

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 941913 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **941913**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/04
C07D401/14
C07D405/14
C07D409/14
C07D417/14
C07D491/048**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.10.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

27.04.1993 DE 4313697

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Stoltefuss, Jürgen, Germany, SAKSA, (DE)
2 •Goldmann, Siegfried, Wuppertal, SAKSA, (DE)
3 •Straub, Alexander, Germany, SAKSA, (DE)
4 •Bechem, Martin, Germany, SAKSA, (DE)
5 •Gross, Rainer, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)
6 •Hebisch, Siegbert, Germany, SAKSA, (DE)
7 •Hütter, Joachim, Germany, SAKSA, (DE)
8 •Rounding, Howard-Paul, Germany, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kinolyylidihydropyridiiniestereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineissa

Kinolyldihydropyridinestrar, förfaranden för framställning av dessa samt användning av dessa i läkemedel

Kinolyylidihydropyridiiniestereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineissa

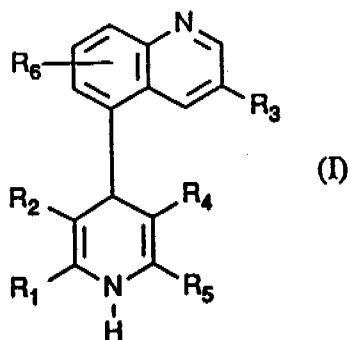
Tämä keksintö koskee uusia 4-kinolyylidihydropyridiiniestereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti aineina sydänverenkierrosairauksien hoitamiseksi.

On jo tunnettua, että 1,4-dihydropyridiineillä on verisuonia laajentavia vaikutuksia ja että niitä voidaan käyttää sepelvaltimolääkkeinä ja korkean verenpaineen vastaisina lääkkeinä. Lisäksi on tunnettua että 1,4-dihydropyridiineillä on estävä vaikutus sileiden lihasten ja sydänlihasten supistusvoimaan ja että niitä voidaan käyttää sepelvaltimo- ja verisuonilääkeaineina. US-patenttijulkaisusta 5 100 900 tunnetaan jo 4-kinolyylidihydropyridiinejä, joilla on positiivinen inotrooppinen vaikutus.

Tunnetun tekniikan perusteella ei ollut odotettavissa että keksinön mukaisilla yhdisteillä olisi supistusvoimaa lisäävä, sydänlihakseen positiivisesti inotrooppisesti vaikuttava vaikutus, jolla on pitkälle menevä verisuonineutraali vaikutus.

Tämä keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisia 4-kinolyylidihydropyridiiniestereitä,

25



30

jossa

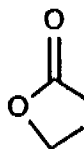
R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyylia, jossa on jopa 8 hiiliatomia,

35

R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

5



jossa

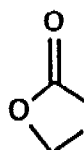
R^6 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on kulloinkin jopa 8 hiiliatomia,

R^3 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaisista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyyllitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai karboksi, tai tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyylia, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

25



tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-A-R^8$ tai $-CO-NR^9R^{10}$, jossa

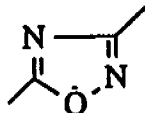
A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$, tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 12 hiiliatomia

35

ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, ryhmä, jonka kaava on

5



10 tai arylideeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jolloin arylideeni mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai hiilivetytähde on mahdollisesti substituoitu tai korvattu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu 15 fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai hiilivetytähteen katkaisee mahdollisesti ryhmä, jonka kaava on $S(O)_a$ tai $-NR^{11}$, a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja R^{11} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituitu halogeenilla, 20 nitrolla, fenyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä tai alkoksilla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 25 6 hiiliatomia, tai sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, jolloin sekä alkyyli että sykloalkyyli mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jolloin hiilivetytähteessä siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on yksi tai kaksi samanlaista tai 30 erilaista substituenttia ryhmästä sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, ja ryhmä, jonka kaava on $-CONR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, ONO_2 , $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, tai $-NR^{24}COOR^{25}$, jossa

- R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä,
- b tarkoittaa lukua 1, 2, 3, 4 tai 5,
- 5 d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3, 4 tai 5,
- c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
- R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyl, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia,
- 10 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyttämättömää hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä hydroksi, halogeeni, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, ja aryyli ja
- 15 aryylioksi, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyl, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia,
- 20 tai
- 25 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyl, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia,
- 30 tai
- R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5- - 7-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, ja joka
- 35 mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarau-

tuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu fenyyllillä, tai joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu halogeenilla, tai

5 siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivetytähde substituoitu 3- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä tai heterosyklyylioksi-
renkaalla, jossa voi olla jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O tai kaavan -CO tai -SO₂ mukaisia ryhmiä,

10 jolloin heterosyklissä puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, hydroksi ja aryyli ja aryyli-sulfonyyli, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro,

15 amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai

heterosyklissä on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyyli, alkoksi ja al-

20 kenyyli, joissa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia -NR²⁶R²⁷, jossa

R²⁶ ja R²⁷ tarkoittavat samaa kuin R²² ja R²³ edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, ja

25 kaikki alkyyli- ja alkenyyli-tähteet on puolestaan mahdollisesti substituoitu fenyyllillä tai fenoksilla, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alk-

30 oksi ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,

R⁹ ja R¹⁰ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytetyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa

35 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu halo-

geenilla, hydroksilla, syaanilla tai aryyllillä, aryyliok-
 silla tai aryyylitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiili-
 atomia, tai 5- - 7-jäsenisellä, tyydytetyllä tai tyydyt-
 tämättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia
 5 ryhmästä S, N ja O, jolloin heterosyklit puolestaan voivat
 olla substituoidut halogeenilla, syaanilla tai suoraket-
 juisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyy-
 litiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyylillä, halo-
 geenialkoksilla tai halogeenialkyyylitiolla, joissa kul-
 10 loinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai
 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenistä,
 tyydytettyä tai tyydyttämätöntä heterosykliä, jossa on
 jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jossa mahdollises-
 ti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryh-
 15 mästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut
 alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogee-
 nialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyylitio, joissa
 kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai
 R⁹ ja R¹⁰ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 3- - 8-jä-
 20 senisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin,
 jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka
 kaava on S(O)_e, -CO- tai -NR²⁸, jossa
 e tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,
 R²⁸ tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliato-
 25 mia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai eri-
 laista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suora-
 ketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio,
 alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja
 halogeenialkyyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiili-
 30 atomia, tai
 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytäh-
 dettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti
 on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä,
 jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenisellä tyydy-
 35 tetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on 3

heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, halogeenilla, aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, 5- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja niiden suoloja.

Fysiologisesti vaarattomia suoloja ovat keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Edullisia ovat suolat epäorgaanisten happojen kuten esimerkiksi kloorivetyhapon, bromivetyhapon, fosforihapon tai rikkihapon kanssa, tai suolat orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen kuten esimerkiksi etikkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon, omenahapon, sitruunahapon, viinihapon, maitohapon, bentsoehapon, tai metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, fenyylisulfonihapon, tolueenisulfonihapon tai naftaliinidisulfonihapon kanssa.

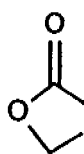
Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, jotka joko ovat kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai eivät ole kuten kuva ja peilikuva (diastereoisomeerit). Keksintö koskee sekä antipodeja että raseemisia muotoja ja diastereomeeriseoksia. Rasemaattiseokset kuten diastereomeerit voidaan tunnetuilla menetelmillä jakaa stereoisomeerisesti yhtenäisiksi

aineosiksi [vrt. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



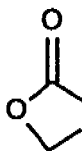
R^6 tarkoittaa vetyä, fluoria tai klooria

R^3 tarkoittaa fenyyliä, jossa on mahdollisesti jopa 2 substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, nitro, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai bromilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyyliä, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



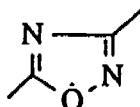
tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-A-R^8$, tai $-CO-NR^9R^{10}$, jossa

A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$, tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, fenylideeni tai ryhmä, jonka kaava on

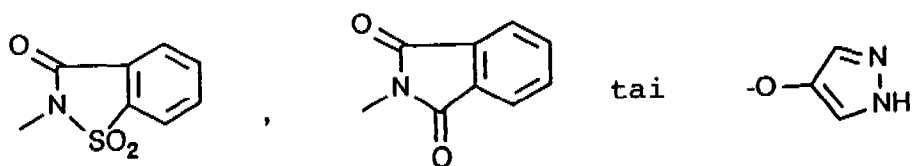
10



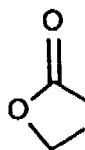
$S(O)_a$, tai $-NR^{11}$, jossa a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja R^{11} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituitu halogeenilla, metyyllillä, metoksilla tai nitrolla, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 5 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on substituoitu syklopropyyllillä, syklobutyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä tai ryhmällä, jonka kaava on $-CONR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, ONO_2 , $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ tai $-NR^{24}COOR^{25}$, jossa R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä, b tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4, d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3 tai 4, c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat fenyyliä, jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai

- erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, nitro, hydroksi, karboksi ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,
- 5 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä syklistä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori,
- 10 kloori, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fenyyli ja fenoksi, jotka puolestaan voivat olla substituoidut fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä,
- 15 joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, tai
- 20 R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa morfoliini-, piperidiini- tai piperatsiinirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenyyylillä tai bentsyyylillä, tai
- 25 siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, on hiilivetytähde substituoitu pyridyyllillä, tetrahydropyranyylillä, pyratsolilla, furyyllillä, kromanyyllillä, piperatsinyyllillä, piperidinyyllillä, tetrahydroisokinolidinyyllillä tai tähteellä, jonka kaava on

30



- jolloin heterosyklit puolestaan voivat olla substituoidut fluorilla, kloorilla, suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä tai alkoksilla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, tai fenyyllillä, bentsyyllillä tai fenyyლისulfonyyllillä, jotka puolestaan voivat olla substituoidut fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia,
- 5 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai fenyyllillä, tai fenyyliä, joka
- 10 mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, trifluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, tai
- 15 R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5- - 6-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $-NR^{28}$,
jossa
- 20 R^{28} tarkoittaa vetyä, fenyyliä tai syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,
ja niiden suolat.
- Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat metyyliä tai etyyliä,
- 30 R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania,
tai
- R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka
- 35 kaava on



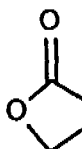
5

R^6 tarkoittaa vetyä,

R^3 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, syaanilla, hydroksilla, trifluorimetyylillä, metyyllillä, etyyllillä, metoksilla tai etoksilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyyliä, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



20

tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, jossa

A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-\text{NR}^{11}$, tai

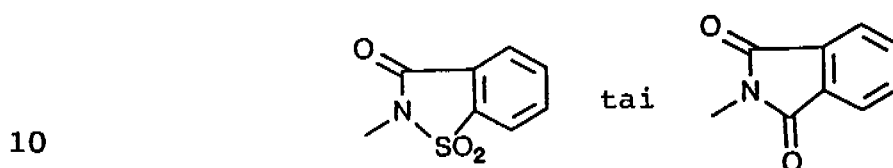
suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, fenylideeni tai ryhmä, jonka kaava on $\text{S}(\text{O})_n$, tai $-\text{NR}^{11}$, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, jossa

a tarkoittaa lukua 0 tai 2, ja

35

- R^{11} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa
- 5 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on substituoitu syklopropyyllillä, syklobutyylillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä tai ryhmällä,
- 10 jonka kaava on $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, ONO_2 , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ tai $-\text{NR}^{24}\text{COOR}^{25}$, jossa R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja
- 15 ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä, b tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4, d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3 tai 4, c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
- 20 R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai
- 25 tyydyttämätöntä tai syklistä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituitu fluorilla, kloorilla, syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, fenyyllillä tai fenoksilla, jotka puolestaan voivat olla substituoitua fluorilla, kloorilla, hydroksilla tai metyyllillä tai metoksilla, tai
- 30 fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa piperidiini- tai piperatsiininirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu bentsyyllillä, tai
- 35

siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivety-
tähde substituoitu pyridyyllillä, tetrahydropyranyyllillä,
pyratsolilla, furyyllillä, kromanyyllillä, piperatsinyyllil-
lä, piperidinyyllillä, isokinolidinyynillä tai tähteellä,
5 jonka kaava on



R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
vetyä, suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytet-
15 tyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa
6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti voi olla substitu-
oitu fenyyllillä, tai fenyyliä tai pyridyyliä
ja niiden suolat.

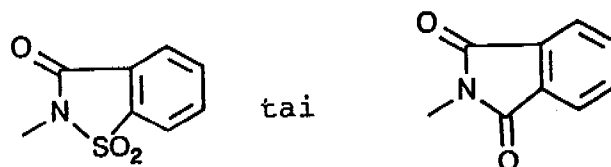
Aivan erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I)
20 mukaiset yhdisteet, jossa R^1 ja R^5 tarkoittavat metyyliä,
 R^2 tarkoittaa syaania tai nitroa, tai
 R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka
kaava on



R^6 tarkoittaa vetyä,
30 R^3 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on subs-
tituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, metyyllillä tai
metoksilla,
 R^4 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on $-CO-A-R^8$ tai
 $-CO-NR^9R^{10}$, jossa
35 A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$, tai
 suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai
 5 tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai rikkiatomi tai ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$, jossa
 R^{11} tarkoittaa metyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä, ja
 jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa
 10 happea, aina on substituoitu pyridyylillä, syklopropyyllillä, syklobutyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä tai ryhmällä, jonka kaava on $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2R^{17}$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}COOR^{25}$,

15



20

jossa
 R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai
 25 suoraketjuista tai haarautunutta alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substitutoitu fenyyllillä,
 b tarkoittaa lukua 1 tai 2,
 30 R^{20} tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu metyyllillä tai metoksilla,
 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytähdettä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituitu syklopropyyllillä, syklopentyy-
 35

lillä, sykloheksyyllillä, fenyyllillä tai fenoksilla, jotka puolestaan voivat olla substituoidut hydroksilla, metyyllillä tai metoksilla,

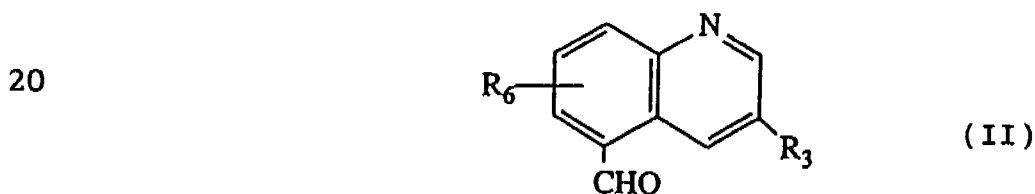
tai

5 R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa piperidiinirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu bentsyyllillä,

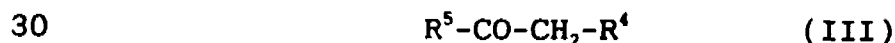
R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syklopropyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja niiden suolat.

Keksinnön mukaisten yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukselle on tunnusomaista, että

15 siinä tapauksessa, että R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä mutta eivät muodosta yhdessä laktonirenkasta, [A] yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet



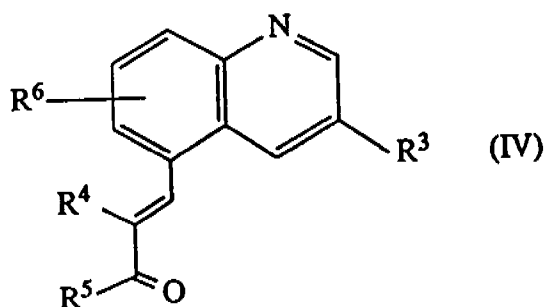
25 jossa R^3 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ensin saate-taan reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisten asyylijohdannaisten kanssa



jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin mahdollisesti eristetään vastaavat yleisen kaavan (IV) mukaiset ylideniyhdisteet

35

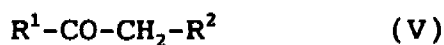
5



10

jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen ne joko saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V) mukaisten yhdisteiden kanssa,

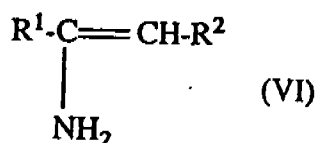
15



20

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ammoniakin tai ammoniumsuolojen läsnäollessa, tai suoraan yleisen kaavan (VI) mukaisten aminojohdannaisten kanssa

25

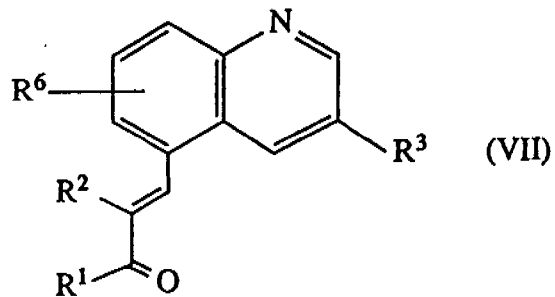


30

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollisesti inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

35

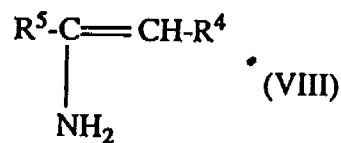
[B] yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit saatetaan ensin reagoimaan yleisen kaavan (V) mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin mahdollisesti eristetään vastaavat yleisen kaavan (VII) mukaiset ylideniyhdisteet



10

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja seuraavassa vaiheessa ne saatetaan reagoimaan edellä mainittujen yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa inerteissä liuottimissa, ammoniakkin tai ammoniumsuolojen läsnäollessa, tai suoraan yleisen kaavan (VIII) mukaisten enaminoihappojohdannaisien kanssa

20

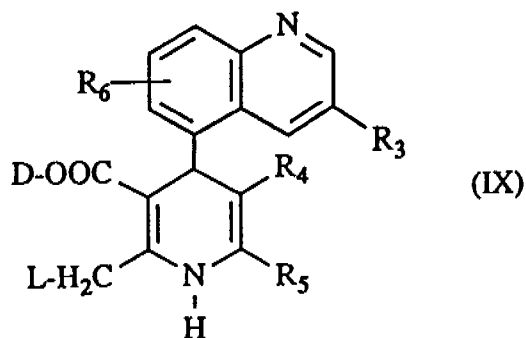


jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai siinä tapauksessa että R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan,

25

[C] ensin valmistetaan kohdissa [A] ja [B] esitettyjen menetelmien mukaan yleisen kaavan (IX) mukaiset yhdisteet

30



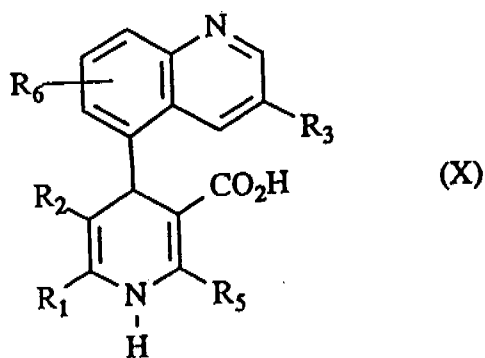
35

jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 D tarkoittaa C_{1-6} -alkyyliähdettä, ja
 L tarkoittaa lähtevää ryhmää kuten klooria tai asetoksia,
 ja

5 tämän jälkeen suoritetaan tunnetuin menetelmin happo- tai
 emäskatalysoitu syklistointi, tai

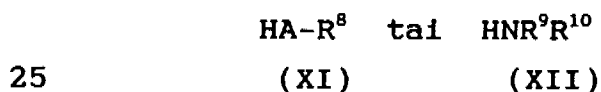
[D] siinä tapauksessa että R^4 tarkoittaa tähdettä,
 jonka kaava on $-CO-A-R^8$ (A = happi) tai $-CO-NR^9R^{10}$,
 saatetaan ensin yleisen kaavan (X) mukaiset yhdisteet

10



15

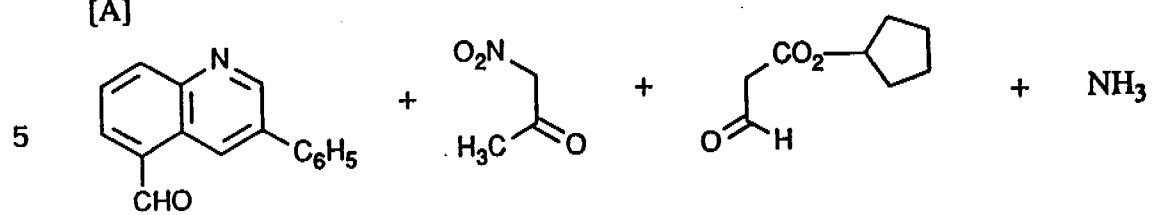
jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 20 reagoimaan, mahdollisesti reaktiivisen happojohdannaisen
 kautta, yleisten kaavojen (XI) tai (XII) mukaisten alkoholi-
 lien tai amiinien kanssa



jossa A , R^8 , R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin edellä,
 jolloin käytettäessä kiraalisia karboksyylihappoja saadaan
 vastaavat kiraaliset esterit tai amidit.

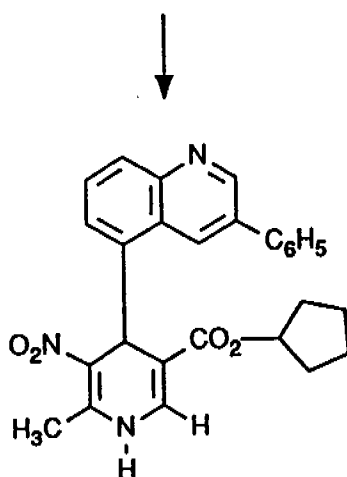
30 Keksinnön mukaista menetelmää voidaan valaista seu-
 raavalla reaktiokaaviolla:

[A]



10

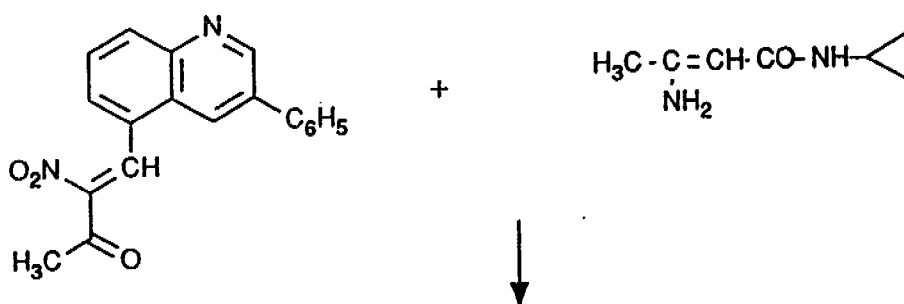
15



20

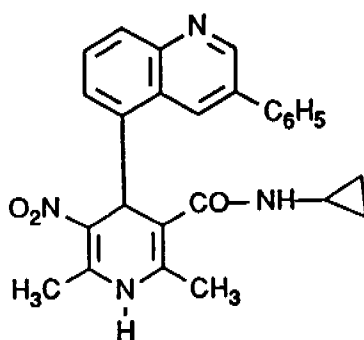
[B]

25



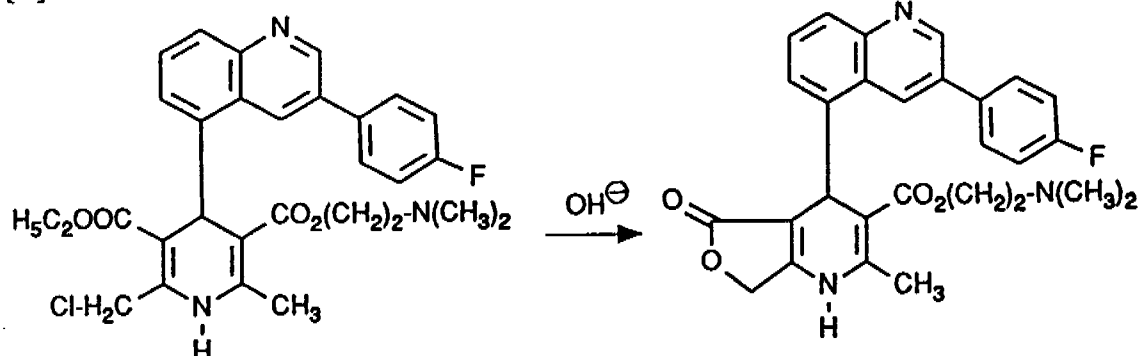
30

35



[C]

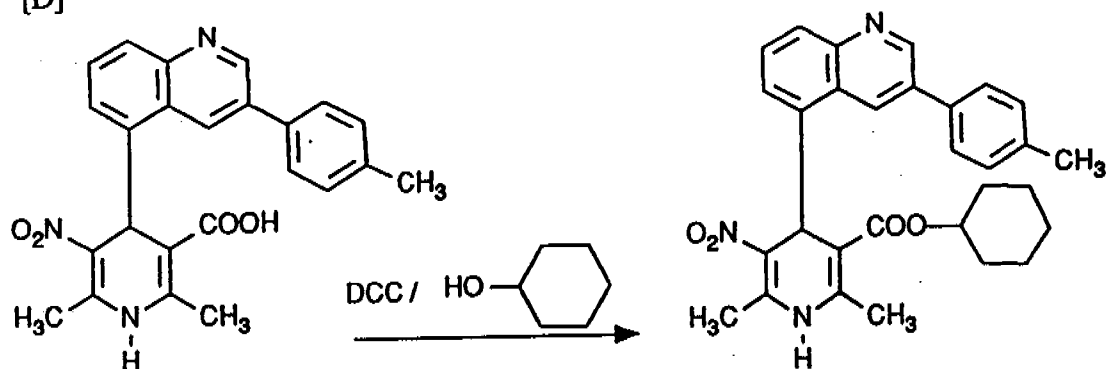
5



10

[D]

15



20

25 Liuottimiksi menetelmille [A], [B] ja [C] soveltuvat kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesi alkoholit kuten metanoli, etanoli tahi isopropanoli, eetterit kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai glykolimono- tai dimetyylieetteri, etikka-

30 happo, pyridiini, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili tai heksametyylifosforihappotriamidi tai tolueni.

Liuottimiksi menetelmälle [D] soveltuvat edellä mainitut liuottimet poikkeuksena alkoholit.

Reaktiolämpötilat voivat menetelmien [A], [B], [C] ja [D] yhteydessä vaihdella laajalla välillä. Yleensä

työskennellään välillä +10 - +200 °C, edullisesti välillä +20 - +150 °C.

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös korotetussa tai alennetussa paineessa (esim. 0,5 - 3 baarin (50 - 300 kPa) paineessa). Yleensä työskennellään normaalipaineessa.

Keksinnön mukaista reaktiota suoritettaessa on reaktioon osallistuvien aineiden suhde mielivaltainen. Yleensä käytetään kuitenkin reaktanttien molaarisia määriä.

Karboksyylihapon aktivoimiseksi sopivat tavanomaiset reagenssit kuten epäorganiset halogenidit, esim. tiosyylikloridi, fosforitrikloridi tai fosforipentakloridi, tai karbonyylidi-imidatsoli, karbodi-imidit kuten sykloheksyylikarbodi-imidi, 1-sykloheksyyli-3-[2-(N-metyylimorfolino)etyyli]karbodi-imidi-p-tolueenisulfonaatti tai N-hydroksiftalimidi tai N-hydroksibentsotriatsoli.

Enantiomeerisesti puhtaita muotoja saadan siten, että esim. yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden diastereomeeriseoksia, joissa R⁴ tarkoittaa optista esteritähdettä, jaetaan tavanomaisin menetelmin, ja sitten valmistetaan enantiomeerisesti puhtaat karboksyylihapot ja sitten esim. esteröimällä vastaavien alkoholien kanssa muutetaan nämä enantiomeerisesti puhtaiksi dihydropyridiinikarboksyylihappoestereiksi.

Sopivina kiraalisina esteritähteinä ovat kaikki enantiomeeripuhtaiden alkoholien esterit kuten esimerkiksi 2-butanoli, 1-fenyylietanoli, maitohappo, maitohappoesteri, mantelihappo, mantelihappoesteri, 2-aminoalkoholit, sokerijohdannaiset, hydroksiaminohappojohdannaiset ja vielä enemmän monet muut enantiomeeripuhtaat alkoholit.

Diastereomeerien erottaminen tapahtuu yleensä joko fraktiokiteyttämällä, pylväskromatografisesti tai Craig-erotuksen avulla. Mikä menetelmä on optimaalisin, on ratkaistava tapauskohtaisesti, usein on myös tarkoituksenmu-

kaista käyttää yksittäisten menetelmien yhdistelmiä. Eri-tyisen edullista on erottaminen kiteyttämällä tai Craig-erotuksen avulla tai molempien menetelmien yhdistelmän avulla.

5 Enantiomeerisesti puhtaiden dihydropyridiinien esteröinti suoritetaan edullisesti eettereissä kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonitriilissä tai tolueenissa.

10 Yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti (US-patenttijulkaisu 5 100 900).

 Myös kaavan (III) mukaiset asyyljohdannaiset, kaavan (IV) ja (VII) mukaiset ylideniyhdisteet, kaavan (VI)
15 ja (VIII) mukaiset enaminojohdannaiset ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri. Ne vaikuttavat sydämen supistumisvoimaan ja sileän lihaksiston toonukseen. Ensisijaisesti niillä on positiivinen ino-
20 trooppinen vaikutus.

 Niitä voidaan sen vuoksi käyttää lääkeaineissa vaikuttamaan patologisesti muuttuneeseen verenpaineeseen, sepelvaltimolääkeaineina ja sydämen vajaatoiminnan hoitamiseen. Sen lisäksi niitä voidaan käyttää sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseen, verensokerin alentamiseen, limakalvojen paisunnan vähentämiseen ja vaikuttamaan suola- ja nestetasapainoon.

30 Sydän- ja verisuonivaikutukset osoitettiin marsun eristetyn perfundoidun sydämen avulla. Tähän käytetään 250 - 350 g:n painoisten marsujen sydämiä. Eläimet tape-
taan iskulla päähän, avataan rintaontelo, ja vapaaksi pre-
paroituun aorttaan liitetään metallikanyyli. Sydän ja
35 keuhkot irrotetaan rintaontelosta ja yhdistetään aorttaka-

nyylin kautta perfuusiokojeeseen jatkuvan perfuusion alaisena. Keuhkot erotetaan keuhkojuurien kohdalta. Perfuusio-
väliaineena on Krebs-Henseleit-liuos (118,5 mmol/l NaCl,
4,75 mmol/l KCl, 1,19 mmol/l KH_2PO_4 , 1,19 mmol/l MgSO_4 ,
5 25 mmol/l NaHCO_3 , 0,013 mmol/l Na_2EDTA), jonka CaCl_2 -pitoi-
suus on 1,2 mmol/l. Energiaa tuottavaksi substraatiksi
lisätään 10 mmol/l glukosia. Ennen perfuusiota liuos suo-
datetaan vapaaksi hiukkasista. Liuokseen johdetaan karbo-
geenia (95 % O_2 , 5 % CO_2) pH-arvon 7,4 säilyttämiseksi.
10 Sydämiä perfundoidaan vakiovirtauksella (10 ml/min)
32 °C:ssa rullapuristinpumpun avulla.

Sydämen toiminnan mittaamiseksi nesteellä täytetty
lateksipallo, joka on nestepylvään välityksellä liitetty
painemittariin, yhdistetään vasemman eteisen läpi vasem-
15 paan kammioon, ja isovolumetriset kontraktiot rekisteröi-
dään pikakirjoittimella. Perfuusiopaine rekisteröidään
painemittarin avulla, joka on ennen sydäntä yhteydessä
perfuusiosysteemin kanssa. Näissä olosuhteissa perfuusio-
paineen aleneminen osoittaa sepelvaltimon laajentumisen,
20 vasemman kammion kontraktioamplitudin kasvaminen tai pie-
neneminen sydämen supistumiskyvyn alenemista tai lisääntym-
istä. Keksinnön mukaiset yhdisteet perfundoidaan sopivina
laimennuksina perfuusiosysteemiin juuri ennen eristettyä
sydäntä.

25 Uudet vaikuttavat aineet voidaan tunnetulla tavalla
muuttaa tavanomaisiksi formulaatioiksi, kuten tableteiksi,
lääkerakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi,
siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi,
käyttämällä inerttejä, myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopi-
30 via kantajia tai liuottimia. Tällöin terapeuttisesti vai-
kuttavaa yhdistettä on kulloinkin oltava läsnä konsentraa-
tiona noin 0,5 - 90 paino-% koko seoksesta, se on määrinä,
jotka riittävät ilmoitetun annosalueen saavuttamiseen.

Seosmuotoja valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla
35 vaikuttavia aineita liuottimilla ja/tai kantajilla, mah-

dollisesti käyttämällä emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. käytettäessä vettä laimennusaineena, apuliuottimina voidaan käyttää mahdollisesti orgaanisia liuottimia.

5 Anto tapahtuu tavalliseen tapaan, edullisesti suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolella, erityisesti kielen alla tai laskimonsisäisesti.

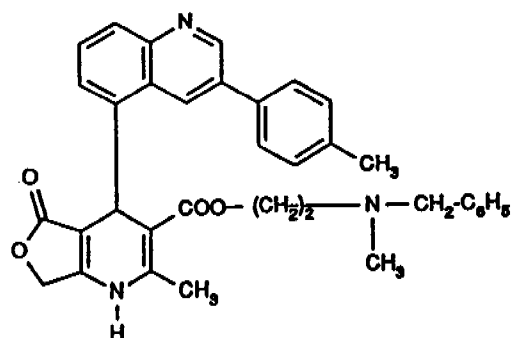
Yleensä on osoittautunut edulliseksi laskimonsisäisen annon yhteydessä antaa sellaisia määriä kuten 0,001 - 10 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg kehon painoa vaikuttavien tulosten saavuttamiseksi, ja suun kautta annostus on noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg kehon painoa.

Kuitenkin voi mahdollisesti olla välttämätöntä poiketa mainituista määristä, riippuen nimenomaan kehon painosta tai antotien lajista, yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen nähden, tämän formulaation lajista jaannon ajankohdasta tai aikavälistä. Siten eräissä tapauksissa voidaan riittävän hyvin tulla toimeen mainittuja vähimmäismääriä pienemmin määrin, kun taas toisissa tapauksissa mainitut ylärajat on ylitettävä. Suurempia määriä annettaessa voi olla suositeltavaa jakaa nämä useampiin yksittäisiin antoihin päivän aikana annettaviksi.

Esimerkki 1

25 2-metyyli-4-[3-(4-metyylifenyyli)kinolin-5-yyli]-5-okso-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridiini-3-karboksylihappo-2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)-etyyliesteri

30

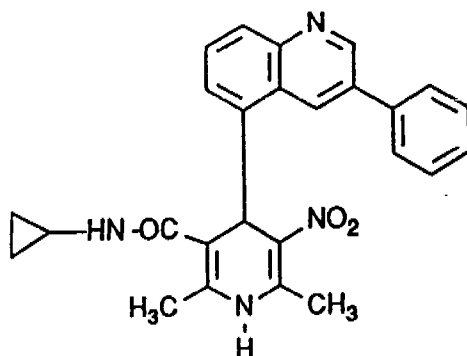


35

Seokseen, jossa oli 2,3 g (5,5 mmol) 2-[3-(4-metyyli-
 lifenyyli)kinolin-5-ylideeni)-4-asetoksi-3-oksovoihappo-
 etyyliesteriä 30 ml:ssa isopropanolia lisättiin 1,24 g
 (5 mmol) 3-aminokrotonihappo-2-(N-bentsyyli-N-metyyliami-
 5 no)etyyliesteriä ja seosta refluksoitiin 24 tuntia. Seos
 jäähdytettiin, haihdutettiin ja puhdistettiin karkeasti
 flashkromatografoimalla, jolloin saatiin 2,3 g esipuhdis-
 tettua öljyä. Tätä öljyä refluksoitiin 30 minuuttia seok-
 sessa, jossa oli 1 g kaliumhydroksidia 40 ml:ssa isopropa-
 10 nolia. Seos jäähdytettiin, se saatettiin neutraaliksi 1 N
 kloorivetyhapolla, haihdutettiin ja liuotettiin etyyliase-
 taatti/vesi-seokseen. Seos erotettiin, etyyliasetaattifaa-
 si pestiin vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin. Saatu raa-
 kaseos puhdistettiin silikageelipylväällä tolueeni/etyyli-
 15 asetaatti-seoksella. Puhtaat fraktiot kerättiin yhteen,
 haihdutettiin ja kiteytettiin metanolista. Saatiin 550 mg
 värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 173 - 175 °C.

Esimerkki 2

2,6-dimetyyli-3-nitro-4-(3-fenyylikinolin-5-yyli)-
 1,4-dihydropyridiini-5-karboksyylihapposyklopropyy-
 20 liamidi



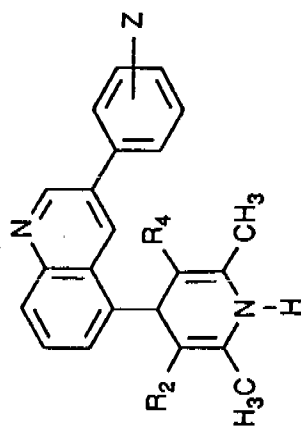
30

Seokseen, jossa oli 2,33 g (10 mmol) 3-fenyylikino-
 liini-5-karbaldehydiä 40 ml:ssa etanolia lisättiin 1,4 g
 (10 mmol) 3-aminokrotonihapposyklopropyyliamidia, 1,8 g
 (17,5 mmol) nitroasetonia ja 0,6 ml (10 mmol) etikkahappoa
 35 ja seosta refluksoitiin neljä tuntia. Seos jäähdytettiin,

5 haihdutettiin ja liuotettiin etyyliasetaattiin. Etyyliase-
taattiliuos pestiin vedellä, natriumvetykarbonaattiliuok-
sella ja taas vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saatu
seos puhdistettiin silikageelipylväällä etyyliasetaatti/-
tolueeni-seoksella. Puhtaat fraktiot yhdistettiin, haihdu-
tettiin ja kiteytettiin etanolista. Saatiin 420 mg keltai-
sia kiteitä, joiden sulamispiste oli 179 - 182 °C.

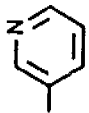
Taulukoissa 1 ja 2 esitetyt yhdisteet valmistettiin
esimerkkien 1 ja 2 mukaisilla menetelmillä.

Taulukko 1

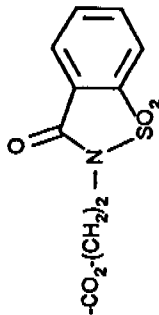


Esim. nro	R_2	R_4	Z	Sp./°C	Enantio- meeri
3	-CN	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	H	138	
4	-CN	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	H	244-249	
5	-CN	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H	217 (hajoa)	
6	-CN		H	118	
7	-CN		H	168	
8	-CN	$-\text{CO}-\text{HN}-\text{cyclopropyl}$	H	202	

Taulukko 1 - jatkoa

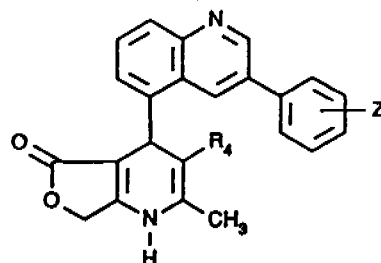
Esim. nro	R ²	R ⁴	Z	Sp. °C	Enantio- meeri
9	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p-F	186	
10	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{N} \end{array}$ 	o-Cl	199	
11	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{J}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	Vaanto	
12	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{J}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	Vaanto	
13	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	o-F	157	
14	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{N} \end{array}$ 	H	159	

Taulukko 1 - jatkoa

Esim. nro	R ²	R ⁴	Z	sp. °C	Enantio- meeri
15	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	Vaahro	(+)
16	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	Vaanto	
17	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	195	
18	-NO ₂	-CO-CH ₃	H	284	
19	-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	220	
20	CN		H	167-168	

Taulukko 2

5



10

Esim. nro

 R^4

Z

Sp. °C

Enantio-
meeri

21

 $-\text{CONH}-\text{CH}_3$

H

22

 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$

H

190

15

23

 $-\text{CO}-\text{HN}-$

H

202-204

24

 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$

H

210-212

20

25

 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

H

239-240

26

 $-\text{CO}_2-$ $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ p- CH_3

160 (hajoa)

25

27

 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_3$
|
 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

H

176

30

28

 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_2-$

H

172

35

29

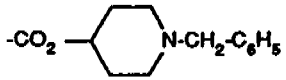
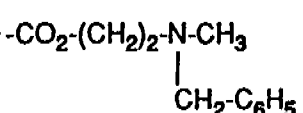
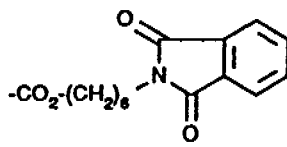
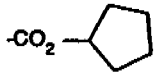
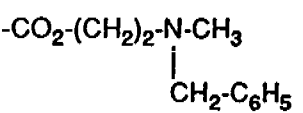
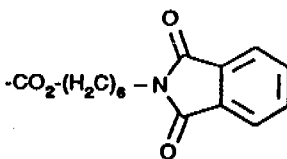
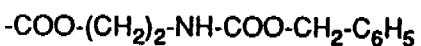
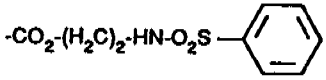
 $-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}-$

H

262

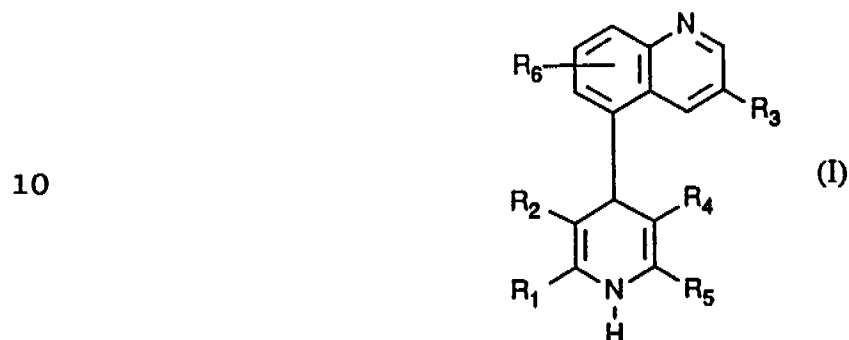
Taulukko 2 - jatkoa

5

Esim. nro	R^4	Z	Sp. °C	Enantio- meeri
30		H	223-230	
10				
31		m-OCH ₃	169-172	
15	32		H	235 (hajoaa)
33		p-F	>280	
20				
34		p-F	169-170	
25	35		m-OCH ₃	Vaahto
36		H	142-144	
30	37		H	214-216

Patenttivaatimukset: 16

1. Yleisen kaavan (I) mukaisia 4-kinolyyylidihydro-
5 pyridiiniestereitä,



15 t u n n e t u t siitä, että

R¹ ja R⁵ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia,

R² tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

20 R¹ ja R² muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



jossa

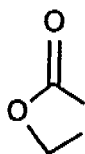
R⁶ tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on kulloinkin jopa 8 hiiliatomia,

30 R³ tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaisista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyyllitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai

alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai karboksi, tai tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

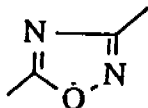
- 5 R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyyliä, tai
 R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

10



tai

- R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, jossa
- 15 A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia, R^8 tarkoittaa sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-\text{NR}^{11}$, tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 12 hiiliatomia
- 20 ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, tähde jonka kaava on



25

- tai arylideeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jolloin arylideeni mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai hiilivetytähde on mahdollisesti substituoitu tai korvattu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai
- 30

hiilivetytähteen katkaisee mahdollisesti ryhmä, jonka kaava on $S(O)_a$ tai $-NR^{11}$,
a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja
 R^{11} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatoma,
5 mia, ja joka mahdollisesti on substituitu halogeenilla, nitrolla, fenyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä tai alkoksilla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatoma, tai
suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa
10 6 hiiliatoma, tai sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatoma, jolloin sekä alkyyli että sykloalkyyli mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatoma, ja
jolloin hiilivetytähtheessä siinä tapauksessa että A tarkoittaa
15 happea, aina on yksi tai kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatoma, ja ryhmä, jonka kaava on $-CONR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, ONO_2 , $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, tai $-NR^{24}COOR^{25}$, jossa
20 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä,
b tarkoittaa lukua 1, 2, 3, 4 tai 5,
d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3, 4 tai 5,
25 c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
 R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatoma, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia
30 ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatoma, R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai
35 tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiili-

- atomia, ja jossa mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä hydroksi, halogeeni, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, ja aryyli ja aryylioksi, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, joissa puolestaan
- 5 voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
- 10 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
- 15 R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5- - 7-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu fenyyylillä, tai joka mahdollisesti on substituoitu fenyyylillä, joka puolestaan voi olla substituoitu halogeenilla, tai
- 20 siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivetytähde substituoitu 3- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä tai heterosyklyylioksi-
renkaalla, jossa voi olla jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O tai kaavan $-CO$ tai $-SO_2$ mukaisia ryhmiä, jolloin heterosyklissä puolestaan voi olla jopa 2 saman-
- 30 laista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, hydroksi ja aryyli ja aryyli-sulfonyyli, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautu-

35

- alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai
- 5 R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 3- - 8-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $S(O)_e$, $-CO-$ tai $-NR^{28}$, jossa
- e tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,
- 10 R^{28} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiili-
- 15 atomia, tai
- syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytähdeä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenisellä tyydy-
- 20 tetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa
- 25 kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, halogeenilla, aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliato-
- 30 mia, 5- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10
- 35 hiiliatomia, ja niiden suoloja.

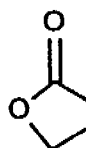
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että

R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on
5 jopa 4 hiiliatomia,

R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

10



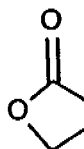
R^6 tarkoittaa vetyä, fluoria tai klooria

R^3 tarkoittaa fenyyliä, jossa on mahdollisesti jopa
15 2 substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, nitro, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substitu-
20 oitu fluorilla, kloorilla tai bromilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyylia, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

25



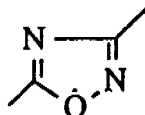
tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-A-R^8$ tai
30 $-CO-NR^9R^{10}$, jossa

A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

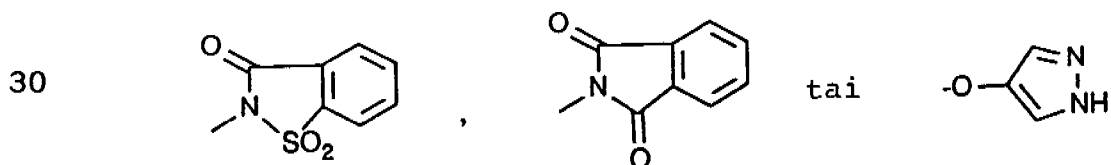
R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$, tai

suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, fenylideeni tai ryhmä, jonka kaava on



- 10 $S(O)_a$, tai $-NR^{11}$, jossa
a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja
 R^{11} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituitu halogeenilla, metyyllillä, metoksilla tai nitrolla, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on
15 jopa 5 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja
jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on substituoitu syklopropyyllillä, syklobutyylillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä tai ryhmällä,
20 jonka kaava on $-CONR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, ONO_2 , $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ tai $-NR^{24}COOR^{25}$, jossa
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja
25 ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä,
b tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4,
d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3 tai 4,
c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
30 R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat fenyyliä, jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, nitro, hydroksi, karboksi ja suoraketjuinen tai haarautu-

nut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,
 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai
 5 tyydyttämätöntä syklistä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fenyyli ja fenoksi, jotka puolestaan voivat olla substituoi-
 10 dut fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla,
 15 kloorilla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, tai R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä tyypiatomin kanssa morfoliini-, piperidiini- tai piperatsiinirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella
 20 alkyyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenyyylillä tai bentsyyylillä, tai siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivetytähde substituoitu pyridyyllillä, tetrahydropyranyylillä, pyratsolilla, furyyllillä, kromanyyllillä, piperatsinyyllillä, piperidinyyllillä, tetrahydroisokinolidinyynillä tai tähteellä, jonka kaava on



jolloin heterosyklit puolestaan voi olla substituoitu
 35 fluorilla, kloorilla, suoraketjuisella tai haarautuneella

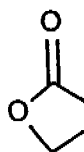
alkyyliillä tai alkoksilla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, tai fenyyliillä, bentsyyliillä tai fenyyliisulfonyyliillä, jotka puolestaan voivat olla substituoidut fluorilla, kloorilla, bromilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyliillä, alkoksilla tai alkoksikarbonyyliillä, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai fenyyliillä, tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyliillä, alkoksilla, alkyyliitiolla, alkoksikarbonyyliillä, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, trifluorimetyyliillä tai trifluorimetoksilla, tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5- - 6-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $-NR^{28}$, jossa R^{28} tarkoittaa vetyä, fenyyliä tai syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja niiden suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että

R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat metyyliä tai etyyliä,

R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



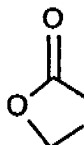
R^6 tarkoittaa vetyä,

R^3 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, syaanilla, hydroksilla, trifluorimetyylillä, metyyllillä, etyyllillä, metoksilla tai etoksilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyyliä, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on

10



tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, jossa

A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-\text{NR}^{11}$, tai

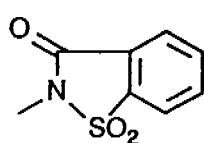
suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, fenylideeni tai ryhmä, jonka kaava on $\text{S}(\text{O})_n$, tai $-\text{NR}^{11}$, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, jossa

a tarkoittaa lukua 0 tai 2, ja

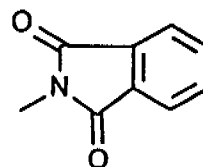
R^{11} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituittu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, ja

jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on substituoitu syklopropyyllillä, syklobutyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä tai ryhmällä, jonka kaava on $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2\text{R}^{17}$,

- SO₂-NR¹⁸R¹⁹, ONO₂, -O-(CH₂)_b-R²⁰, -S(O)_c-(CH₂)_d-R²¹, -NR²²R²³ tai -NR²⁴COOR²⁵, jossa
- R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ ja R²⁵ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R¹¹ edellä ja
- 5 ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä,
- b tarkoittaa lukua 1, 2, 3 tai 4,
- d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3 tai 4,
- c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
- 10 R²⁰ ja R²¹ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyliillä tai metoksilla,
- R²² ja R²³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai
- 15 tyydyttämätöntä tai syklistä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituitu fluorilla, kloorilla, syklopropyyliillä, syklopentyyliillä, sykloheksyyliillä, fenyyliillä tai fenoksilla, jotka puolestaan voivat olla substituoitua fluorilla, kloorilla, hydr-
- 20 oksilla tai metyyliillä tai metoksilla, tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyliillä tai metoksilla, tai
- R²² ja R²³ muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa piperidiini- tai piperatsiinirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu bentsoyylillä, tai
- 25 siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivetytähde substituoitu pyridiylillä, tetrahydropyranyylillä, pyratsolilla, furyylillä, kromanyylillä, piperatsinyylillä, piperidinyylillä, isokinolidinyynillä tai tähteellä,
- 30 jonka kaava on

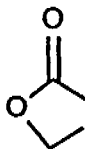


tai



R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti voi olla substituoitu fenyyllillä, tai fenyyliä tai pyridyyliä, ja niiden suoloja.

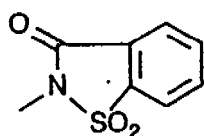
4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että R^1 ja R^5 tarkoittavat metyyliä, R^2 tarkoittaa syaania tai nitroa, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



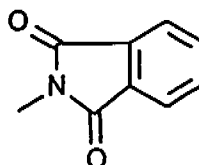
R^6 tarkoittaa vetyä, R^3 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, metyyllillä tai metoksilla, R^4 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, jossa A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia, R^8 tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä, jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-\text{NR}^{11}$, tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai rikkiatomi tai ryhmä, jonka kaava on $-\text{NR}^{11}$, jossa R^{11} tarkoittaa metyyliä, fenyyliä tai bentsyyliä, ja jolloin hiilivetytähde siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on substituoitu pyridyyllillä, syklopropyyllillä, syklobutyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä

tai ryhmällä, jonka kaava on $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2\text{R}^{17}$,
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{24}\text{COOR}^{25}$,

5



tai



jossa

10 R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia
ja tarkoittavat vetyä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on
substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metok-
silla, tai

15 suoraketjuista tai haarautunutta alkyylia, jossa on jopa
4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substitutoitu fe-
nyyllillä,

b tarkoittaa lukua 1 tai 2,

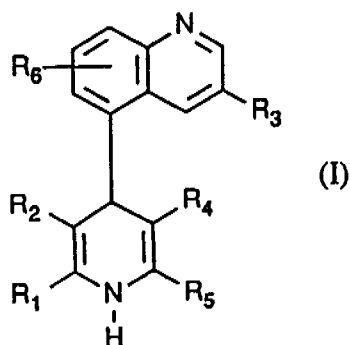
R^{20} tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu
metyyllillä tai metoksilla,

20 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
vetyä, fenyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta hiili-
livetähdettä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mah-
dollisesti on substituitu syklopropyyllillä, syklopentyy-
lillä, sykloheksyyllillä, fenyyllillä tai fenoksilla, jotka
25 puolestaan voivat olla substituoituneet hydroksilla, metyy-
lillä tai metoksilla, tai

R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa piperidiini-
nirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu bentsyyllil-
lä,

30 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
vetyä, syklopropyyliä tai suoraketjuista tai haarautunutta
alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
ja niiden suoloja.

35 5. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdistei-
den ja niiden suolojen valmistamiseksi,

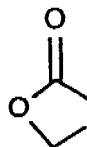


jossa

R^1 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia,

R^2 tarkoittaa nitroa tai syaania, tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



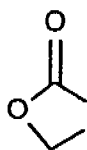
jossa

R^6 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on kulloinkin jopa 8 hiiliatomia,

R^3 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaisista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyyllitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai karboksi, tai tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

R^4 tarkoittaa syaania, nitroa tai formyyliä, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä laktonirenkaan, jonka kaava on



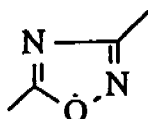
5 tai

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-A-R^8$ tai $-CO-NR^9R^{10}$, jossa

A tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^8 tarkoittaa sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia,
 10 jonka mahdollisesti katkaisee ryhmä, jonka kaava on $-NR^{11}$,
 tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyt-
 tämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 12 hiiliatomia
 ja jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, tähde jonka
 kaava on

15



tai arylideeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jolloin ary-
 20 lideeni mahdollisesti voi olla substituoitu halogeenilla,
 nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla tai suoraket-
 juisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla tai
 alkoksikarbonyylillä, joissa kulloinkin on jopa 8 hiili-
 atomia, tai hiilivetytähde on mahdollisesti substituoitu
 25 tai korvattu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substi-
 tuoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai metoksilla,
 tai

hiilivetytähteen katkaisee mahdollisesti ryhmä, jonka kaa-
 va on $S(O)_x$ tai $-NR^{11}$,

30 a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2, ja

R^{11} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliato-
 mia, ja joka mahdollisesti on substituitu halogeenilla,
 nitrolla, fenyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautu-
 neella alkyylillä tai alkoksilla, joissa kulloinkin on
 35 jopa 4 hiiliatomia, tai

- suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, jolloin sekä alkyyli että sykloalkyyli mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja
- 5 jolloin hiilivetytähteessä siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea, aina on yksi tai kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, ja ryhmä, jonka kaava on $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$,
 10 $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, ONO_2 , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$,
 $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, tai $-\text{NR}^{24}\text{COOR}^{25}$, jossa
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} ja R^{25} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} edellä ja
 ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin tämä,
- 15 b tarkoittaa lukua 1, 2, 3, 4 tai 5,
 d tarkoittaa lukua 0, 1, 2, 3, 4 tai 5,
 c tarkoittaa samaa kuin a edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
- R^{20} ja R^{21} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
- 20 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia,
- 25 R^{22} ja R^{23} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä hydroksi, halogeeni, sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, ja aryyli ja
- 30 aryylioksi, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alk-

- oksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
- aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia
- 5 ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
- 10 R^{22} ja R^{23} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5- - 7-jäsenisen, tyydytetyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu fenyyllillä, tai joka mah-
- 15 dollisesti on substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla substituoitu halogeenilla, tai
- siinä tapauksessa että A tarkoittaa happea on hiilivetytähde substituoitu 3- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosykliillä tai heterosyklyylioksi-
- 20 renkaalla, jossa voi olla jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O tai kaavan $-CO$ tai $-SO_2$ mukaisia ryhmiä, jolloin heterosykliissä puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, hydroksi ja ariyli ja ariylisulfonyyli, jossa on 6 - 10
- 25 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
- 30 heterosykliissä on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä alkyylili, alkoksi ja alkenyyli, joissa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia $-NR^{26}R^{27}$, jossa

R^{26} ja R^{27} tarkoittavat samaa kuin R^{22} ja R^{23} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, ja kaikki alkyyli- ja alkenyyli- ja alkyylitähde on puolestaan mahdollisesti substituoitu fenyyllillä tai fenoksilla, joissa

5 puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, amino, hydroksi, karboksi tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,

10 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydytettyä tai tyydyttämättömää hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, hydroksilla, syaanilla tai aryyllillä, aryylioksilla tai aryyliitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiili-

15 iatomia, tai 5- - 7-jäsenisellä, tyydytetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jolloin heterosyklit puolestaan voivat olla substituoidut halogeenilla, syaanilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla, alkyyliitiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyyllillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyyliitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

20 aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenistä, tyydytettyä tai tyydyttämättömää heterosykliä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyliiti, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyliiti, joissa

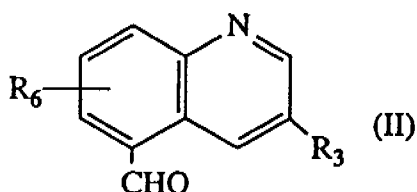
25 kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa 3- - 8-jäsenisen, tyydytetyyn tai tyydyttämättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähtö, jonka

30 kaava on $S(O)_x$, $-CO-$ tai $-NR^{28}$, jossa

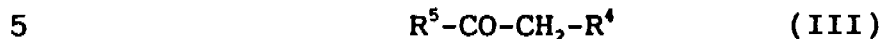
35

e tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,
 R^{2b} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliato-
 mia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai eri-
 laista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suora-
 5 ketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio,
 alkoksikarbonyyli, halogeenialkyylili, halogeenialkoksi ja
 halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiili-
 atomia, tai
 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetytäh-
 10 dettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti
 on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä,
 jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5- - 7-jäsenisellä tyydy-
 tetyllä tai tyydyttämättömällä heterosyklillä, jossa on 3
 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi
 15 olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryh-
 mästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut
 alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogee-
 nialkyylili, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa
 kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti
 20 substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksil-
 la tai alkyylitiolilla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiili-
 atomia, halogeenilla, aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliato-
 mia, 5- - 7-jäsenisellä tyydytetyllä tai tyydyttämättömäl-
 lä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä
 25 S, N ja O, tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyl-
 lillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan
 mahdollisesti on substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10
 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että
 siinä tapauksessa, että R^1 ja R^2 eivät muodosta yh-
 30 dessä laktonirengasta,

[A] yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet

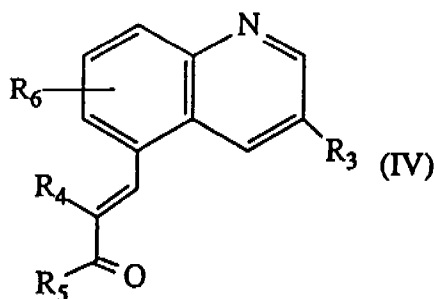


jossa R^3 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ensin saate-
taan reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisten asyylijoh-
dannaisten kanssa

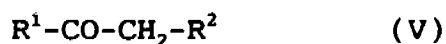


jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin mah-
dollisesti eristetään vastaavat yleisen kaavan (IV) mukai-
set ylideeniyhdisteet

10

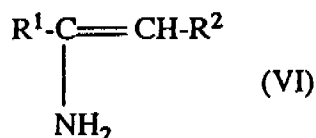


jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
minkä jälkeen ne joko saatetaan reagoimaan yleisen kaavan
20 (V) mukaisten yhdisteiden kanssa,



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ammoniakin
25 tai ammoniumsuolojen läsnäollessa, tai suoraan yleisen
kaavan (VI) mukaisten aminojohdannaisten kanssa

30

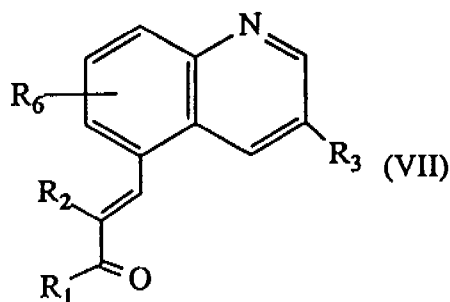


jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollises-
ti inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

35 [B] yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit saate-
taan ensin reagoimaan yleisen kaavan (V) mukaisten yhdis-

teiden kanssa, jolloin mahdollisesti eristetään vastaavat yleisen kaavan (VII) mukaiset ylideeniyhdisteet

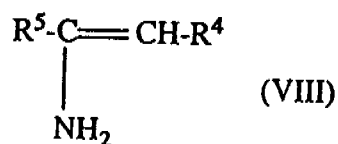
5



10

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja seuraavassa vaiheessa ne saatetaan reagoimaan edellä mainittujen yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa inerteissä liuottimissa, ammoniakkin tai ammoniumsuolojen läsnäollessa, tai suoraan yleisen kaavan (VIII) mukaisten enaminoihapojohdannaisien kanssa

20

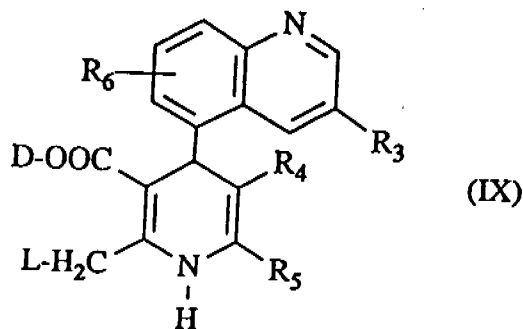


jossa R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai siinä tapauksessa että R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä laktonirenkaan,

25

[C] ensin valmistetaan kohdissa [A] ja [B] esitettyjen menetelmien mukaan yleisen kaavan (IX) mukaiset yhdisteet

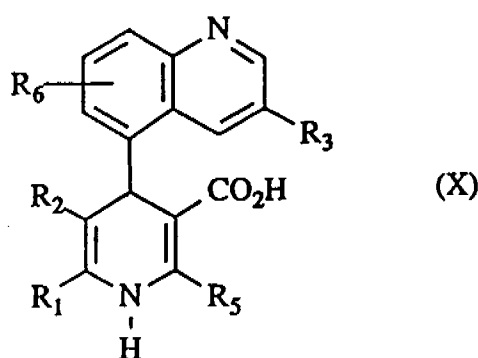
30



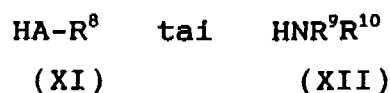
35

jossa R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 D tarkoittaa C_{1-6} -alkyyliähdettä, ja
 L tarkoittaa lähtevää ryhmää kuten klooria tai asetoksia,
 ja tämän jälkeen suoritetaan tunnetuin menetelmin happo-
 tai emäskatalysoitu syklisointi, tai

[D] siinä tapauksessa että R^4 tarkoittaa tähdettä,
 jonka kaava on $-CO-A-R^8$ (A = happi) tai $-CO-NR^9R^{10}$,
 saatetaan ensin yleisen kaavan (X) mukaiset yhdisteet



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 reagoimaan, mahdollisesti reaktiivisen happojohdannaisen
 kautta, yleisten kaavojen (XI) tai (XII) mukaisten alkoholi-
 lien tai amiinien kanssa



jossa A , R^8 , R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin edellä,
 jolloin käytettäessä kiraalisia karboksyylihappoja saadaan
 vastaavat kiraaliset esterit tai amidit.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yleisen kaavan
 (I) yhdisteiden käyttö sydänverenkiertosairauksien hoita-
 miseksi.

7. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se si-
 sältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yleisen
 kaavan (I) mukaista yhdistettä.

8. Menetelmä lääkeaineiden valmistamiseksi,
t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi patenttivaati-
muksen 1 mukainen yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste muu-
tetaan mahdollisesti käyttämällä tavanomaisia apu- ja kan-
5 taja-aineita sopivaan antomuotoon.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yleisen kaavan
(I) mukaisen yhdisteen käyttö lääkeaineissa, joilla on
positiivinen inotrooppinen vaikutus.