmien läsnäolo 3,5-asemissa, tavallisesti substituentin kanssa, tavallisimmin fenyyli- tai substituoitu fenyyli 4-asemassa. Näiden yhdisteiden vesiliukoisuuden lisäämiseksi M. Iwanami, et al. [Chem. Pharm. Bull, 27 (6) 1426-1440 (1979)] kuvasi pyridiini-renkaan typen N-substituointia mm. aminoalkyleeniryhmillä, kuten pyrrolidiinietyylillä ja dimetyyliaminoetyylillä. Siten yhdisteillä, kuten dietyyli-1,4-dihydro-4-(3-nitrofenyyli)-2,6-dimetyyli-1-(2-pyrrolidonietyyli)-aminoetyyli-yhdisteellä tehtiin vesiliukoisuusmäärityksiä määrittäen samalla niiden teho verisuonia laajentavina aineina, mutta näiden yhdisteiden tehon havaittiin olevan pienempi kuin tunnettujen yhdisteiden, kuten vastaavan 1-etoksimetyyli-yhdisteen.

Japanilaisessa patentissa 70767/76 kuvataan verenpainetta alentavina ja verisuonia laajentavina aineina 1,4-dihydropyridiinejä, joilla on kaava:



jossa R on alkyyli; P on substituoitu (mono- tai di-) fenyyli, pyridyyli, furyyli tai tienyyli, joissa substituentit ovat H, halogeeni, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, karboksyyli, metoksi, etoksi, butoksi, sulfonyyli, metyyliisulfonyyli tai asetyyli; R' on alkyyli, aralkyyli, metyyli, etyyli, isopropyyli, t-butyli, etoksietyyli, bentsyyli, fenetyyli tai 4-metoksibentsyyli; A on alkyleni; ja R'' ja R''' ovat kumpikin alkyyli ja otettuina yhdessä N-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, ne muodostavat pyrrolidiini-renkaan,

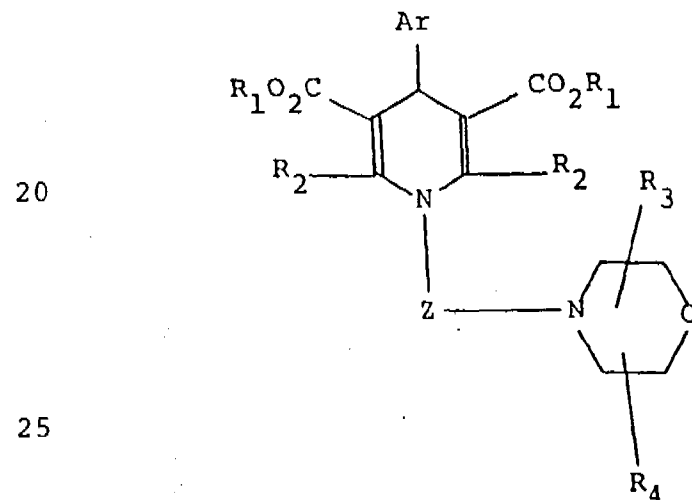
U.S.patentissa nro 3 441 648 kuvataan verenpainetta kohottavia 1,4-dihydropyridiinejä, joilla on kaava:



jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia,  $R_3$  on fenyyli, halofenyyli, dihalofenyyli, alempi alkyylifenyyli, di-alempi alkyylifenyyli, tri-alempi alkyylifenyyli, alempi alkoksifenyyli, di-alempi alkoksifenyyli, tri-alempi alkoksifenyyli, trifluorimetyylifenyyli, bentsyyli, styryyli, furyyli, tienyyli, pyridyyli tai pyrrolidyyli, jolloin näissä alemmissä alkyyli- ja alemmissä alkoksi-ryhmissä on 1-4 hiiliatomia, ja  $R_4$  on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia.

Tämän keksinnön uudet yhdisteet ovat N-morfoliinialkyyli-dihydropyridiinejä, joilla on kaava:

15

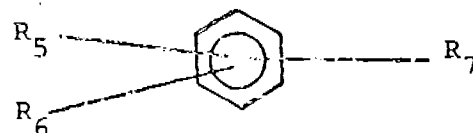


20

25

jossa Ar on heteroaryyli, sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, naftyyli, indanyyli, indenyyli, tetrahydronaftyyli tai radikaali, jolla on kaava

30



35

jossa jokainen  $R_5$ :stä,  $R_6$ :sta ja  $R_7$ :stä on itsenäisesti H, alkyyli, aryyli, halo, alempi alkoksi, nitro, amino, alkyylimerkapto, syaani, karboksi, karbalkoksi, sulfamyyli, trifluorimetyyli, hydroksi, asyylioksi, metaanisulfonyyli, alkyylimino tai asyylimino; ja  $R_5$  ja  $R_6$ , otettuina yhdessä muodostavat metyleenidioksin; Z on alkyleeni, joka sisältää 1- n. 5 hiiliatomia pääketjussa; ja kumpikin  $R_1$  on itsenäisesti vety, alkyyli tai alkoksialkyyli, sillä ehdolla, että ainoastaan toinen  $R_1$  voi olla vety;  $R_2$  on alempi alkyyli;  $R_3$  ja  $R_4$  ovat itsenäisesti vety tai alempi alkyyli; sekä niiden ei-myrkyllisissä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja. Hiiliatomien luku jokaisessa ryhmistä alkyyli, asyyli ja alkoksi voi nousta n. 10:een ja edullisesti ne sisältävät hiiliatomeja 6:een asti. Substituentti "Z" sisältää hiiliatomeja 5:een asti pääketjussa, ts. suorassa hiiliketjussa päätevalenssien välissä, mutta voi olla haarautunut sikäli, että metyyli- ja etyyli-substituentteja voi olla läsnä pääketjussa. Siten alkyleeni-ketju Z voi sisältää hiiliatomeja yhteensä enemmän kuin viisi, edullisesti ei enempää kuin n. 8.

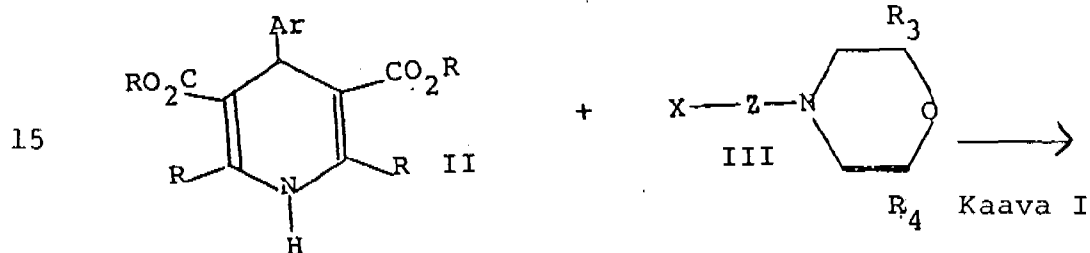
Heteroaryyli, kuten sitä tässä käytetään, tarkoittaa mitä tahansa heterosyklistä rakennetta, jossa ainakin yhtä O:sta, S:stä ja N:stä on läsnä hetero-atomeina. Näitä ovat tiofeeni, furaani, pyridiini, tiatsooli, pyrimidiini, pyrroli, bentsofuraani, kinoliini, bentso-tiofeeni ja substituoidut heterosyklit.

Edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa hydrokarbyyli-radikaalit sisältävät hiiliatomeja n. 7:ään asti, kun ne ovat alifaattisia ja n. 10 hiiliatomiin asti, kun ne ovat aromaattisia, esim. fenyyli, tolyyli ja naftyyli.

Keksinnön erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne joissa Z on  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ja Ar on trifluorimetyylifenyyli-ryhmä, erityisesti 2-trifluorimetyylifenyyli.

Keksinnön uusia yhdisteitä voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin tunnetuista lähtöyhdisteitä, kuten on kuvattu esimerkiksi edellä mainituksa kirjallisuudessa. Seuraava menetelmä on eräs erityisen edullinen valmistusmenetelmä:

10



20

Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan liuottimessa natriumhydridin tai jonkun alkalimetallihydridin tai -alkoksidin, jota tavallisesti käytetään kondensaatio-reaktioissa, läsnäollessa. reaktio toteutetaan kahdessa vaiheessa, joista ensimmäisessä metalloidaan alkalimetalli-yhdisteellä ja toisessa kondensoidaan halidin, "X", sisältävällä yhdisteellä, joka on tavallisesti kloridi. Hydridit ovat sopivia, koska metallointi-reaktion edistymistä voidaan seurata tarkkailemalla vetykaasun kehitystä. Metallointivaihe toteutetaan normaalisti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseosta kuumennetaan korotetussa lämpötilassa, esim. n.  $100^{\circ}\text{C}$ :n höyryhaudelämpötilassa riippuen valitun kiehumapisteestä, ja sitten lisätään halidi-yhdiste, tavallisesti säädetyissä määrissä tiputtaen ja, sen jälkeen kun lisäys on loppuun-suoritettu, reaktioseosta digeroidaan kuumentamalla korotetussa lämpötilassa.

25

30

35

Tuote saadaan sitten tavalliseen tapaan, kuten jähdyttämällä saostumisen aikaansaamiseksi tai haihduttamalla liuotin tuotteen saamiseksi jäännöksenä.

Eräs vaihtoehtoinen menetelmä näiden uusien yhdisteiden valmistamiseksi käsittää N-(aminoalkyyli) morfoliinin kondensaation  $\text{ArCHO}$ :n ja jonkun karbonyyliyhdisteen kanssa lopun kaavan  $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{R}_1$  dihydropyridiini-renkaan aikaansaamiseksi. Kaksi moolia tätä karbonyyliyhdistettä reagoi yhden moolin kanssa kumpaakin morfoliini- ja  $\text{ArCHO}$ -reaktanteista. Reaktio saatetaan tavallisesti tapahtumaan reaktioliuottimessa, edullisesti veden kanssa sekoittuvassa liuottimessa, kuten jossakin alkoholi-liuottimessa, esim. etanolissa, metanolissa tai propanolissa, edullisesti palautuslämpötilassa. Reaktio on tavallisesti loppuunkulunut 6-24 tunnissa, jolloin n. 8-15 tuntia on edullinen.

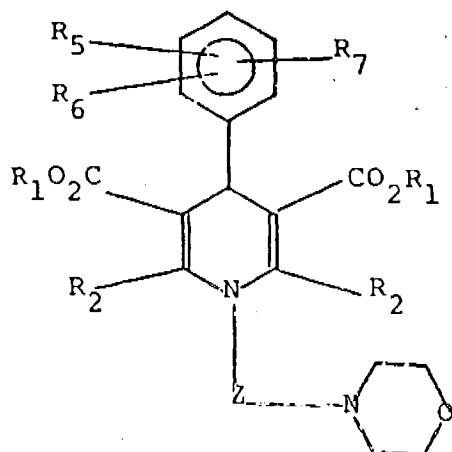
Tuote saadaan poistamalla liuotin, kuten haihduttavasti tislamalla tai vaihtoehtoisesti vedellä laimentaan. Tavallisesti öljymäinen tuote uutetaan sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla ja otetaan talteen utteesta tavalliseen tapaan.

Tätä menettelyä käyttäen voidaan valmistaa joukko erilaisia uusia N-morfoliini-alkyyli-1,4-dihydropyridiinejä, joilla on seuraava kaava:

25

30

35



| Z  | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>                  | R <sub>6</sub>   | R <sub>7</sub>                                |
|----|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|
| 5  | CHCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CHCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | Cl                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                | CN                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | NO <sub>2</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OH                                            |
| 10 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | CH <sub>3</sub>                 | H                | CF <sub>3</sub>                               |
|    | CH(CH <sub>3</sub> )                | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub>                              |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>     | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | COOH                                          |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | CH <sub>3</sub>                 | OCH <sub>3</sub> | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub>                              |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| 15 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>              |
|    | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Cl               | Cl                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Cl               | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Cl               | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>           |
| 20 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
| 25 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CH <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | H                                             |
| 30 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | Cl                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CN                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | NO <sub>2</sub>  | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OH                                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | CF <sub>3</sub>                               |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub>                              |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | COOH                                          |
| 35 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OCH <sub>3</sub> | H                                             |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub>                              |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub>                              |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -         |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | COOCH <sub>3</sub>                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | OCH <sub>3</sub> | COOCH <sub>3</sub>                            |
|    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -            |
|    |                                     |                                 |                                 |                  | NH <sub>2</sub>                               |

- Tämän keksinnön yhdisteille on ominaista voimakas anti-hypertensiivinen vaikutus haitallisten sivuvaikutusten ollessa vähäisiä tai niitä ei ole ollenkaan. Esimerkiksi myrkyllisyyismääritykset hiirillä antoivat
- 5 LDo-arvon 320 mg/kg (vatsaontelon sisäisesti) dietyyli-1,4-dihydro-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2,6-dimetyyli-1-(2-morfoliinietyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaatile, kun taas vastaava 1-(2-pyrroliinietyyli)-yhdiste antoi LD<sub>50</sub>-arvon = 74 mg/kg (vatsaontelon sisäisesti).
- 10 Edellinen yhdiste ei osoittanut minkäänlaista sydämen tiheälyöntisyyttä hiirillä annoksella 30 mg/kg (suun kautta), kun taas jälkimmäinen aiheutti sydämen tiheälyöntisyyttä määrällä 1 mg/kg (vatsaontelon sisäisesti).

- Nämä uudet heterosykliset yhdisteet ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia sellaisinaan tai niitä voidaan käyttää suolojen muodossa niiden emäksen luonteen ansiosta. Siten nämä yhdisteet muodostavat suoloja suuren
- 15 joukon kanssa eri happoja, epäorgaanisia ja orgaanisia, kuten ei-myrkyllisten farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa. Suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa ovat tietenkin käyttökelpoisia valmistettaessa yhdistelmiä, joissa vesiliukoisuus on toivottavaa. Suolat farmaseuttisesti ei-hyväksyttävien happojen
- 20 kanssa ovat erityisen käyttökelpoisia eristettäessä ja puhdistettaessa näitä uusia yhdisteitä. Sentähden näiden uusien yhdisteiden kaikki happosuolojen on ajateltu kuuluvan tämän keksinnön piiriin.

- Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat erityisen arvokkaita terapiassa. Näitä ovat
- 30 mineraalihappojen, kuten kloorivety-, jodivety-, bromivety-, fosfori-, metafosfori-, typpi- ja rikkihappojen suolat sekä myös orgaanisten happojen, kuten viini-, etikka-, sitruuna-, omena-, bentsoe-, manteli-, glykoli-, glukoni-, sukkiini-, nikotiini-, aryylisulfony-,

esim. p-tolueenisulfonihappojen jne. suolat. Farmaseuttisesti ei-hyväksyttävät happoadditiosuolat, samalla kun ne eivät ole käyttökelpoisia terapiaan, ovat aryokkaita näiden uusien aineiden eristämistä ja puhdistamista varten. Lisäksi ne ovat käyttökelpoisia farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusta varten. Tästä ryhmästä tavallisimmat suolat ovat niitä, jotka on muodostettu fluorivety- ja perkloorihappojen kanssa. Hydrofluoridi-suolat ovat erityisen käyttökelpoisia farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, esim. hydrokloridien valmistusta varten liuottamalla kloorivetyhappoon ja kiteyttämällä muodostunut hydrokloridi-suola. Perkloorihapposuolat ovat käyttökelpoisia näiden uusien tuotteiden puhdistusta ja kiteytystä varten.

Tämän keksinnön uudet yhdisteet ovat vähemmän äkillisesti myrkyllisiä ja ne aiheuttavat vähemmän sydämen tiheälyöntisyyttä kuin tekniikan tasolla esitetyt rakenteeltaan lähimmät analogiset yhdisteet.

Terapeuttisina aineina nämä uudet heterosykliiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia anti-hypertensiivisinä aineina. Tämän keksinnön terapeuttisia aineita voidaan antaa yksinään tai yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantimien kanssa, joiden osuuden määräävät yhdisteen liukoisuus ja kemiallinen luonne, valittu antotie sekä normaalit farmaseuttinen käytäntö. Niitä voidaan antaa esimerkiksi suun kautta tablettien tai kapselien muodossa, jotka sisältävät apuaineita, kuten tärkkelystä, maitosokeria, tietyn-tyyppisiä savia jne. Niitä voidaan antaa suun kautta liuosten muodossa, jotka voivat sisältää väri- ja mausteaineita tai ne voidaan antaa ruiskeena ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, ts. lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti. Parenteraalista antamista varten niitä voidaan käyttää steriilin liuoksen muodossa, joka sisältää muita liuennaita aineita, esi-

merkiksi riittävästi suolaliuosta tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotooniseksi.

Lääkäri määrää näiden terapeuttisten aineiden annoksen, joka on sopivin, ja se vaihtelee antomuodon ja valitun nimenomaisen yhdisteen mukaan ja lisäksi se vaihtelee nimenomaisen hoidettavan potilaan mukaan. Yleensä hän haluaa aloittaa hoidon pienillä annoksilla, jotka ovat oleellisesti pienempiä kuin yhdisteen optimiannos ja lisää annosta pienin lisäyksin kunnes optimivaikutus vallitsevissa olosuhteissa on saavutettu. Yleisesti havaitaan, ettäkun yhdiste annetaan suun kautta, tarvitaan suurempia määriä vaikuttavaa ainetta antamaan sama vaikutus kuin pienempi määrä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettuna. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia samalla tavalla kuin muut anti-hypertensiiviset aineet ja annostaso on samaa suuruusluokkaa kuin yleensä näillä muilla terapeuttisilla aineilla käytetty. Terapeuttinen annos on yleensä väliltä 10-750 mg päivässä ja suurempi, vaikka se voidaan antaa useana eri annosyksikkönä. Tabletit, jotka sisältävät 10-250 mg vaikuttavaa ainetta ovat erityisen käyttökelpoisia.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lähemmin.

#### Esimerkki 1

Dietyyli-1,4-dihydro-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2,6-dimetyyli-1-(2-morfoliinietyyli)-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

Lietteeseen, jossa on natriumhydridiä (2,6 g 55 mmoolia, 50:50 öljydispersio) kuivassa, tislatussa DMF:ssä (50 ml) typpi-atmosfäärissä, lisättiin liuos, jossa oli dietyyli-1,4-dihydro-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaattia (19,9 g, 50 mmoolia) DMF:ssä (125 ml). Sen jälkeen kun veden kupliminen lakkasi, reaktioseosta lämmitettiin vesihauteella 0,5 tuntia ja lisättiin tiputtaen N-(2-

kloorietyyli)-morfoliinin (8,1 g, 60 mmoolia) tolueeni (200 ml)-liuos tiputtaen. Reaktioseosta sekoitettiin 110-115°C:ssa 4 tuntia.

5 Reaktioseos jäähdytettiin, imusuodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Ruskea tahna koottiin palauttaen kuumennettuun heksaaniin ja annettiin kiteytyä. Uudelleenkiteyttämisen heksaanista antoi beige-värisen jähmeän aineen (saalis: 4,3 g).

#### Esimerkki 2

10 Dietyyli-1,4-dihydro-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2,6-dimetyyli-1-(2-morfoliinietyyli)-3,5-pyridiiniidikarboksy-laatti

---

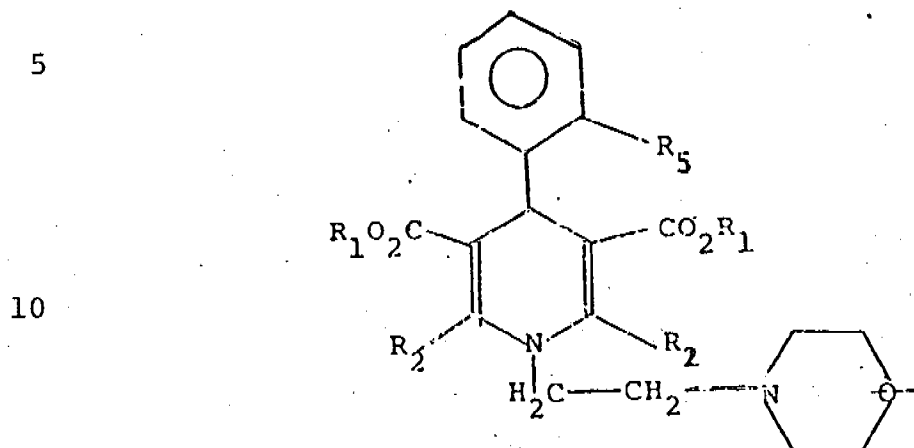
15 100 ml:n pyöreäpohjaiseen reaktioastiaan pantiin 17,5 mmoolia *o*-tri-fluorimetyylibentsaldehydiä (3,0 g) ja 5 ml etyyliasetasetaattia (39 mmoolia). Seosta sekoitettiin ja lisättiin 20 ml etanolia. Sekoituksenalaiseen reaktioseokseen lisättiin 2,86 g N-(2-aminoetyyli)-morfoliinia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yli yön typpiatmosfäärissä.

20 Reaktioseos käsiteltiin valmiiksi seuraavasti: jäähdytetty reaktioseos kaadettiin ylimäärään 1-moolista sitruunahappoliuosta ja uutettiin etyyliasetattiin. Etyyliasetatti-faasi erotettiin, ristipestiin 1 moolisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja lopuksi suolaliuoksella. Etyyliasetattifaasi erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja kirkastettiin ja haihdutettiin öljyksi. Öljy kromatografoitiin piihappogeelisubstraattilla antamaan haluttu tuote.

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I yhdisteen valmistamiseksi,  
t u n n e t t u siitä, että kondensoidaan kaavan II  
5 yhdiste kaavan III yhdisteen kanssa sinänsä tunnetuissa  
olosuhteissa, tai kondensoidaan N-(aminoalkyyli)mor-  
foliini aldehydin,  $\text{ArCHO}$ , ja karbonyyli-yhdisteen  
( $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{R}$  kanssa, joissa Ar, R ja  $\text{R}_2$  tarkoittavat  
samaa kuin edellä, sinänsä tunnetuissa olosuhteissa.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa  
alkyyli-, alkoksi- ja asyyli-ryhmät sisältävät hiiliato-  
meja 6:een asti.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,  
15 t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa  
Ar on monosubstituoitu fenyyli-ryhmä ja Z on  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa  
heteroaryyli on tienyyli, furyyli, tiatsolyyli, pyri-  
20 dyyli tai kinolinyyli.
5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa  
Ar on trifluorimetyylifenyyli.
6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,  
25 t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa  
Ar on trifluorimetyylifenyyli ja Z on  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistettu tuote on di-  
etyyli-1,4-dihydro-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2,6-  
30 dimetyyli-1-(2-morfoliinietyyli)-3,5-pyridiini-dikarbok-  
sylaatti.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistettu tuote on  
patenttivaatimuksen 7 yhdisteen ei-myrkyllinen, farma-  
35 seuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistettu tuote on ve-  
renpainetta alentava yhdiste, jolla on kaava



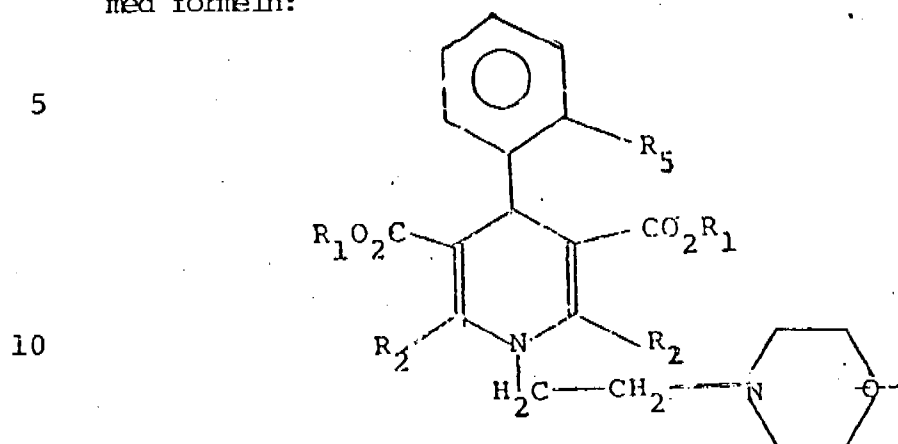
jossa R<sub>5</sub> on H, alkyyli, aryyli, halo, alempi alkoksi,  
15 nitro, amino, alkyylimerkapto, syaani, karboksi,  
karbalkoksi, sulfamyyli, trifluorimetyyli, hydroksi,  
asyylioksi, metaanisulfonyyli, alkyylimino tai asyyli-  
amino; ja kumpikin R<sub>1</sub>:stä ja R<sub>2</sub>:sta on alkyyli; jolloin  
alkyyli-, alkoksi- ja asyyliryhmät sisältävät hiiliato-  
20 meja 10:een asti ja sen ei-myrkyllisiä, farmaseuttises-  
ti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetussa tuotteessa R<sub>1</sub>  
on etyyli ja R<sub>2</sub> on metyyli, R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> ovat vety ja R<sub>5</sub>  
25 on trifluorimetyyli.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I, k ä n n e t e c k n a t därav, att man  
 5 under i och för sig kända betingelser kondenseras en förening med formeln II med en förening med formeln III, eller av att man under i och för sig kända betingelser kondenserar en N-(aminoalkyl)morfolin med en aldehyd  $\text{ArCHO}$  och en karbonylförening  $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ , där Ar, R och  $\text{R}_2$  har  
 10 ovan angivna betydelser.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda produkten alkyl-, alkoxi- och acylgrupperna innehåller upp till 6 kolatomer.
- 15 3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda produkten Ar är en monosubstituerad fenylgrupp och Z är  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda produkten heteroarylen är tienyl, furyl, tiazolyl, pyridyl eller kinolinyl.  
 20
5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda produkten Ar är trifluormetylfenyl.
6. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t  
 25 därav, att Ar är trifluormetylfenyl och Z är  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .
7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda produkten är dietyl-1,4-dihydro-4-(2-trifluormetylfenyl)-2,6-dimetyl-  
 30 1-(2-morfolinoetyl)-3,5-pyridindikarboxylat.
8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda produkten är ett ogiftigt, farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt av föreningen enligt patentkravet 7.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda produkten är en antihypertensiv förening med formeln:



15 där R<sub>5</sub> är H, alkyl, aryl, halogen, lägre alkoxi, nitro, amino, alkylmerkapt, cyano, karboxi, karbalkoxi, sulfamyl, trifluormetyl, hydroxi, acyloxi, metansulfonyl, alkylamino eller acylamino; och var och en av R<sub>1</sub> och R<sub>2</sub> representerar en alkylgrupp; varvid alkyl-, alkoxi- och acylgrupperna innehåller upp till 10 kolatomer och ogiftliga farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav.

20 10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sub>1</sub> är etyl och R<sub>2</sub> metyl, var och en av R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub> representerar en väteatom, och R<sub>5</sub> är trifluormetyl.