

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 854171 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **854171**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.10.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.10.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.04.1986**

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

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

26.10.1984 US 664904

23.08.1985 US 769181

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Trigg, David, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Schwenner, Eckhard, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Kinast, Günther, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Kazda, Stanislav, 42115 Wuppertal, SAKSA, (DE)

5 • Knorr, Andreas, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Garthoff, Bernward, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1,4-dihydropyridiini-hydroksiamiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi samoin kuin niiden käyttö lääkeaineina.

1,4-dihydropyridin-hydroxiaminer, förfarande för deras framställning såväl som deras användning som läkemedel.

1,4-dihydropyridiini-hydroksiamiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi samoin kuin niiden käyttö lääkeaineissa

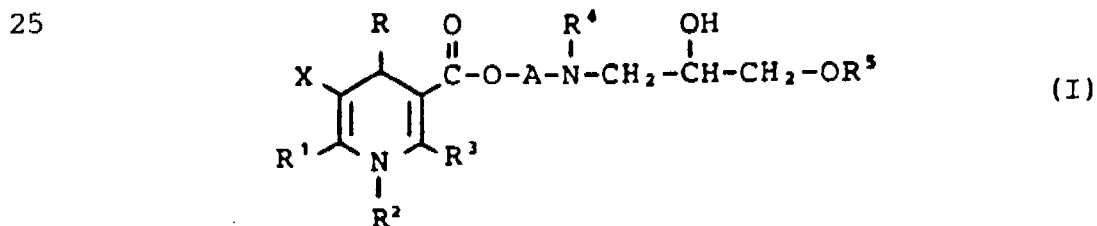
Esillä oleva keksintö koskee uusia 1,4-dihydropyridiini-hydroksiamiineja, menetelmää niiden valmistamiseksi samoin kuin niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenkiertoon vaikuttavissa aineissa.

On jo ennestään tullut tunnetuksi, että 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-fenyyli-pyridiini-3,5-dikarboksylihapon dietyyliesteriä saadaan reagoittamalla 2-bentsylideeni-asetetikkahapon etyyliesteri β -aminokrotonihapon etyyliesterin tai asetetikkahapon etyyliesterin ja ammoniakkin kanssa [(E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 743 (1898))].

Lisäksi on tunnettua, että määrätyillä 1,4-dihydropyridiineillä on kiintoisia farmakologisia ominaisuuksia [F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)].

Samoin on DE-hakemusjulkaisuista 2 847 236 ja 2 218 644 tunnettua, että dihydropyridiiniesteriä voidaan käyttää koronaarisena lääkkeenä ja verenpainetta alentavana aineena.

Esillä oleva keksintö koskee 1,4-dihydropyridiinejä, joissa on substituoidut karboksyylihappofunktiot ja joilla on yleinen kaava I



30

jossa

R tarkoittaa aryyliä tai tienyyliä, furyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyrimidyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsisoksatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä,

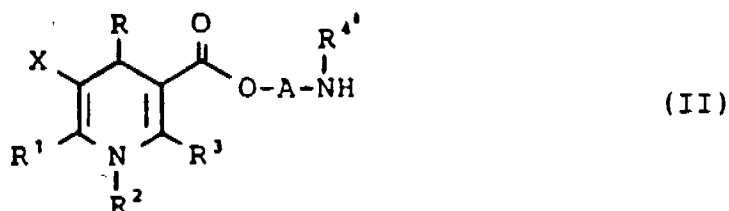
- kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä tai kinoksalyyliä, jolloin aryyli­tähde samoin kuin heterosyklit sisältävät mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, 5 alkoksi, alkyleeni, dioksi­alkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atside ja SO_m -alkyyli ($m = 0 - 3$), R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, 10 aryyliä tai aralkyyliä tai toinen substituenteista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksialkyyliä, asetoksimetyyliä, aminoa tai syanoa, R^2 tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jonka alkyyliketju on mahdollisesti yhden tai 15 kahden happiatomin katkaisema tai tarkoittaa aryyliä tai aralkyyliä, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 20 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu mahdollisesti halogeenilla, syanolla, 20 dialkyyliaminolla, alkyyli­lillä, alkoksilla, trifluorimetyyli­lillä tai nitrolla substituoidulla fenyyli­ryhmällä tai voi olla tällaisen katkaisema ja/tai on mahdollisesti yhden tai useamman happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on kaava $-\text{NR}^6-$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, katkaisema, jolloin 25 R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä, alempaa hiilivetytähdettä, aryyliä tai aralkyyliä, R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta al­kyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai tähdettä, jolla on kaava 30 $\text{CO}-\text{R}^6$, $\text{CO}_2-\text{R}^{6'}$, $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{R}^{6'}$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$,
 OH
- jolloin R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, $\text{R}^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä, R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen 35 tai erilainen kuin tämä,

- R^5 tarkoittaa aryyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyli-
samoin kuin heteroaryylit voivat sisältää mahdollisesti
1-3 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on va-
littu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi,
5 alkyleeni, dioksiaalkyleeni, sykloalkyyli, morfolinyyli,
halogeeni, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atsido, SO_m-R^6 ,
 $-NR^6-SO_m$ ($m = 0 - 2$), NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asyyli, jolla on
kaava $CO-R^6$ ja jolloin alkyyli- ja aryyli-tyyppien
vuorostaan olla yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin
10 tai ryhmitysten, joilla on kaava $-NR^6-$, $-CONR^7-$ tai $-NCO_2-$,
katkaisemat ja/tai voivat olla halogeenilla substituoidut
ja jolloin R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja niil-
lä on edellä mainittu merkitys, ja
X tarkoittaa ryhmää $-COR^9$, jossa R^9 tarkoittaa mahdollises-
15 ti substituotua alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai anilino-
tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmää,
jolloin mahdollisesti alkyyli- ja aryyli-ryhmät muodostavat tyypia-
tomin kanssa 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi vielä yhtenä he-
teroatomina sisältää happi- tai rikkiatomin,
20 tai tarkoittaa ryhmää $-COOR^{10}$, jossa R^{10} tarkoittaa suora-
ketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydyttyynyttä tai
tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jonka ketju on mahdol-
lisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on
mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syanolla, hydrok-
25 silla, asyylioksilla, pyridyylillä tai fenyyliä, fenoksi-,
fenyyli- tai fenyyli-sulfonyyli-ryhmällä, jolloin aryy-
li- ja aryyli-tyyppien vuorostaan olla substituoidut halo-
geenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyy-
lillä, trifluorimetyylillä tai nitrolla,
30 tai on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin
tässä aminoryhmässä on kaksi samanlaista tai erilaista subs-
tuenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat al-
kyyli, alkoksialkyyli, aryyli ja aralkyyli ja jolloin nämä
substituentit muodostavat tyypiatomin kanssa
35 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä he-
teroatomina happi- tai rikkiatomin tai N-alkyyli-ryhmittymän,

samoin kuin mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti vaarattomia happoadditiosuoloja.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava (I), valmistus suoritetaan siten, että

5 dihydropyridiiniamiineja, joilla on yleinen kaava II



10

jossa

R, R¹, R², R³, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, ja

15 R⁴ tarkoittaa vetyä, alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä, reagoitetaan epoksidien kanssa, joilla on yleinen kaava III



20

jossa

R⁵ tarkoittaa samaa kuin edellä on esitetty, mahdollisesti inerttisen orgaanisen liuottimen läsnä ollessa.

Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, jossa kaavassa R⁴ tarkoittaa tähdettä $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OR}^8$, jol-

loin R⁸ on erilainen kuin R⁵, suoritetaan edullisesti vaiheittain reagoittamalla primaarisia dihydropyridiiniamiineja ensiksi epoksidin kanssa, jossa on substituentti R⁵ (IIIa), ja sen jälkeen toisen epoksidin kanssa, jossa on substituentti R⁸ (IIIb).

Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, jossa kaavassa R⁴ tarkoittaa tähteitä CO-R⁶, CO₂R⁶', CO-NR⁶R⁷ tai SO₂R⁶', suoritetaan reagoittamalla yhdisteitä (I), joissa R⁴ = vety, asyloimis- tai sulfonyloimisaineiden, joita ovat esim. R⁶CO₂H, R⁶-COCl, (R⁶'CO)₂O, R⁶O₂CCl,

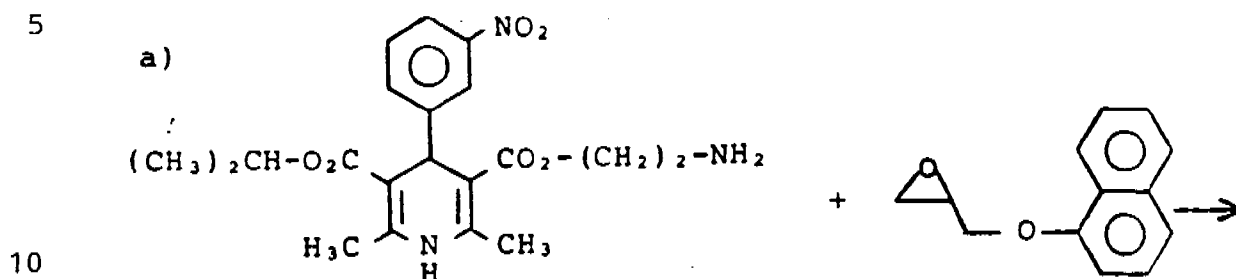
35

$R^6 R^7 N-COCl$, R^6-NCO , $R^6 SO_2 Cl$, kanssa, joissa R^6 , R^6' ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan selventää seuraavissa kaavioissa esitetyissä esimerkeissä.

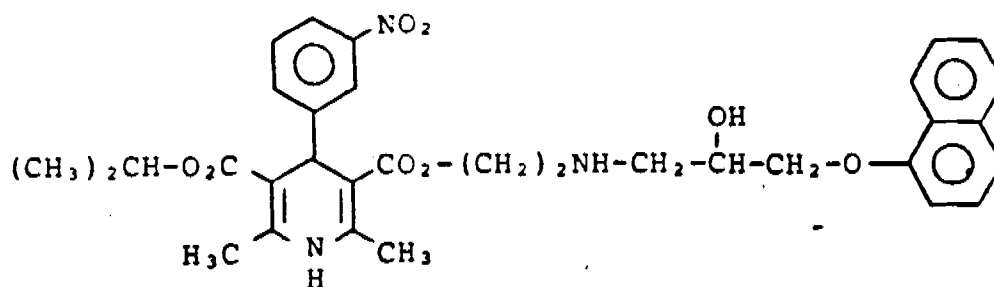
5

a)



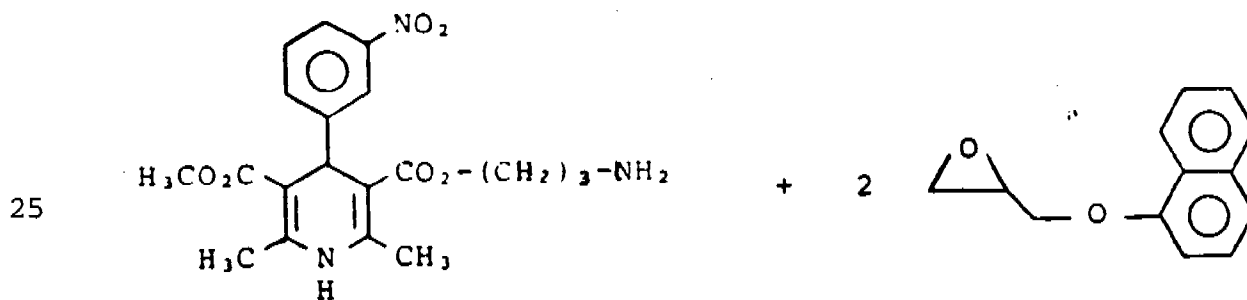
10

15



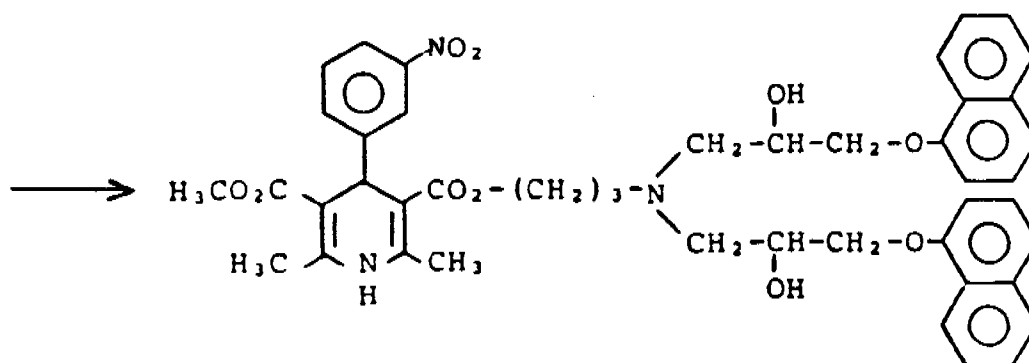
20

b)

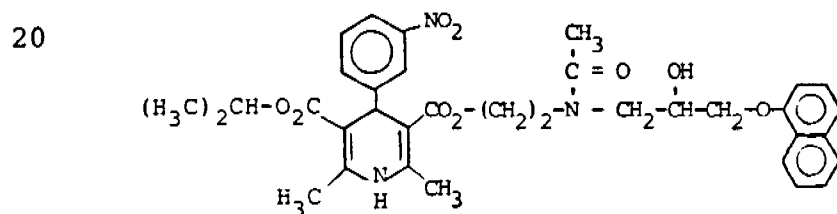
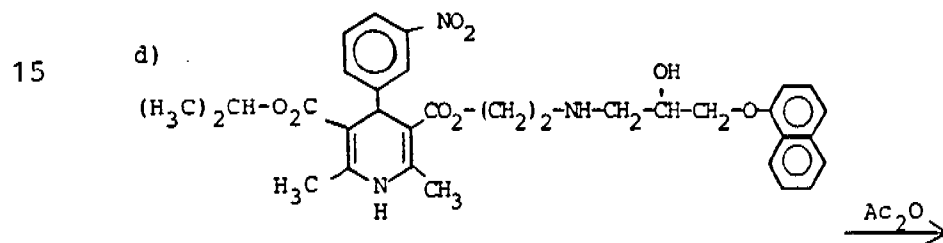
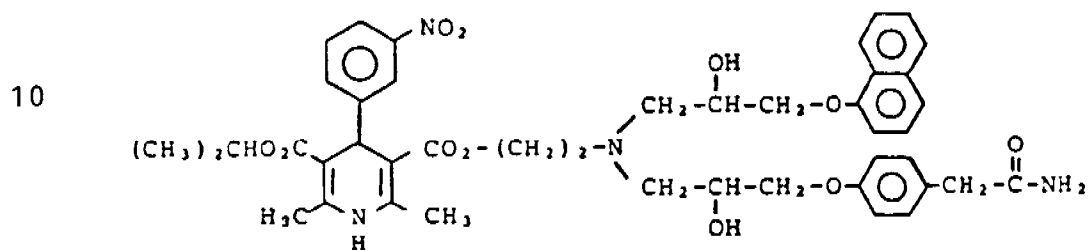
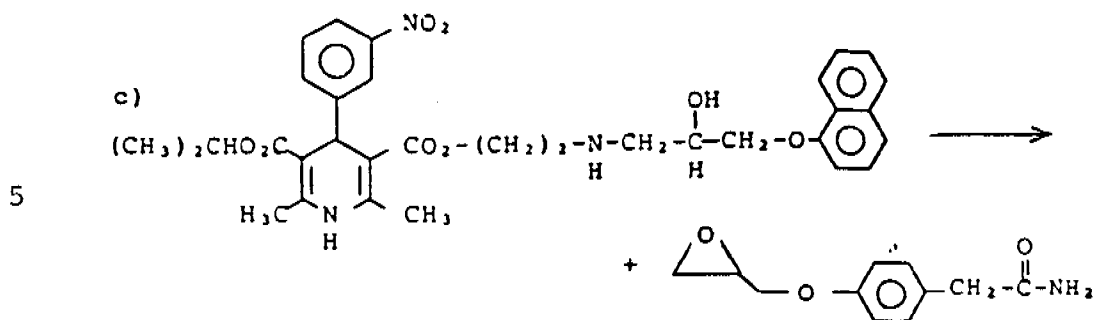


25

30

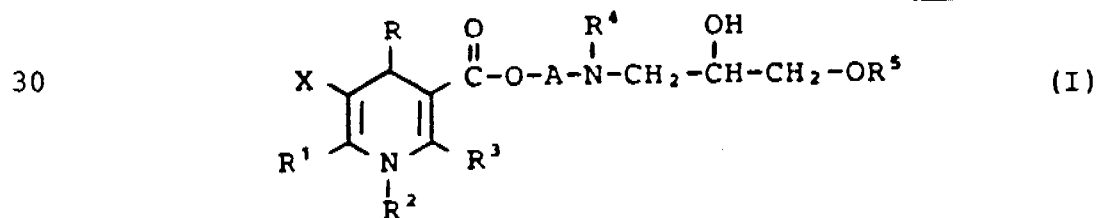


35



25

Erityisen kiinnostavia ovat keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I



jossa

- R tarkoittaa fenyyliä, naftyyliä tai tienyyliä, furyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyrimidyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsisoksatsolyyliä, bentsoksa-
- 5 diatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä tai kinoksalyyliä, jolloin mainitut rengasjärjestelmät voivat olla substituoidut yhdellä tai kahdella samanlaisella tai
- 10 erilaisella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, jossa on enintään kahdeksan hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliato-
- 15 mia, tri-, tetra- ja pentametyyleeni, dioksimetyyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, difluorimetoksi, tetrafluorietoksi, nitro, syano, atsido ja SO_m -alkyyli, jossa m tarkoittaa lukua 0-2 ja alkyyli sisältää edullisesti 1-4 hiiliatomia,
- R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
- 20 kumpikin vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyylitähdettä, jossa on enintään neljä hiiliatomia, fenyyli-
- tähdettä tai bentsyyli-
- tähdettä tai toinen substituentaista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, amino- tai syanoryhmää,
- 25 R^2 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta, mahdollisesti happiatomin katkaisemaa alkyyliä, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, fenyyliä tai bentsyyliä,
- A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 20 hiiliatomia ja joka
- 30 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-
- ryhmällä, joka vuorostaan voi olla substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyli-
- aminolla, alkyylillä, alkoksilla, joissa kussakin on 1-4 C-atomia, trifluorimetyylillä tai nitrolla tai on täl-
- 35 laisen fenyyli-
- ryhmän katkaisema ja/tai on mahdollisesti yh-
- den tai kahden happiatomin, rikki-
- atomin tai ryhmityksen, jolla on kaava $-\text{NR}^6-$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, katkaisema, jolloin

- R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä tai hiilivetytähdettä, jossa on 1-6 hiili-atomia, fenyyliä tai bentsyyliä,
 R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään kuusi C-atomia, fenyyliä, bentsyyliä tai tähdettä, jolla on kaava $CO-R^6$, CO_2R^6 , $CO-NR^6R^7$, SO_2R^6 tai $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-OR^8$,
jolloin R^6 , R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty,
10 $R^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä, R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen tai erilainen kuin tämä,
 R^5 tarkoittaa fenyyliä, naftyyliä tai furyyliä, tienyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä,
15 isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, tiadiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä, bentstiadatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä, kinoksatsolyyliä tai karbatsolyyliä, jolloin mainitut rengas-
20 järjestelmät voivat sisältää 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli (1-8 C-atomia), sykloalkyyli (5-7 C-atomia), morfolinyyli, alkoksi (1-4 C-atomia), alkyleeni (2-4 C-atomia), dioksialkyleeni (1-3 C-atomia), halogeeni, poly-
25 fluorialkoksi (1-4 C-atomia), nitro, syano, atsido, SO_m-R^6 , $-NR^6SO_m$ ($m = 0$ tai 2), NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asyyli, jolla on kaava $CO-R^6$, jolloin alkyyli substituentti voi mahdollisesti olla yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai ryhmityksen, jolla on kaava $-NR^6-$, $-CONR^7-$ tai $-\underset{\substack{| \\ H}}{N}CO_2-$,
30
sema ja/tai voi olla substituoitu halogeenilla ja jolloin R^6 ja R^7 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä on esitetty, X tarkoittaa ryhmää $-COR^9$, jossa R^9 tarkoittaa mahdollisesti halogeenilla, syanolla, alkoksilla tai dialkyyliaminolla,
35 joissa kussakin on 1-4 C-atomia, substituoitua alkyyliä, jossa on 1-7 C-atomia, fenyyliä, naftyyliä, fenyylialkyyliä

tai anilinoa tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyli-
 aminoryhmää, joissa kussakin on 1-4 C-atomia, jolloin mah-
 dollisesti alkyyli-ryhmät muodostavat typpi-atomin kanssa 5-
 tai 7-jäsenisen renkaan, joka voi vielä yhtenä heteroato-
 5 mina sisältää happi- tai rikki-atomia,
 tai tarkoittaa ryhmää $-\text{COOR}^{10}$, jolloin R^{10} tarkoittaa suo-
 raketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai
 tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on enintään 16
 C-atomia ja jonka ketju on mahdollisesti ketjussa happi-
 10 tai rikki-atomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti
 substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, syanolla,
 hydroksilla, pyridyyllillä, asyylioksilla, jossa on enintään
 neljä C-atomia tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tai fe-
 nyyli-sulfonyli-ryhmällä, jotka taas vuorostaan voivat li-
 15 säksi olla substituoidut fluorilla, kloorilla, bromilla,
 syanolla, dialkyyliaminolla (1-4 C-atomia), alkoksilla
 (1-4 C-atomia), alkyyllillä (1-4 C-atomia), trifluorimetyy-
 lillä tai nitrolla,
 tai on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin
 20 tässä aminoryhmässä on kaksi samanlaista tai erilaista
 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat
 alkyyli (1-4 C-atomia), alkoksialkyyli (enintään kahdeksan
 C-atomia), fenyyli, naftyyli ja fenyyli-alkyyli, jonka al-
 kyyli-tähteessä on 1-4 C-atomia ja jolloin nämä substituen-
 25 tit muodostavat mahdollisesti typpi-atomin kanssa 5-7-jäse-
 nisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä heteroatomi-
 na happi- tai typpi-atomin tai N-alkyyli-ryhmittä, jossa
 on 1-4 C-atomia,
 samoin kuin mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti vaa-
 30 rattomia happoadditiosuoloja.

Haptoadditiosuoloina mainittakoon edullisesti suolat
 orgaanisten happojen, kuten esim. maleiinihapon, fumaari-
 hapon tai viinihapon kanssa tai epäorgaanisten happojen,
 kuten esim. halogeenivetyhappojen tai rikkihapon kanssa.

35 Aivan erityisen kiintoisia ovat yhdisteet, joilla
 on yleinen kaava (I), jossa

- R tarkoittaa fenyyliä, tienyyliä, furyyliä, pyridyyliä tai bentsoksadiatsolyyliä, jolloin fenyyliitähde sisältää yksi tai kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat nitro, trifluorimetyyli, fluori, syano ja dioksimetyyleeni,
- 5 R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai toinen substitueista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksimetyyliä, aminoa tai syanoa,
- 10 R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-2 hiiliatomia, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 12 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyliiryhmällä tai on tämän katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti happiatomin tai ryhmityksen, jolla on kaava $-NR^6-$ tai $-CONR^7-$, katkaisema.
- 15 R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyä, alkyyliä, jossa on enintään neljä C-atomia, fenyyliä tai bentsyyliä,
- R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on enintään neljä C-atomia, bentsyyliä tai tähdettä, jolla on kaava $-CO-R^6$, $-CO_2R^{6'}$, $CO-NR^6R^7$, $SO_2R^{6'}$ tai $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-OR^8$,
- 20 jolloin R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, $R^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä, R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen kuin tämä tai erilainen
- R^5 tarkoittaa fenyyliä, naftyyliä tai indolyyliä, jolloin fenyyliitähde on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fluori, kloori, nitro, syano, alkyyli, jossa on 1-2 C-atomia, NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asetyyli, ja
- 30 X tarkoittaa ryhmää $-COOR^{10}$, jolloin R^{10} tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyyliitähdettä, jossa on enintään 12 C-atomia ja jonka ketju on mahdollisesti

happiatomin katkaisema ja/tai joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, pyridyyllillä, fenyyllillä tai aminolla,
 samoin kuin mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti vaarattomia happoadditiosuoloja.

Lähtöaineina käytetyt, yleisen kaavan (II) mukaiset dihydropyridiiniamiinit ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan, jotka tukeutuvat oleellisesti Hantzsch'e'n pyridiinisynteesiin (ks. EP-patenttihakemusta 88-276-A).

Esimerkkeinä mainittakoon:

- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli(2-aminoetyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(3-aminopropyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2-syanoetyyli)-(11-aminoundesyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon neopentyyli(6-aminoheksyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isobutyyli(5-aminopentyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metoksietyyli(5-amino-2,2-dimetyyllibentsyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon etyyli(2-N-metyyliaminoetyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli(3-aminopropyyli)esteri,
- 1-etyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(2-N-bentsyyliaminoetyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(4-aminobutyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli(4-aminobutyyli)esteri,

- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-pyridyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon 2,2,2-trifluorietyyli(5-aminopentyyli)-esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-bentsoksadiatsolyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon metyyli(2-aminoetyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-syanoetyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon (2-hydroksietyyli)-(3-aminopropyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon isopropyyli(-5-aminopentyyli)-esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon neopentyyli(4-aminobutyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyyliifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon etoksietyyli(6-aminoheksyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon allyyli(-2-aminoisopropyyli)esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-metoksifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon metyyli(-4-amino-4-metyyli-butyli)-esteri.

Lähtöaineina käytetyt yleisen kaavan (III) mukaiset epoksidit ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuuden tuntemien menetelmien mukaan [ks. A.F. Growther ja L.H. Gnuth, J. Med. Chem. 11, 1009 (1968)].

Esimerkkeinä mainittakoon:

- 1-fenoksi-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(4-metoksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(3-metoksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(3-metoksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(2-allyylifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(2-allyylioksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(4-karbatsolyylioksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(4-metoksietyylifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
- 1-(4-indolyylioksi)-2,3-epoksi-propaani,

- 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(4-allyyli-3-metoksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(2-syanofenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(5-allyyli-2-etoksifenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 5 1-(4-aminokarbonyylimetyyli-fenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(4-metyylisulfonyyli-N-metyyliamido-fenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(4-metyyli-karbaminoyylietyyli-fenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 1-(2-asetyyli-4-propionamido-fenoksi)-2,3-epoksi-propaani,
 10 1-(4-asetamidofenoksi)-2,3-epoksi-propaani.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä tulevat kysymykseen kaikki inerttiset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alemmat alkoholit, kuten etanoli, metanoli, propanoli tai isopropanoli, eetterit, kuten dioksaani, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai glykolimonometyylieetteri, samoin kuin klooratut hiilivedyt, kuten dikloorime-
 15 taani, kloroformi ja 1,2-dikloorietaani, samoin kuin näiden liuottimien seokset.

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella laajalla alueella. Yleensä työskennellään välillä 10-150°C, edullisesti
 20 välillä 20-130°C, erityisesti kulloinkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

Reagoittaminen voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös kohotetussa paineessa. Yleensä työskennellään
 25 normaalipaineen alaisena.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden synteesiä varten, joissa yhdisteissä R^4 = vety, käytetään kaavan (II) mukaisia vastaavia amiineja määrissä, jotka vaihtelevat molaarisesta kaksinkertaiseen molaariseen määrään.

30 Jatkoreaktiota varten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R^4 tarkoittaa tähdettä $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$, käytetään kaavan (III) mukaisia vastaavia epoksiedeja määrissä, jotka vaihtelevat molaarisesta kolmin-
 35 kertaiseen molaariseen määrään.

Asyloimista vastaavaa sulfonyloimista varten käytetään reaktantteja molaarisissa määrissä.

Edellä oleva valmistusmenetelmä on esitetty vain selventävässä mielessä ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus ei ole rajoitettu tähän menetelmään, vaan jokainen tämän menetelmän muunnos on samalla tavalla käyttökelpoinen keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

Aina lähtöaineiden valinnan mukaan voivat keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyä stereoisomeerisissä muodoissa, jotka suhtautuvat joko kuten kuva peilikuvaan (enantiomeerit) tai jotka eivät suhtaudu, kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Sekä antipodit että myös raseemiset muodot samoin kuin diastereomeeriseokset ovat esillä olevan keksinnön kohteena. Raseemiset muodot ovat erotettavissa samoin kuin diastereomeerit tunnetulla tavalla stereomeerisesti yhdenmukaisiksi aineosiksi (ks. esim. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Jäljempänä esitettyjen valmistusesimerkkien ohella mainitakoon erityisesti seuraavat keksinnön mukaiset vaikutusaineet:

- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli- $\{2\text{-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}\}$ esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli- $\{4\text{-[2-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli]aminobutyyli}\}$ esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli- $\{6\text{-[2-hydroksi-3-(4-aminokarbonyylimetyyli-fenoksi)-2-propyyli]aminoheksyyli}\}$ esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon etyyli- $\{1\text{-[2-hydroksi-3-(2-metoksifenoksi)-1-propyyli]aminoundesyli}\}$ esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-pyridyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli- $\{5\text{-[2-syanofenoksi)-1-propyyli]amino-2,2-dimetyylipentyyli}\}$ esteri,

- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2,2-dimetyyli)etyyli- $\{3\text{-}[2\text{-hydroksi-3-(4-metoksietyyli-fenoksi)-1-propyyli/aminopropyyli}\}$ esteri,
 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(4-bentsoksadiatsolyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon neopentyyli- $\{2\text{-}[2\text{-hydroksi-3-(2-allyylifenoksi)-1-propyyli]-N-metyyli-aminoetyyli}\}$ esteri,
 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli- $\{2\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli/aminooetyyli}\}$ esteri,
 10 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyyllifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli- $\{4\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli/aminobutyyli}\}$ esteri,
 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli- $\{6\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(4-aminokarbonyyli-metyyllifenoksi)-1-propyyli/aminoheksyyli}\}$ esteri,
 15 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-bentsyylioksifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon etyyli- $\{11\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(2-metoksifenoksi)-1-propyyli/aminoundesyli}\}$ esteri,
 20 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-pyridyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli- $\{5\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(2-syanofenoksi)-1-propyyli/mino-2,2-dimetyyllipentyli}\}$ esteri,
 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-kloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2,2-dimetyyli)etyyli- $\{3\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(4-metoksietyyllifenoksi)-1-propyyli/aminopropyyli}\}$ esteri,
 25 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2-syano)etyyli- $\{2\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli/minoetyyli}\}$ esteri,
 30 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isobutyyli- $\{5\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli/aminopentyli}\}$ esteri,
 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyyli-fenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2-metoksi)etyyli- $\{4\text{-N,N-bis}[2\text{-hydroksi-3-(3-metyyllifenoksi)-1-propyyli/mino-3-metyyli-butyyli}\}$ esteri,
 35

- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli-{3-N,N-bis[2-hydroksi-3-(4-asetamidofenoksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-N-[2-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{4-N-[2-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli]-N-[2-hydroksi-3-(4-metoksietyylifenoksi)-1-propyyli]aminobutyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-kloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{3-N-[2-hydroksi-3-(4-aminokarbonyylimetyyli-fenoksi)-1-propyyli]-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(2-allyylioksi-fenoksi)-1-propyyli]-N-[2-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2-syano)etyyli-{2-[2-hydroksi-3-(4-indolyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}-esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isobutyyli-{5-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopentyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2-trifluorimetyyli-fenyyli)-pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon (2-metoksi)etyyli-{4-[2-hydroksi-3-(3-metyylifenoksi)-1-propyyli]amino-3-metyylibutyyli}esteri,
- 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli-{3-[2-hydroksi-3-(4-asetamidofenoksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri.

Uusilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on laaja ja monipuolinen farmakologinen vaikutusspektri. Niillä on kal-

siumantagonistisia ja β -adrenoreseptoreja salpaavia omi-

naisuuksia. On yllättävää, että ne estävät kaniinin

poikasilta eristettyjen aorttojen KCl:n tai noradrenaliinin avulla aiheutetut supistukset [kokeen järjestely: R. Towart, J. Cardiovascular Pharmacology 4, 895-902 (1982)].

Eläinkokeessa voitiin yksityiskohtaisesti osoittaa
5 seuraavat päävaikutukset:

1. Yhdisteet aikaansaavat parenteraalisesti, oraalisesti ja kielen pinnan kautta annettuna sepelvaltimojen selvän laajenemisen. Tätä vaikutusta sepelvaltimoihin vahvistaa samanaikainen sydämen kuormitusta keventävä vaikutus.
10 β -adrenergisiin reseptoreihin kohdistuvan antagonistisen lisävaikutuksen johdosta yhdisteet hillitsevät sydämen patologisesti suurentunutta supistuskkyä. Ne vaikuttavat sydämen aineenvaihduntaan tai muuttavat sitä energiaa säätevässä mielessä.

15 2. Ärsytys- ja kiihotushermojärjestelmän kiihottuvuus sydämen sisällä heikkenee, joten tuloksena on terapeutisissa annoksissa osoitettavissa oleva sykinän epäsäännöllisyyttä vastustava vaikutus.

3. Verisuonten sileiden lihasten jänitys vähenee voimakkaasti yhdisteiden vaikutuksesta. Tämä verisuonien kouristusta laukaiseva vaikutus voi tapahtua koko verisuonijärjestelmässä tai se voidaan todeta enemmän tai vähemmän erillisenä paikallisissa verisuonialueissa (kuten esim. keskushermostojärjestelmässä tai munuaisissa). Yhdisteet
20 soveltuvat tämän vuoksi erityisesti kerebraaliterapeuttiseksi aineiksi sekä lääkkeiksi munuaisten toimintahäiriöiden hoitoon.

4. Yhdisteet alentavat sellainten eläinten verenspainetta, joilla on normaali tai kohonnut verenspain ja siten niitä voidaan käyttää antihypertensiivisinä aineina.
30

5. Yhdisteillä on voimakkaita lihaksien kouristusta laukaisevia vaikutuksia, jotka ilmenevät mahan, suolialueen, virtsa- ja sukuelinalueen ja hengitysjärjestelmän sileissä lihaksissa.

35 6. Yhdisteet alentavat sydämen sykinän tiheyttä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat näiden ominaisuuksien perusteella erityisesti akuuttisten ja kroonisten iskeemisten sydänsairauksien ehkäisyyn ja hoitoon näiden laajimmassa mielessä, korkean verenpaineen hoitoon, 5 aivojen, munuaisten ja systeemisten verenkiertohäiriöiden käsittelyn samoin kuin sydämen rytmihäiriöiden, raskauden aiheuttaman korkean verenpaineen, kromaffiinikasvaimen, sydänlihaksen liikakasvun, hyperkineettisen oireyhtymän käsittelyyn sekä sydämen suojaamiseen akuuttisen sydäninfarktin ja sydänhalvauksen yhteydessä samoin kuin myös sekun- 10 daarisen infarktin ehkäisyyn.

Yhdisteitä voidaan sitä paitsi käyttää lisälääkityksenä kilpirauhasen liikatoiminnan, täristyshalvauksen, tuskatilojen, migreenin, psykosomaattisten häiriöiden ja 15 viherkaihin oireenmukaiseen käsittelyyn.

Uudet yhdisteet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavallisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, pillereiksi, rakeistoiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttämäl- 20 lä inerttisiä, ei-myrkyllisiä farmaseuttisesti kelvollisia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin tulee terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä olla läsnä kulloinkin konsentraatiossa, joka on noin 0,5 - 90 paino-% koko seoksesta, so. määrissä, jotka ovat riittävät ilmoitetun vaihtelu- 25 varan saavuttamiseksi.

Valmisteita valmistetaan esimerkiksi jatkamalla vaikutusaineita liuottimilla ja/tai kantaja-aineilla, mahdollisesti käyttämällä emulgoimisaineita ja/tai dispergoimisaineita, jolloin esim. siinä tapauksessa, että laimennus- 30 aineena käytetään vettä, voidaan mahdollisesti käyttää liuottamisen apuaineena orgaanisia liuottimia.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi seuraavat:

Vesi, ei-myrkylliset orgaaniset liuottimet, kuten parafiini (esim. maaöljyfraktiot), kasviöljyt (esim. maapähkinä-/seesamöljy). alkoholit (esim. etyylialkoholi, glysero- 35 li), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli),

kiinteät kantaja-aineet, kuten esim. luonnonkivijauhot (esim. kaoliini, savimaat, talkki, liitu), synteettiset kivijauhot (esim. korkeadispersinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgoimis-
 5 aineet (esim. polyoksietyleni-rasvahappoesterit, polyoksietyleni-rasva-alkoholieetterit, alkyyylisulfonaatit ja aryyylisulfonaatit), dispergoimisaineet (esim. ligniini, sulfiittijätelipeät, metyyyliselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja voiteluaineet (esim. magnesiumstea-
 10 raatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Lääkkeen antaminen tapahtuu tavalliseen tapaan, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, erityisesti perlingvaalisesti tai intravenöosisesti. Kysymyksen ollessa
 15 oraalisesta käytöstä, voivat tabletit sisältää luonnollisestikin mainittujen kantaja-aineiden ohella myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäainesten, kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin ja
 20 näiden kaltaisten kanssa. Lisäksi voidaan mukana käyttää voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tabletoimista varten. Kysymyksen ollessa vesipitoisista suspensioista ja/tai eliksiireistä, jotka ovat tarkoitettut
 25 lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalista käyttöä varten voidaan vaikutusaineiden liuoksia käyttää yhdessä sopivien nestemäisten kantaja-aineiden kanssa.

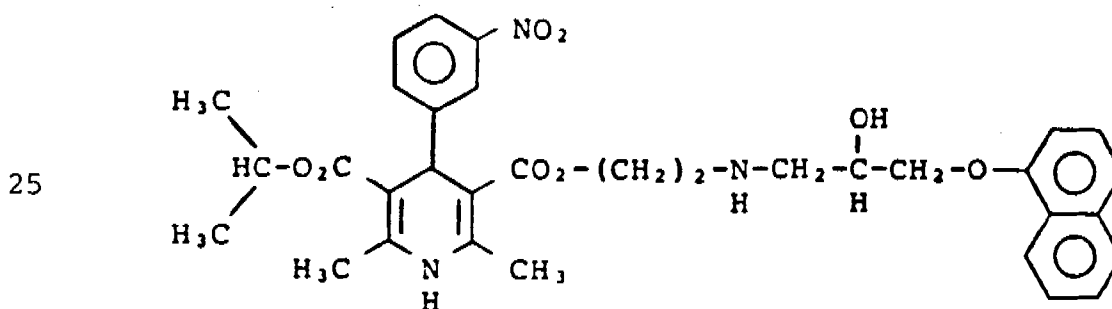
Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa lääkeainetta intravenöosisesti määrissä, jotka ovat välillä noin
 30 0,001 - 5 mg/kg, edullisesti noin 0,05 - 2 mg/kg kehonpainoa ja päivää kohti tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi ja annettaessa lääkettä oraalisesti, on annostus välillä noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti välillä 0,1 - 10 mg/kg
 35 kehonpainoa ja päivää kohti.

Tästä huolimatta voi mahdollisesti olla tarpeellista poiketa mainituista määristä ja tällöin riippuvuussuhteessa koe-eläimen kehonpainosta vast. annostelutavasta, mutta myöskin riippuen eläinlajista ja sen yksilöllisestä käyttäytymisestä lääkkeen suhteen vast. lääkkeen valmistavasta ja sen antoajankohdasta vast. aikavälistä, jonka mukaan lääkkeenanto tapahtuu. Niinpä joissakin tapauksissa voi olla riittävää tulla toimeen vähemmällä kuin edellä mainitulla vähimmäismäärällä, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja täytyy ylittää. Suurempia määriä annettaessa voi olla suositeltavaa jakaa nämä määrät useammaksi yksittäisannostukseksi pitkin päivää annettaviksi. Annettaessa lääkettä ihmisille on sama annostusvaihteluväara suunniteltava. Suunnilleen samaan tapaan pätevät tällöin myös edellä esitetyt suoritustavat.

Suoritus-esimerkit

Esimerkki 1

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{2-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}esteri



Liuokseen, joka sisälsi 2,0 g (5,0 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-(2-aminoetyyli)esteriä 12,5 ml:ssa isopropanolia, lisättiin 1,0 g (5,0 mmol) 1-(2-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania ja seosta hämmennettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen seos haihdutettiin tyhjässä ja muodostunut jäännös puhdistettiin kaksinkertaisen pylväskromatografian avulla käyttämällä piihappogeeliä

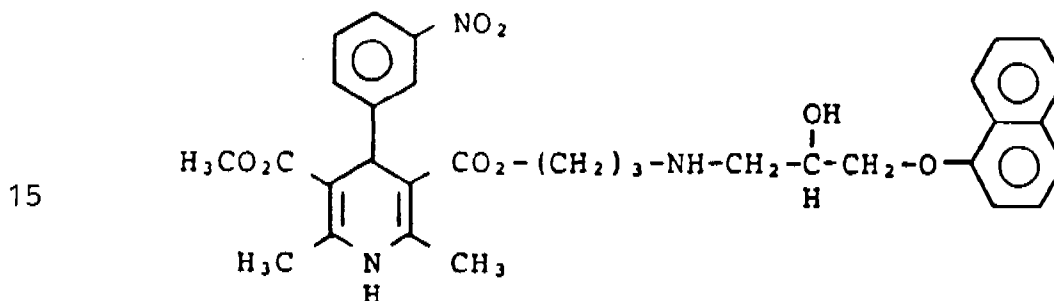
(40-63 μ m) ja eluointiseoksena kloroformi/metanoli/ammoniakki-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05 (järjestelmä 1). Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

5 Rf: 0,33 (järjestelmä 1)

Saanto: 1,2 g (39,8 %).

Esimerkki 2

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{3-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri



20 Liuokseen, joka sisälsi 5,9 g (15 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(3-aminopropyyli)esteriä 40 ml:ssa isopropanolia, lisättiin 1,5 g (7,5 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-dipoksi-propania ja seosta hämmennettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun liuotin oli haihdutettu alipaineessa, puhdistettiin öljymäinen jäännös esimerkin 1 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen avulla saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

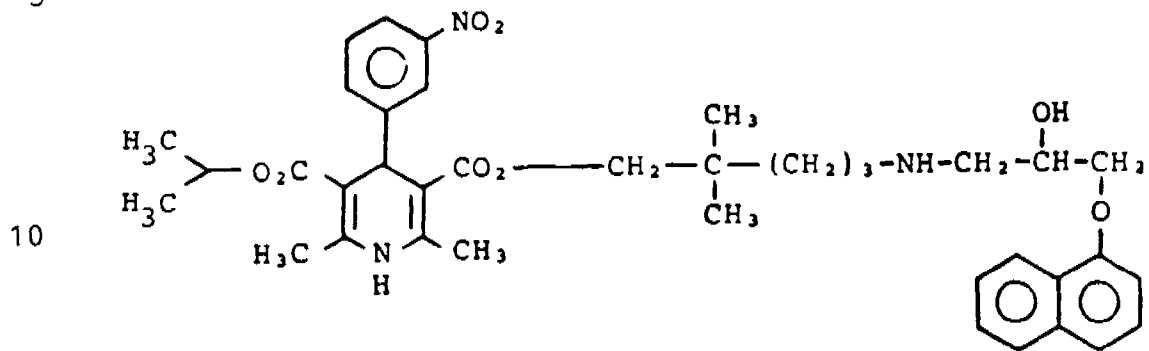
Rf = 0,22 (järjestelmä 1)

Saanto: 2,47 g (55,9 %).

Esimerkki 3

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{5-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]amino-2,2-dimetyylipentyyli}esteri

5



10

Liuosta, joka sisälsi 5,7 g (12 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli(5-amino-2,2-dimetyyli-pentyyli)esteriä ja 1,2 g (6 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksipropaania 42 ml:ssa tetrahydrofuraania, kuumennettiin 18 tuntia 50°C:ssa. Sen jälkeen kun liuotin oli haihdutettu pois tyh-

20

jössä, puhdistettiin muodostunut jäännös esimerkin 1 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

R_f : 0,17 (järjestelmä 1)

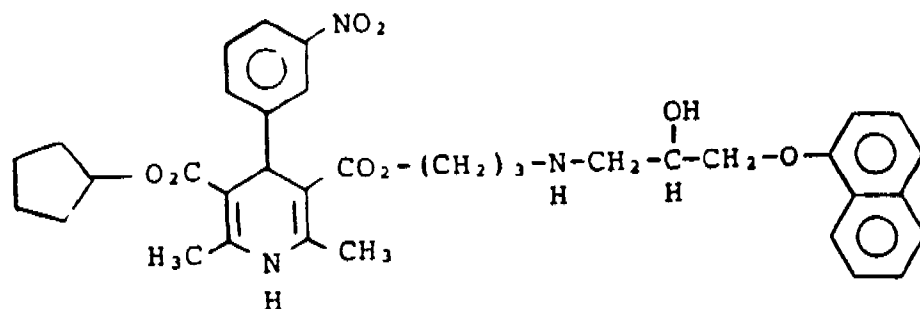
Saanto: 2,54 g (62,8 %).

25

Esimerkki 4

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon syklopentyyli-{3-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri

30



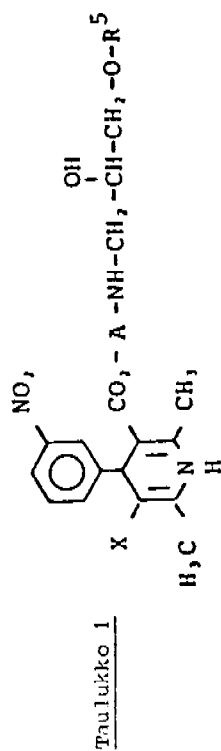
35

Liuosta, joka sisälsi 6,1 g (13,8 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon syklopentyyli-(3-aminopropyyli)esteriä ja 1,38 g (6,9 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksipropania 46 ml:ssa metyleenikloridia, kuumennettiin 16 tuntia palautusjäähdyttäjää käyttäen. Tämän jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin esimerkin 1 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevahto kuivattiin 40°C:ssa tyhjiössä.

10 Rf: 0,23 (järjestelmä 1)

Saanto: 2,04 g (45,9 %).

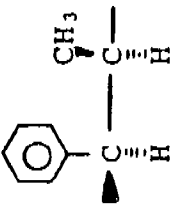
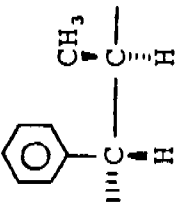
Muut seuraavassa taulukossa esitetyt esimerkit saatiin edellä kuvattujen menetelmien mukaisesti.



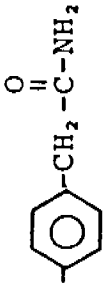
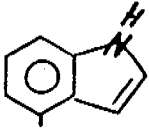
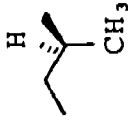
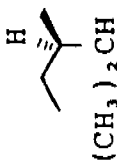
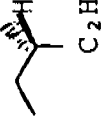
Esim.	X	A	R ⁵	Reaktioaika (h) / lämpöt. (°C)	Liuotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
5	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	48 22		0,19	50,0
6	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₆ -	α-naftyyli	40 23		0,18	26,1
7	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₃ -	α-naftyyli	40 22		0,20	59,2
8	(H ₃ C) ₃ COOC	-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	18 50	THF	0,23	42,5
9	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₅ -	α-naftyyli	24 22		0,18	65,7
10	(H ₃ C) ₃ COOC	-(CH ₂) ₃ -	α-naftyyli	15 40	CH ₂ Cl ₂	0,14	52,9
11	H ₃ COOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$ -C≡CH ₂ - α-naftyyli H	48 22			0,22	74,8
12	H ₃ COOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$ -C≡CH ₂ - α-naftyyli	48 22			0,25	69,9
13	(H ₃ C) ₂ CHOOC	(CH ₂) ₁₁ -	α-naftyyli	20 50	THF	0,19	45,6
14	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₁₁ -	α-naftyyli	20 50	THF	0,14	47,5
15	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₄ -	α-naftyyli	16 40	CH ₂ Cl ₂	0,14	54,8
16	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₅ -	α-naftyyli	16 40	CH ₂ Cl ₂	0,16	62,3

*Eluenttina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05

*

Esim.	X	A	R ⁵	Reaktioaika (h) / lämpöt. (°C)	Liuotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
17	(H ₃ C) ₂ CH ₂ COOC-	-(CH ₂) ₆ -	α-naftyyli	48 40	CH ₂ Cl ₂	0,20	35,9
18	(H ₃ C) ₃ COOC-	-(CH ₂) ₅ -	α-naftyyli	24 40	CH ₂ Cl ₂	0,16	54,1
19	(H ₃ C) ₂ CH ₂ COOC-	-(CH ₂) ₄ -	α-naftyyli	36 20	Isoprop.	0,19	58,7
20	H ₃ COOC-	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	36 20	Isoprop.	0,17	65,3
21	H ₃ COOC-		α-naftyyli	48 20	Isoprop.	0,30	66,8
22	(H ₃ C) ₃ C-CH ₂ COOC-	(H ₂ C) ₃ -CH- CH ₃	α-naftyyli	48 20	Isoprop.	0,18	35,3
23	(H ₃ C) ₂ CH ₂ COOC-	(H ₂ C) ₃ -CH- CH ₃	α-naftyyli	24 82	Isoprop.	0,15	44,8
24	H ₃ COOC-		α-naftyyli	48 82	Isoprop.	0,35	38,9

*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05

Esim.	X	A	R ⁵	Reaktioaika (h)/lämpöt. (°C)	Liutotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
25	H ₃ COOC-	-(CH ₂) ₂ -		72 20	THF	0,06	16,2
26	(H ₃ C) ₂ CHCOOC-	-(CH ₂) ₃ -		7 82	Isoprop.	0,13	72,6
27	(H ₃ C) ₂ CHCOOC-		α-naftyyli	48 20	Isoprop.	0,27	48,6
28	(H ₃ C) ₂ CHCOOC-		α-naftyyli	24 20 24 82	Isoprop.	0,37	90,0
29	(H ₃ C) ₂ CHCOOC-		α-naftyyli	24 82	Isoprop.	0,35	48,8

*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05.

Esim.	X	A	R ⁵	Reaktioaika (h)/lämpöt. (°C)	Liuotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
30	(H ₃ C) ₂ CH ₂ CH ₂ OC-	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	α-naftyyli	24	Isoprop.	0,19	78,9
31	(H ₃ C) ₂ CH ₂ CH ₂ OC-	-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂	α-naftyyli	48	Isoprop.	0,28	73,2
32	H ₃ C ₂ CH ₂ OC-	CH₃ -(CH₂)₂-N-(CH₂)₃-	α-naftyyli	48	Isoprop.	0,06	51,0

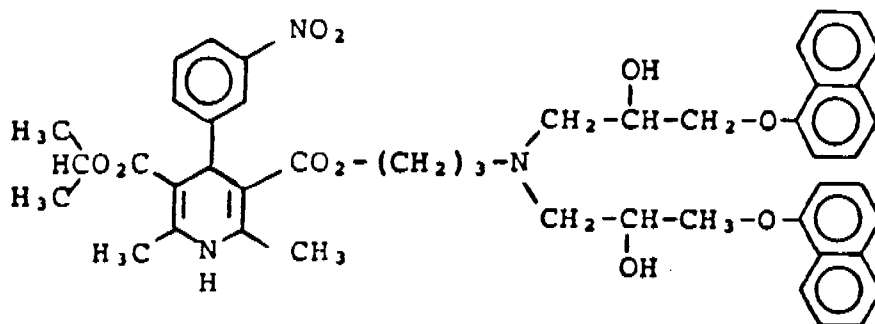
*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05

Esimerkki 33

1,4-dihydro-2,5-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{3-N,N-bis[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri

5

10



Liuosta, joka sisälsi 1,7 g (4 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli(3-aminopropyyli)esteriä ja 2,4 g (12 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania 12 ml:ssa isopropanolia, hämmennettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen seos haihdutettiin tyhjössä ja muodostunut jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (40-63 μ m) ja eluointiseoksena kloroformi/metanoli/ammoniakki-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05 (järjestelmä 1) Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

Rf: 0,39 (järjestelmä 1)

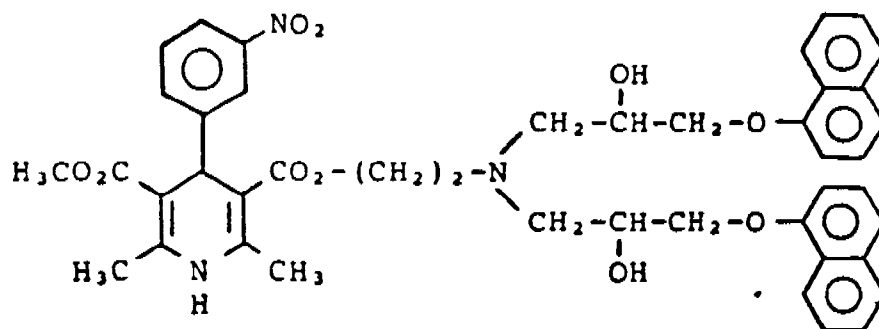
Saanto: 2,3 g (70,3 %).

Esimerkki 34

1,4-dihydro-2,5-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-N,N-bis[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}esteri

30

35



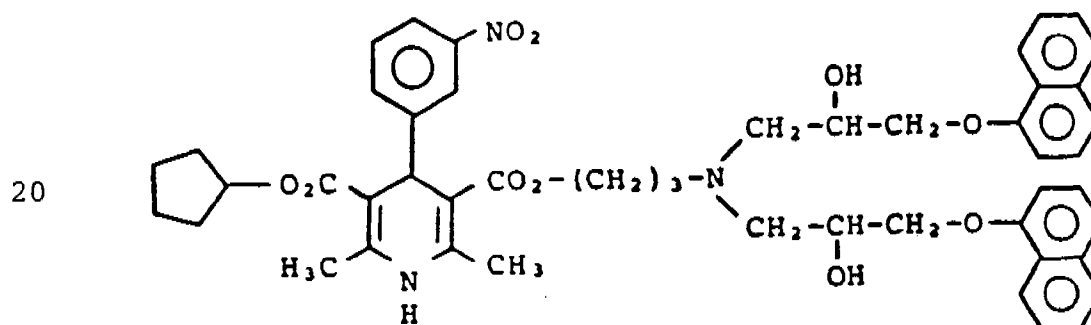
Liuosta, joka sisälsi 1,9 g (5 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon metyyli(2-aminoetyyli)esteriä ja 2,0 g (10 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania 14 ml:ssa isopropanolia, kiehutettiin 16 tuntia. Sen jälkeen seos haihdutettiin tyhjössä ja muodostunut jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä esimerkin 17 mukaisesti. Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevaah-
to kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

10 Rf: 0,23 (järjestelmä 1)

Saanto: 2,66 g (68,6 %).

Esimerkki 35

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon syklopentyyli-{3-N,N-bis[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri
15



Liuosta, joka sisälsi 3,06 g (6,9 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-dikarboksylihapon syklopentyyli(3-aminopropyyli)esteriä ja 2,76 g (13,8 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania 20 ml:ssa metyleenikloridia, kiehutettiin 20 tuntia. Tämän jälkeen liuotin haihdutettiin pois alipaineessa ja jäännös puhdistettiin esimerkin 17 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevaah-
to kuivattiin 40°C:ssa tyhjössä.

Rf: 0,42 (järjestelmä 1)

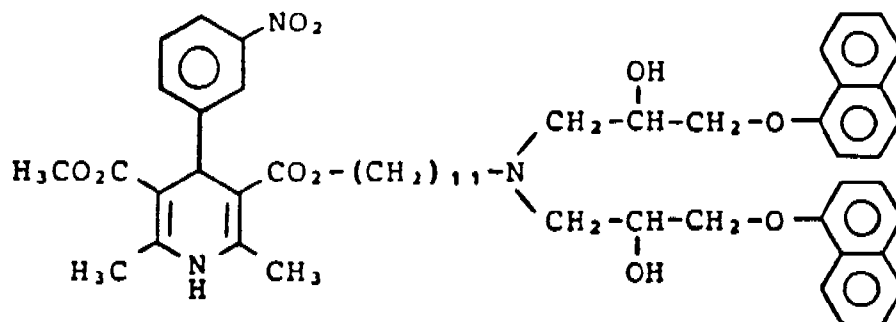
Saanto: 3,83 g (65,7 %).

Esimerkki 36

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{11-N,N-bis[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoundesyli}esteri

5

10



Liuosta, joka sisälsi 2,71 g (4,3 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(11-aminoundesyli)esteriä ja 1,72 g (8,6 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania 21 ml:ssa tetrahydrofuraania, kuumennettiin 20 tuntia 50°C:ssa. Sen jälkeen kun liuotin oli haihdutettu pois tyhjössä, puhdistettiin muodostunut jäännös esimerkin 17 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen jälkeen saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

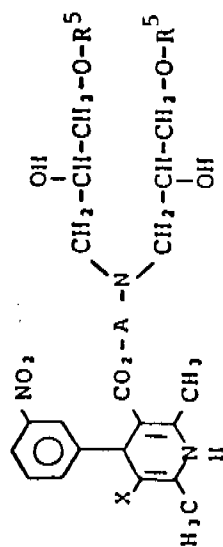
R_f: 0,45 (järjestelmä 1)

Saanto: 2,18 g (56,3 %).

Muut seuraavassa taulukossa esitetyt esimerkit saatiin edellä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

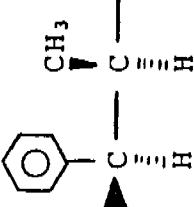
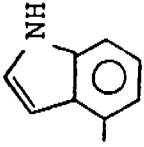
25

Taulukko 2

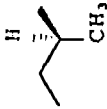
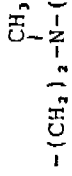


Esim.	X	A	Reaktioaika (h)/lämpöt. (°C)	Liuotin	Rf*	Saanto (% teor.)
37	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₂ -	48	Isoprop.	0,43	72,3
38	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₃ -	16	Isoprop.	0,35	66,8
39	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₆ -	20	CH ₂ Cl ₂	0,31	51,6
40	(H ₃ C) ₃ COOC	-(CH ₂) ₂ -	24	Isoprop.	0,41	63,2
41	(H ₃ C) ₂ CHOOC	CH ₃ -CH ₂ -C-(CH ₂) ₃ - CH ₃	16	THF	0,36	57,8
42	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₅ -	20	CH ₂ Cl ₂	0,45	65,0
43	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₁₁ -	22	CH ₂ Cl ₂	0,53	62,5
44	(H ₃ C) ₃ COOC	-(CH ₂) ₃ -	40	Isoprop.	0,44	71,9
45	H ₃ COOC	CH ₃ -C(CH ₃)=CH ₂ - H	40	Isoprop.	0,41	74,2
46	H ₃ COOC	CH ₃ -C(CH ₃)=CH ₂ - H	40	Isoprop.	0,43	76,0
47	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₄ -	20	CH ₂ Cl ₂	0,37	68,3
48	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₅ -	22	CH ₂ Cl ₂	0,42	70,8

*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuussuhteissa 20:1:0,05

Esim.	X	A	R ⁵	Reaktioaika (h)/lämpöt. (°C)	Liuotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
49	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₆ -	α-naftyyli	48	CH ₂ Cl ₂	0,42	57,2
50	(H ₃ C) ₃ COOC	-(CH ₂) ₅ -	α-naftyyli	24	CH ₂ Cl ₂	0,35	65,9
51	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₄ -	α-naftyyli	36	Isoprop.	0,40	66,3
52	H ₃ COOC	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	36	Isoprop.	0,49	68,1
53	H ₃ COOC		α-naftyyli	48	Isoprop.	0,58	67,7
54	(H ₃ C) ₃ C-CH ₂ COOC	-(CH ₂) ₃ -CH- CH ₃	α-naftyyli	48	Isoprop.	0,48	60,1
55	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₃ -CH- CH ₃	α-naftyyli	24	Isoprop.	0,43	62,3
56	(H ₃ C) ₂ CHOOC	-(CH ₂) ₃ -		7	Isoprop.	0,20	65,4

*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃-seosta tilavuuksissa 20:1:0,05

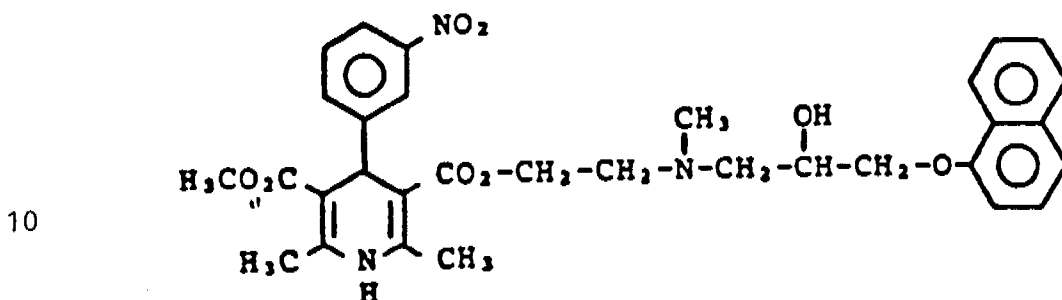
Esim.	X	A	R ^s	Reaktioaika (h)/lämpöt. (°C)	Liuotin	R _f [*]	Saanto (% teor.)
57	(H ₃ C) ₂ CHOOCC		α-naftyyli	24	Isoprop.	0,46	55,8
58	(H ₃ C) ₂ CHOOCC		α-naftyyli	72	Isoprop.	0,62	62,3
59	(H ₃ C) ₂ CHOOCC	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	24	Isoprop.	0,41	70,5
60	(H ₃ C) ₂ CHOOCC	-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂ -	α-naftyyli	24	Isoprop.	0,42	65,6
61	H ₃ COOC		α-naftyyli	48	Isoprop.	0,25	60,3

*Eluettina käytettiin CHCl₃/MeOH/NH₃ tilavuussuhteissa 20:1:0,05

Esimerkki 62

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-N-metyyli-aminoetyyli}esteri

5



10

Liuokseen, joka sisälsi 1,95 g (5 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli(2-N-metyyliaminoetyyli)esteriä 30 ml:ssa isopropanolia, lisättiin 1,1 g (5,5 mmol) 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksi-propaania ja seosta hämmennettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun liuotin oli haihdutettu alipaineessa, puhdistettiin öljymäinen jäännös esimerkin 1 mukaisesti pylväskromatografisesti. Eluaatin haihdutuksen avulla saatu kidevahto kuivattiin tyhjiössä 40°C:ssa.

20

Rf: 0,38 (järjestelmä 1)

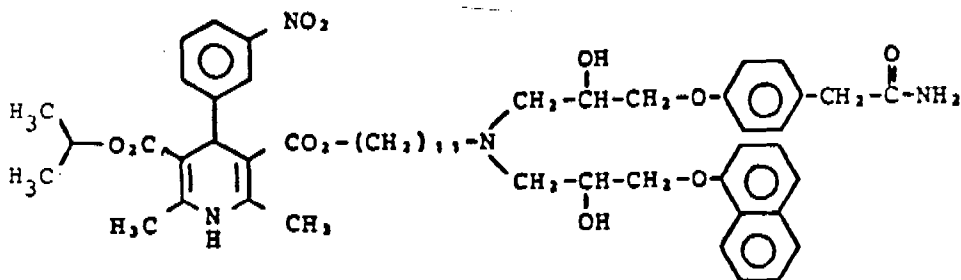
Saanto: 2,13 g (72,2 %).

25

Esimerkki 63

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{11-N-[2-hydroksi-3-(4-aminokarbonyylimetyyli-fenoksi)-1-propyyli]-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoundesyli}esteri

30



35

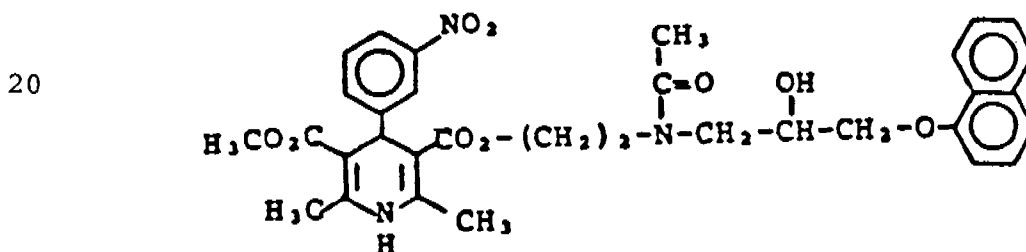
Liuosta, joka sisälsi 1,0 g (1,37 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{1-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoundesyli}esteriä ja 0,57 g (2,74 mmol) 1-(4-aminokarbonyyli-metyyli-fenoksi)-2,3-epoksi-propaania 20 ml:ssa isopropanolia, kiehutettiin 18 tuntia. Tämän jälkeen haihdutettiin tyhjössä ja muodostunut jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla piihappogeeliä käyttäen analogisesti esimerkin 1 kanssa. Eluaatin haihdutuksen avulla saatu kidevahto kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa.

Rf: 0,05 (järjestelmä 1)

Saanto: 0,62 g (48,8 %).

Esimerkki 64

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-N-metyyli-karbonyyli-aminoetyyli}esteri



25 Liuokseen, joka sisälsi 1,73 g (3,0 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}-esteriä ja 332 mg (3,3 mmol) trietyyliamiinia 20 ml:ssa dioksaania, lisättiin tipoittain 337 mg 30 (1,1 mmol) asetanhidridiä liuotettuna 2 ml:aan dioksaania ja lisäyksen jälkeen seosta hämmennettiin vielä kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Dioksaaniliuoksen haihdutuksen jälkeen reaktioseos otettiin metyleenikloridiin, pestiin peräkkäisesti laimealla suolahapolla, bikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja metyleenikloridiliuos kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Orgaanisen faasin haihdutuksen jälkeen

puhdistettiin muodostunut jäännös pylväskromatografisesti analogisesti esimerkin 17 kanssa.

Rf: 0,37 (järjestelmä 1)

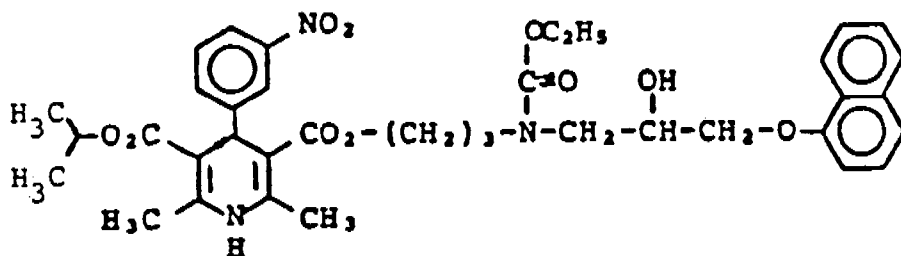
Saanto: 0,9 g (48,6 %)

5

Esimerkki 65

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon isopropyyli-3-N-etoksikarbonyyli-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}esteri

10



15

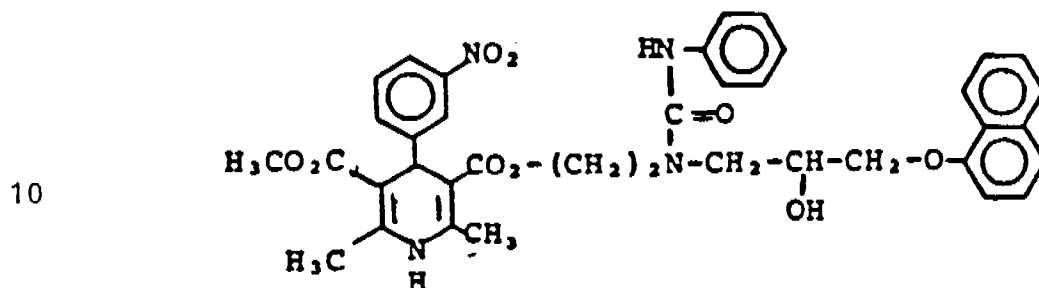
2,2 g (3,6 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylihapon isopropyyli-3-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli -
 20 esterä liuotettiin yhdessä 400 mg:n (4,0 mmol) kanssa trietyyliamiinia 20 ml:aan metyleenikloridia ja joukkoon lisättiin 10°C:ssa tipoittain 391 mg (3,6 mmol) kloorihii-
 lihapon etyyliesteriä liuotettuna 2 ml:aan metyleeniklori-
 dia. Lisäyksen päätyttyä seosta hämmennettiin vielä tunnin
 25 ajan huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen jatkokäsittely suoritettiin analogisesti esimerkin 35 kanssa.

Rf: 0,21 (CH₂Cl₂/EtoAC = 5/1)

Saanto: 1,74 g (70,1 %).

Esimerkki 66

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-N-fenyyliamino-karbonyyli-amino-
 5 etyyli}esteri



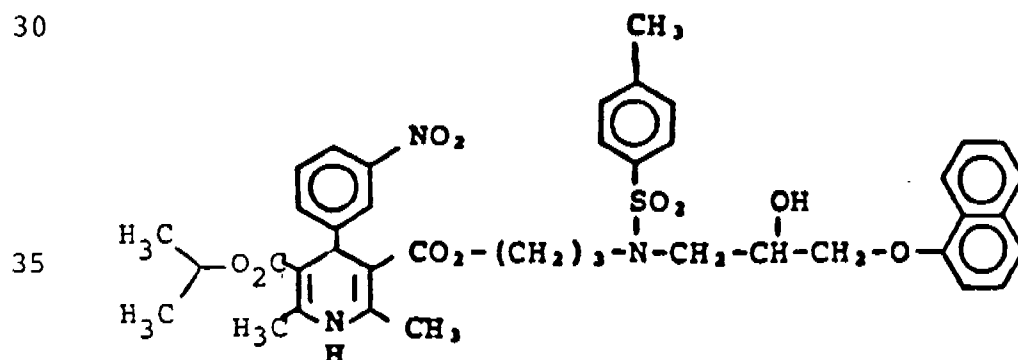
Liuokseen, joka sisälsi 2,3 g (4,0 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon metyyli-{2-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminoetyyli}esteriä 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 10°C:ssa tipoittain liuos, joka sisälsi 477 mg (4,0 mmol) fenyyli-isosyanaattia liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia. Lisäyksen päätyttyä seosta hämmennettiin vielä tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja jatkokäsittely suoritettiin analogisesti esimerkin 35 kanssa.

Rf: 0,29 (CHCl₂/EtoAC = 5/1)

Saanto: 2,25 g (81,0 %).

25 Esimerkki 67

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-{2-N-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-N-tosyyli-aminopropyyli}esteri



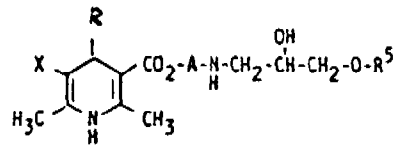
- 2,5 g (4,0 mmol) 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylihapon isopropyyli-
{3-[2-hydroksi-3-(1-naftyylioksi)-1-propyyli]aminopropyyli}-
esteriä ja 350 mg (4,4 mmol) pyridiiniä liuotettiin 50 ml:aan
5 metyleenikloridia ja joukkoon lisättiin 10°C:ssa tipoittain
liuos, joka sisälsi 839 mg (4,4 mmol) tolueenisulfonyyli-
kloridia liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia. Lisäyksen
päätyttyä seosta hämmennettiin vielä kaksi tuntia huoneen
lämpötilassa ja sen jälkeen jatkokäsittely suoritettiin
10 analogisesti esimerkin 35 kanssa.
Rf: 0,44 (CH₂Cl₂/EtoAC = 5/1)
Saanto: 2,1 g (68,3 %).

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä annetaan rotille suonensisäisesti annoksen ollessa 1 mg/kg ja verenpaine määritetään ennen lääkkeen antamista ja sen jälkeen.

5 Toisessa kokeessa stimuloidaan rottien sydämen sykkinnän tiheys antamalla niille ihonalaisesti isoprenaliniä. Sen jälkeen annetaan rotille keksinnön mukaisia yhdisteitä (1 mg/kg suonensisäisesti) ja mitataan sydämen sykkinnän tiheyttä alentava vaikutus.

10 Taulukko 4 sisältää tämän kokeen tulokset kysymyksen ollessa edustavasta lukumäärästä keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Taulukko 4



	X	- R	A	R ⁵	Nukutetut rotat 1 mg/kg i.v.	
					BD*	HR**
5						
	(H ₃ C) ₂ CHCOO-		-(CH ₂) ₂			
10	H ₃ COOC				I	
	H ₃ COOC		-(CH ₂) ₂ -			I
	H ₃ COOC		-(CH ₂) ₂ -		I	I
15	H ₃ COOC		-(CH ₂) ₅ -		I	I
	H ₃ COOC		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		I	
20	(H ₃ C) ₂ CHCOO-		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂			(I)
	(H ₃ C) ₂ CHCOO-		-(CH ₂) ₂ -S-(CH ₂) ₂			
25	H ₃ COOC-				I	I
	H ₃ COOC-		-(CH ₂) ₂ -		(I)	I
	(H ₃ C) ₂ CHCOO-		-(CH ₂) ₃ -		I	
30	(H ₃ C) ₂ CHCOO-				↓↓↓	↓↓↓

* BD: Verenpaineen aleneminen %:ina rotilla, joilla on normaali verenpaine

** HR: Sydämen sykkien tiheyden pieneminen absoluuttisina lukuina isoprenaalin avulla stimuloituilla rotilla (subkutaaninen annost.)

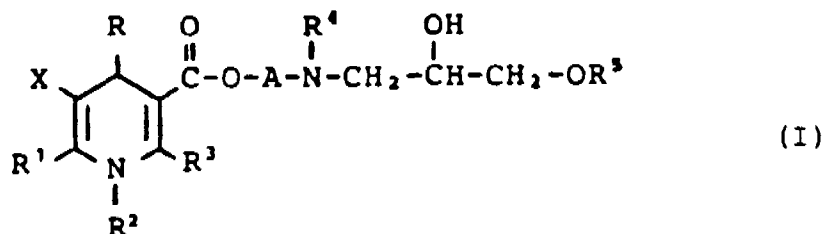
35 (I) 5 - < 10
I 10 - < 20
II 20 - < 30
III 30 - < 40

(I) 10
I 15 - < 40
II 40 - < 65
III 65 - < 100

Patenttivaatimukset:

1. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)

5



10

jossa

R tarkoittaa aryyliä tai tienyyliä, furyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyrimidyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bents-
 15 oksatsolyyliä, bentsisoksatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä tai kinoksalyyliä, jolloin aryyli-tähde samoin kuin heterosyklit sisältävät mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli,
 20 alkoksi, alkyleeni, dioksi-alkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atsidio ja SO_m -alkyyli ($m = 0 - 3$),

R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä,
 25 aryyliä tai aralkyyliä tai toinen substituentaista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksialkyyliä, asetoksimetyyliä, aminoa tai syanoa,

R^2 tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jonka alkyyli-
 30 ketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin katkaisema tai aryyliä tai aralkyyliä, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 20 hiiliatomia ja joka voi olla mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syanolla,
 35 dialkyyliaminolla, alkyyli-
 lillä, alkoksilla, trifluorimetyyllillä tai nitrolla substituoidulla fenyyli-ryhmällä tai

- olla tällaisen katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti yhden tai useamman happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on kaava $-NR^6-$ tai $-CO-NR^7$, katkaisema, jolloin R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
- 5 kumpikin vetyä, alempaa hiilivetytähdettä, aryyliä tai aralkyyliä,
 R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai tähdettä, jolla on kaava $CO-R^6$, $CO_2-R^{6'}$, $CO-NR^6R^7$, SO_2R^6 tai $-CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-OR^8$
- 10 jolloin R^6 , R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, $R^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä, R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen tai erilainen kuin tämä,
- 15 R^5 tarkoittaa aryyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyli samoin kuin heteroaryylit voivat sisältää mahdollisesti 1-3 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alky-leeni, sykloalkyyli, morfolinyyli, halogeeni, polyfluori-
- 20 alkoksi, nitro, syano, atsidio, SO_m-R^6 , $-NR^6-SO_m$ ($m = 0 - 2$), NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asyyli, jolla on kaava $CO-R^6$ ja jolloin alkyylitähteet voivat vuorostaan olla mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on kaava $-NR^6-$, $CONR^7-$ tai $-NCO_2-$ katkaisemat ja/tai
- 25 voivat olla substituoidut halogeenilla ja jolloin R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja niillä on edellä mainittu merkitys, ja
 X tarkoittaa ryhmää $-COR^9$, jossa R^9 tarkoittaa mahdollisesti substituotua alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai anilinoa
- 30 tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmää, jolloin mahdollisesti alkyyliryhmät muodostavat typpiato-min kanssa 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä heteroatomina happi- tai rikkiatomin,
tai tarkoittaa ryhmää $-COOR^{10}$, jossa R^{10} tarkoittaa suora-
- 35 ketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jonka ketju on

mahdollisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai on
 mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syanolla, hydrok-
 silla, asyylioksilla, pyridyyllillä tai fenyyli-, fenoksi-,
 fenyyllitio- tai fenyyllisulfonyyliryhmällä, jolloin aryyli-
 5 tähteet voivat vuorostaan vielä olla substituoidut halo-
 geenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyy-
 lillä, trifluorimetyyllillä tai nitrolla,
 tai on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin
 tässä aminoryhmässä on kaksi samanlaista tai erilaista subs-
 10 tituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat al-
 kyyli, alkoksialkyyli, aryyli ja aralkyyli ja jolloin nämä
 substituentit muodostavat mahdollisesti typpiä atomin kanssa
 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä he-
 teroatomina happi- tai rikkiatomin tai N-alkyyli-ryhmittymän,
 15 samoin kuin niiden farmaseuttisesti vaarattomat happoaddi-
 tiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joil-
 la on yleinen kaava (I), jossa
 R tarkoittaa fenyyliä, naftyyliä tai tienyyliä, furyyliä,
 20 pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä,
 isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyy-
 liä, pyrimidyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidat-
 solyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsisoksatsolyyliä, bents-
 oksadiatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä
 25 tai kinoksalyyliä, jolloin mainitut rengasjärjestelmät voi-
 vat olla substituoidut yhdellä tai kahdella samanlaisella
 tai erilaisella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä,
 johon kuuluvat fenyyli, suoraketjuinen tai haarautunut al-
 kyyli, jossa on enintään kahdeksan hiiliatomia, sykloalkyy-
 30 li, jossa on 3-7 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiili-
 atomia, tri-, tetra- ja pentametyyleeni, dioksimetyyleeni,
 halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, difluorime-
 toksi, tetrafluorietoksi, nitro, syano, atsidio ja SO_m -al-
 kyyli, jossa m tarkoittaa lukua 0-2 ja alkyyli sisältää
 35 edullisesti 1-4 hiiliatomia,

R¹ ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyylitähdettä, jossa on enintään neljä hiiliatomia, fenyyli- tai bentsyyli- tai toinen substituentista R¹ tai R³ tarkoittaa hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, amino- tai syanoryhmää, R² tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta, mahdollisesti happiatomin katkaisemaa alkyylia, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, fenyyliä tai bentsyyliä, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 20 hiiliatomia, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyli-ryhmällä, joka vuorostaan voi olla substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyylia-minolla, alkyylillä, alkoksilla, joissa jokaisessa on 1-4 C-atomia, trifluorimetyylillä tai nitrolla tai on tällaisen katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on kaava -NR⁶- tai -CO-NR⁷-, katkaisema, jolloin R⁶ ja R⁷ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä tai hiilivetytähdettä, jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyliä tai bentsyyliä, R⁴ tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyylia, aryyliä, aralkyyliä tai tähdettä, jolla on kaava -CO-R⁶, CO₂R^{6'}, CO-NR⁶R⁷, SO₂R⁶ tai CH₂-CH-CH₂-OR⁸,
OH
jolloin R⁶, R⁷ tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, R^{6'} tarkoittaa samaa kuin R⁶, joskaan se ei tarkoita vetyä, R⁸ tarkoittaa samaa kuin R⁵ ja voi olla samanlainen kuin tämä tai erilainen, R⁵ tarkoittaa fenyyliä, naftyyliä tai furyyliä, tienyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, tiadiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä, bents-tiadiatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä, kinoksatsolyyliä tai karbatsolyyliä, jolloin mainitut

rengasjärjestelmät voivat mahdollisesti sisältää 1-2 saman-
 laista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryh-
 mästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli (1-8 C-atomia), syk-
 loalkyyli (5-7 C-atomia), morfolinyyli, alkoksi (1-4 C-ato-
 5 mia), alkyleeni (2-4 C-atomia), halogeeni, polyfluorialkok-
 si (1-4 C-atomia), nitro, syano, atsidio, $\text{SO}_m\text{-R}^6$, $\text{-NR}^6\text{-SO}_m$
 ($m = 0$ tai 2), NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asyyli, jolla on kaava
 CO-R^6 , jolloin alkyyli substituentti voi mahdollisesti olla
 yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten,
 10 joilla on kaava $\text{-NR}^6\text{-}$, $\text{-CONR}^7\text{-}$ tai -NCO_2 , katkaisema ja/tai
 H
 voi olla substituoitu halogeenilla ja jolloin R^6 ja R^7
 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä on esitetty,
 X tarkoittaa ryhmää -COR^9 , jossa R^1 tarkoittaa mahdolis-
 15 ti halogeenilla, syanolla, alkoksilla tai dialkyyliaminolla,
 joissa kussakin on 1-4 C-atomia, substituotua alkyyliä,
 jossa on 1-7 C-atomia, fenyyliä, naftyyliä, fenyylialkyy-
 liä tai anilinoa tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyy-
 liaminoryhmää, joissa kussakin on 1-4 C-atomia, jolloin
 20 alkyyli ryhmät muodostavat mahdollisesti typpiä atomin kanssa
 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä he-
 teroatomina happi- tai rikkiatomin,
 tai tarkoittaa ryhmää -COOR^{10} , jossa R^{10} tarkoittaa suora-
 ketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai
 25 tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on enintään 16
 C-atomia ja jonka ketju on mahdollisesti happi- tai rikki-
 atomin katkaisema ja/tai joka mahdollisesti on substituoi-
 tu fluorilla, kloorilla, bromilla, syanolla, hydroksilla,
 pyridyyllillä, asyylioksilla, jossa on enintään neljä C-ato-
 30 mia tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tai fenyyli sulfo-
 nyyli ryhmällä, jotka vuorostaan voivat olla edelleen subs-
 tituidut fluorilla, kloorilla, bromilla, syanolla, dialkyy-
 liaminolla (1-4 C-atomia), alkoksilla (1-4 C-atomia), al-
 kyyllillä (1-4 C-atomia), trifluorimetyyllillä tai nitrolla,
 35 tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jol-
 loin tässä aminoryhmässä on kaksi samanlaista tai erilaista

substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli (1-4 C-atomia), alkoksialkyyli (enintään 8 C-atomia), fenyyli, naftyyli ja fenyylialkyyli, jonka alkyyli-
 5 tähteessä on 1-4 C-atomia ja jolloin nämä substituentit muodostavat mahdollisesti typpiätomien kanssa 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yhtenä heteroatomina happi- tai rikkiätomia tai N-alkyyli-ryhmittä, jossa on 1-4 C-atomia,
 10 samoin kuin niiden farmaseuttisesti vaarattomat happoaddi-tiosuolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), jossa
 R tarkoittaa fenyyliä, tienyyliä, furyyliä, pyridyyliä tai bentsoksadiatsolyyliä, jolloin fenyyli- tai bentsoksadiatsolyyli-
 15 tai kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat nitro, trifluorimetyyli, fluori, kloori, syano ja dioksimetyleeni,
 R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliätomia tai toinen substituentista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksimetyyliä, amina-
 20 tai syanoa,
 R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliä, jossa on 1-2 hiiliätomia, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleenitähdettä, jossa on enintään 12 hiiliätomia ja joka
 25 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä tai on tämän katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti happiatomin tai ryhmittä, jolla on kaava $-NR^6-$ tai $-CONR^7-$, katkaisema,
 R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyä, alkyyliä, jossa on enintään neljä C-atomia,
 30 bentsyyliä tai fenyyliä,
 R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai tähdettä, jolla on kaava $CO-R^6$, $CO_2-R^{6'}$, $CO-NR^6R^7$, SO_2R^6 tai $-CH_2-CH-CH_2-OR^8$,
 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array}$
 35 jolloin R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty,

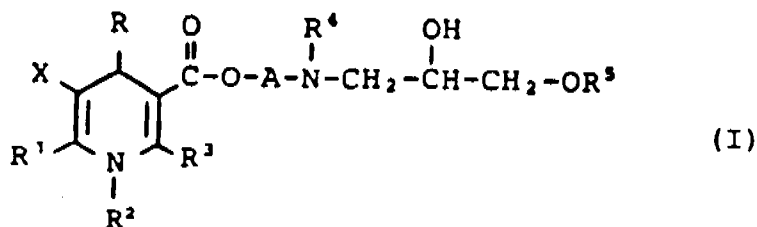
$R^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä, R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen kuin tämä tai erilainen,

R^5 tarkoittaa fenyyliä tai naftyyliä tai indolyyliä, jol-

5 loin fenyyli-tähde on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella -ai erilaisella substituentilla, jotka on valittu ryhmistä, johon kuuluvat fluori, kloori, nitro, syano, alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia, NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asetyyli ja

10 X tarkoittaa ryhmää $-COOR^{10}$, jolloin R^{10} tarkoittaa suora-ketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyyli-tähdettä, jossa on enintään 12 C-atomia ja jonka ketju on mahdollisesti happiatomin katkaisema ja/tai joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, pyridyyllillä, fe-
15 nyyllillä tai aminolla, samoin kuin niiden farmaseuttisesti vaarattomat happoaddi-tiosuolat.

4. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



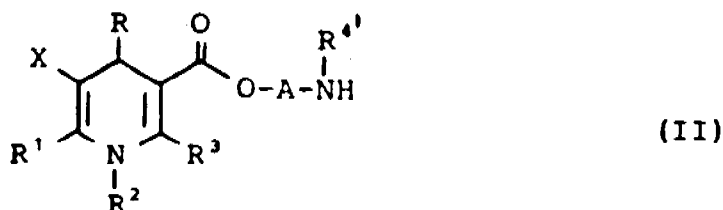
jossa

R tarkoittaa aryyliä tai tienyyliä, furyyliä, pyrrolyyliä, pyratsolyyliä, imidatsolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, tiatsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, pyrimidyyliä, pyratsinyyliä, indolyyliä, bentsimidatsolyyliä, bentsoksatsolyyliä, bentsisoksatsolyyliä, bentsoksadiatsolyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, kinatsolyyliä tai kinoksalyyliä, jolloin aryyli-tähde samoin kuin heterosykli-
30 sisältävät mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat

35

- fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksialkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atside ja SO_m -alkyyli ($m = 0 - 3$),
 R^1 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, aryyliä tai aralkyyliä tai toinen substituentaista R^1 tai R^3 tarkoittaa hydroksialkyyliä, asetoksimetyyliä, aminoa tai syanoa,
 R^2 tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jonka alkyyliketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin katkaisema tai aryyliä tai aralkyyliä, A tarkoittaa suoraketjuista, haarautunutta tai syklistä alkyleeniryhmää, jossa on enintään 20 hiiliatomia ja joka voi mahdollisesti olla substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkyylillä, alkoksilla, trifluorimetyyllillä tai nitrolla substituoidulla fenyyli ryhmällä tai olla tällaisen katkaisema ja/tai on mahdollisesti yhden tai useamman happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on kaava $-\text{NR}^6-$ tai $-\text{CO}-\text{NR}^7-$, katkaisema, jolloin
 R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat kumpikin vetyä, alempaa hiilivetytähdettä, aryyliä tai aralkyyliä,
 R^4 tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai tähdettä, jolla on kaava
 $\text{CO}-\text{R}^6$, $\text{CO}_2-\text{R}^{5'}$, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, SO_2R^6 tai $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$,
jolloin
 R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty,
 $R^{6'}$ tarkoittaa samaa kuin R^6 , joskaan se ei tarkoita vetyä,
 R^8 tarkoittaa samaa kuin R^5 ja voi olla samanlainen kuin tämä tai erilainen,
 R^5 tarkoittaa aryyliä tai heteroaryyliä, jolloin aryyli samoin kuin heteroaryyli voivat sisältää mahdollisesti 1-3 samanlaista tai erilaista substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksialkyleeni, halogeeni, polyfluorialkoksi,

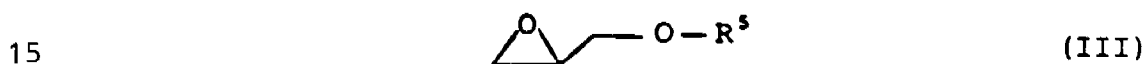
- nitro, syano, atsid, SO_m-R^6 , $-\text{NR}^6-\text{SO}_m$ ($M = 0 - 2$), NR^6R^7 , NR^6COR^7 ja asyyli, jolla on kaava $\text{CO}-\text{R}^6$ ja jolloin alkyyli-
 tähteet voivat olla vuorostaan mahdollisesti yhden tai kah-
 den happiatomin, rikkiatomin tai ryhmitysten, joilla on
 5 kaava $-\text{NR}^6-$, $-\text{CONR}^7-$ tai $-\text{NCO}_2-$, katkaisemat ja/tai voivat
 H
 olla halogeenilla substituoidut ja jolloin R^6 ja R^7 ovat
 samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin edellä
 on esitetty, ja
 10 X tarkoittaa ryhmää $-\text{COR}^9$, jossa R^9 tarkoittaa mahdolli-
 sesti substituotua alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai ani-
 linoa tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryh-
 mää, jolloin alkyyli-ryhmät muodostavat mahdollisesti typpi-
 atomin kanssa 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää
 15 vielä yhtenä heteroatomina happi- tai rikkiatomin,
 tai tarkoittaa ryhmää $-\text{COOR}^{10}$, jossa R^{10} tarkoittaa suora-
 ketjuista, haarautunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai
 tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jonka ketju on mahdol-
 lisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on
 20 mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syanolla, hydrok-
 silla, asyylioksilla, pyridyylillä tai fenyyli-, fenoksi-,
 fenyyli- tai fenyyli-sulfonyyliryhmällä, jolloin aryyli-
 tähteet voivat taas vuorostaan olla edelleen substituoidut
 halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla,
 25 alkyyli-, trifluorimetyyli- tai nitrolla,
 tai on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin
 tässä aminoryhmässä on kaksi samanlaista tai erilaista
 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat
 alkyyli, alkoksialkyyli, aryyli ja aralkyyli, ja jolloin
 30 nämä substituentit muodostavat mahdollisesti typpi-
 atomin kanssa 5-7-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää vielä yh-
 tenä heteroatomina happi- tai rikkiatomin tai N-alkyyli-
 ryhmityksen,
 samoin kuin niiden farmaseuttisesti vaarattomia happoaddi-
 35 tiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että dihydropyridiini-
 amiineja, joilla on yleinen kaava (II)



jossa

R, R¹, R², R³, X ja A tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty ja

10 R^{4'} tarkoittaa vetyä, alkyylä, aryyliä tai aralkyyliä, reagoitetaan epoksidien kanssa, joilla on yleinen kaava (III)



jossa

R⁵ tarkoittaa samaa kuin edellä on esitetty, mahdollisesti inerttisten orgaanisten liuottimien läsnä ollessa lämpötiloissa, jotka ovat välillä 10-150°C ja sen jälkeen muutetaan mahdollisesti niiden happoadditiosuoloiksi.

5. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimusten 1-3 mukaista yhdistettä, jolla on yleinen kaava (I).

25 6. Patenttivaatimusten 1-3 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I), verenkiertosaireuksien torjuntaan.

7. Patenttivaatimusten 1-3 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava (I), käyttö sairauksien torjuntaan.

30 8. Menetelmä patenttivaatimuksen 5 mukaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikutusaine tai vaikutusaineet muutetaan sopivaan annostusmuotoon mahdollisesti käyttämällä tavallisia apu- ja/tai kantaja-aineita.

35 9. Patenttivaatimusten 1-3 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava (I), käyttö lääkeaineiden valmistukseen.

10. Patenttivaatimusten 1-3 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava (I), käyttö lääkeaineiden valmistukseen, joilla on vaikutusta verenkiertoon.