

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 863537 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **863537**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07D211/90**

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **02.09.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.09.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.03.1987**

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

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

04.09.1985 DE P\_3531498.2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Schwenner, Eckhard, BRD, SAKSA, (DE)**

**2 • Kinast, Günther, BRD, SAKSA, (DE)**

**3 • Knorr, Andreas, BRD, SAKSA, (DE)**

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

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Dihydropyridiini-2-hydroksiamiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineissa.**

**Dihydropyridin-2-hydroxyaminer, förfarande för deras framställning och deras användning som läkemedel.**

Dihydropyridiini-2-hydroksiamiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa

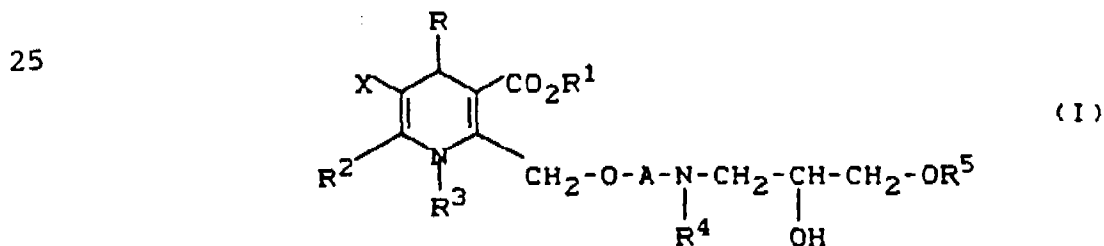
Tämä keksintö koskee uusia dihydropyridiini-2-hydroksiamiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenkiertoon vaikuttavissa lääkeaineissa.

On jo tunnettua, että 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-fenyylihydropyridiini-3,5-dikarboksylihappodiestereitä saadaan, kun 2-bentsylideeniasetetikkahappodiesterin annetaan reagoida  $\beta$ -aminokrotonihappodiesterin tai asetikkahappodiesterin ja ammoniakin kanssa (E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges, 31, 743 (1898)

Edelleen on tunnettua, että tietyillä 1,4-dihydropyridiineillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia (F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

Samoin on DE-hakemusjulkaisuista 2 847 236 ja 2 218 644 tunnettua, että dihydropyridiiniestereitä voidaan käyttää sepelvaltimoihin vaikuttavana aineena ja verenpainetta alentavana aineena.

Tämä keksintö koskee 2-substituoituja 1,4-dihydropyridiini johdannaisia, joilla on yleinen kaava I



30 jossa

R on aryyli tai tienyyli, furyyli, pyrroyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, indolyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli,

35

kinatsolyyli tai kinoksalyyli, jolloin aryyli-ryhmä sekä heterosyklinen yhdiste sisältävät mahdollisesti 1-2 samantyyppistä tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyliryhmä, alkoksi, alkyleeni, dioksi-alkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atsidot tai  $\text{SO}_m$ -alkyyli ( $m = 0-3$ ),  $R^1$  on suoraketjuinen, haaroitettu tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jonka hiiliketjussa on mahdollisesti yksi happi- tai rikkiatomi ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, hydroksilla, asyylioksilla, pyridiylillä tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tai fenyyli-sulfonyyli-ryhmällä, jolloin aryyli-ryhmät taas puolestaan voivat olla substituoituja halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyylillä, trifluorimetyylillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä on kaksi samantyyppistä tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyliryhmä, alkoksi-alkyyli, aryyli ja aryyli-alkyyli, ja jolloin nämä substituentit mahdollisesti muodostavat typpi-atomin kanssa 5-7 atomia sisältävän renkaan, joka voi sisältää vielä heteroatomin happi- tai rikki-atomin tai N-alkyyli-ryhmittymän.

$R^2$  on vety, syano, aryyli, aryyli-alkyyli tai suoraketjuinen tai haaroitettu alkyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu syanolla, OH-ryhmällä, asetoksilla tai halogeenilla.

$R^3$  on vety tai suoraketjuinen tai haaroitettu alkyyliryhmä, jonka alkyyliketjussa on mahdollisesti yksi tai kaksi happiatomia, tai aryyli tai aryyli-alkyyli,

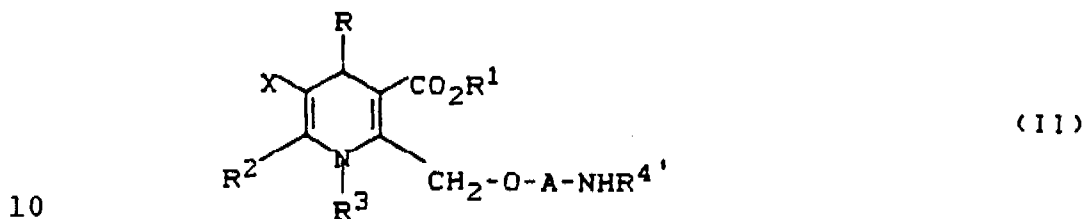
$R^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroitettu alkyyliryhmä, aryyli, aryyli-alkyyli tai kaavojen  $\text{CO}-R^6$ ,  $\text{CO}_2-R^{6'}$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6R^7$ ,  $\text{SO}_2R^6$ ,  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$  mukainen ryhmä, jolloin

$R^6$  ja  $R^7$  ovat samantyyppisiä tai erilaisia ja ovat vety, alempi hiilivetyryhmä, aryyli tai aryyli-alkyyli,

$R^{6'}$  on sama kuin  $R^6$ , ei kuitenkaan vety,  
 merkinällä  $R^8$  on merkinälle  $R^5$  annetut merkitykset ja  
 se voi olla sen kanssa samanlainen tai erilainen,  
 $R^5$  on aryyli tai heteroaryyli, jolloin aryyli- ja hetero-  
 5 aryyli-tyyppit voivat mahdollisesti sisältää 1-3 samanlaista tai  
 erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli,  
 alkyyli, sykloalkyyli, morfoliini, alkoksi, alkyleeni, al-  
 kenyyli, alkenyylioksi, dioksialkyleeni, halogeeni, polyfluo-  
 rialkoksi, nitro, syano, atsidio,  $SO_m-R^6$ ,  $-R^6R^7N-SO_m-$  ( $m=0-2$ ),  
 10  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  ja kaavan  $CO-R^6$  mukainen asyyli, ja jolloin  
 alkyyli-ryhmät puolestaan sisältävät mahdollisesti ketjus-  
 saan yhden tai kaksi happiatomia, rikkiatomia tai kaavojen  
 $-NR^6-$ ,  $-CONR^7-$  tai  $-NCO_2-$  mukaisia ryhmittymiä ja/tai voi-  
 15 vat olla substituoituja halogeenilla ja jolloin  $R^6$  ja  $R^7$   
 ovat samanlaisia tai erilaisia ja niillä on edellä maini-  
 tut merkitykset,  
 A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeni-  
 ryhmä, jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka voi ol-  
 20 la substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla,  
 alkyyli-, alkoksilla, trifluorimetyyli- tai nitrolla  
 substituoidulla fenyyli-ryhmällä tai voi olla sen katkaisema  
 ja/tai jonka hiiliketju on mahdollisesti yhden tai useamman  
 happiatomin, rikkiatomin tai kaavojen  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7-$   
 25 mukaisten ryhmittymien katkaisema, jolloin  
 merkinöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on yllä annetut merkitykset ja  
 X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu  
 alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai anilino tai amino-, mono-  
 alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyli-ryh-  
 30 mät mahdollisesti muodostavat typpi-atomien kanssa 5-7 atomia  
 sisältävän renkaan, joka voi sisältää muuna heteroatomina  
 happi- tai rikkiatomin tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jossa merkinällä  
 $R^{10}$  on sama merkitys kuin merkinällä  $R^1$ , ja  $R^{10}$  voi olla  
 tämän kanssa samanlainen tai erilainen,

ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditioyhdisteitä.

Yleisen kaavan I mukaisia keksinnönmukaisia yhdisteitä valmistetaan antamalla dihydropyridiinien, joilla  
5 on yleinen kaava II



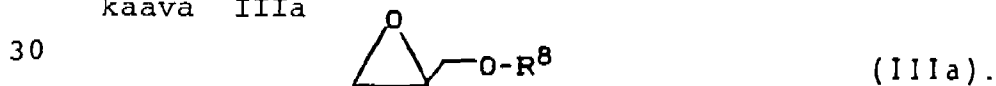
jossa  
merkinnoilla  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$ ,  $X$  ja  $A$  on edellä esitetyt merkitykset, ja  $R^4$  on vety, alkyyli, aryyli tai aryylialkyyli,  
15 reagoida epoksidien kanssa, joilla on yleinen kaava III



jossa  
20 merkinnoilla  $R^5$  on edellä annettu merkitys, mahdollisesti inerttien orgaanisten liuotinten läsnäollessa.

Yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I, jossa  $R^4$  on  $\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ , jolloin  $R^8$  ja  $R^5$  ovat erilaisia, valmistetaan

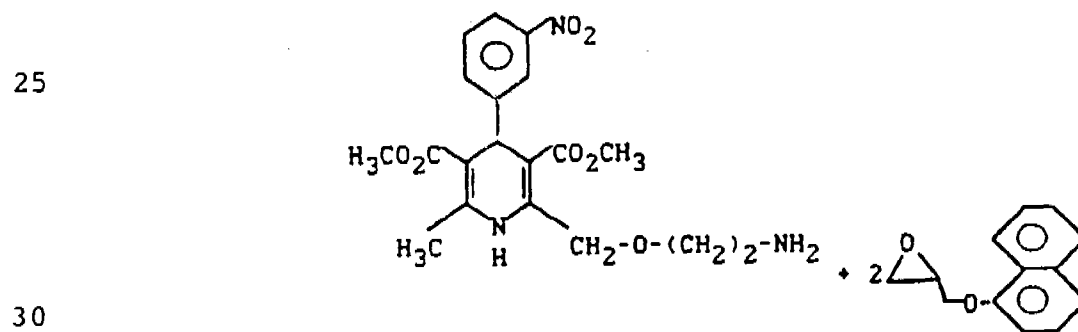
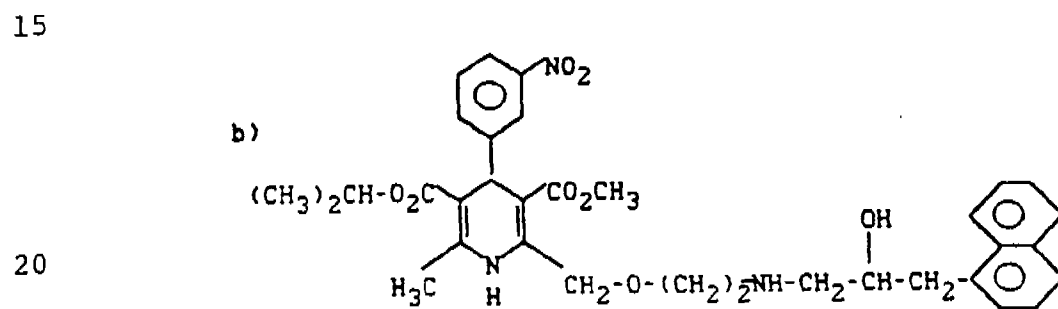
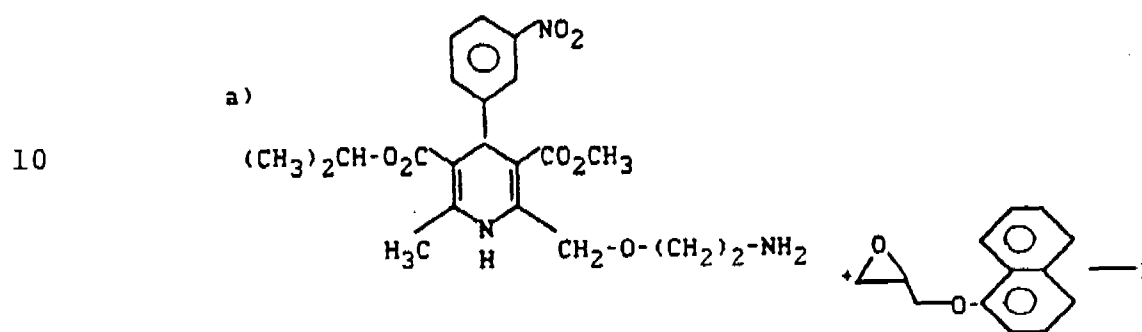
25 edullisesti antamalla primaaristen dihydropyridiiniamiinien (II) reagoida vaiheittain, ensiksi epoksidin kanssa, jolla on substituenttina  $R^5$  (III), ja sen jälkeen toisen epoksidin kanssa, jolla on substituenttina  $R^8$  ja jolla on yleinen kaava IIIa



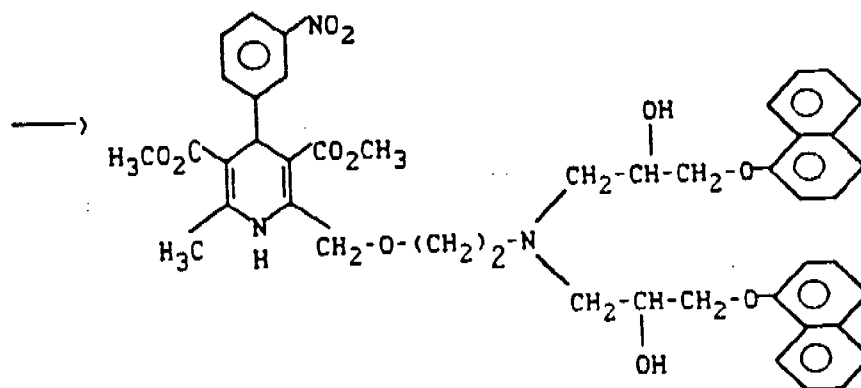
Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa  $R^4$  on ryhmä  $\text{CO}-R^6$ ,  $\text{CO}_2R^{6'}$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6R^7$  tai  $\text{SO}_2R^6$ , valmistetaan antamalla yhdisteiden, joilla on kaava I, jossa  $R^4$  on vety, rea-  
35 goida asylointi- tai sulfonointiaineiden kuten yhdisteiden

$R^{6'}$ CO<sub>2</sub>H,  $R^{6'}$ -COCl,  $(R^{6'}CO)_2O$ ,  $R^{6'}O_2CCl_6$ ,  $R^6R^7N$ -COCl,  $R^6$ -NCO,  $R^{6'}$ -SO<sub>2</sub>Cl kanssa, joissa merkinnöillä  $R^6$ ,  $R^{6'}$  ja  $R^7$  on edellä esitetyt merkitykset.

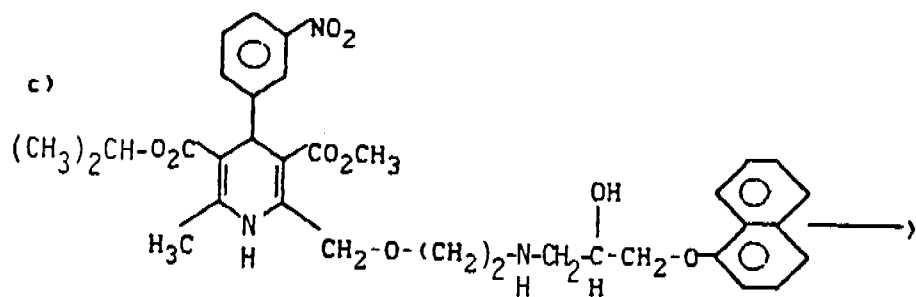
Keksinnönmukaista menetelmää voidaan selventää seuraavissa kaavioissa esitettyjen esimerkkien avulla.



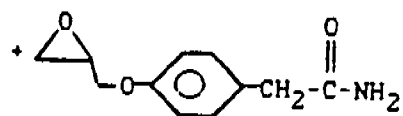
5



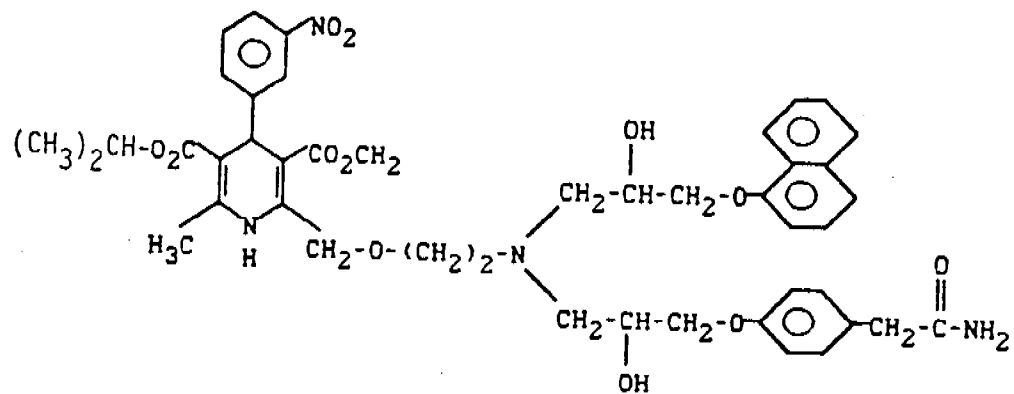
10



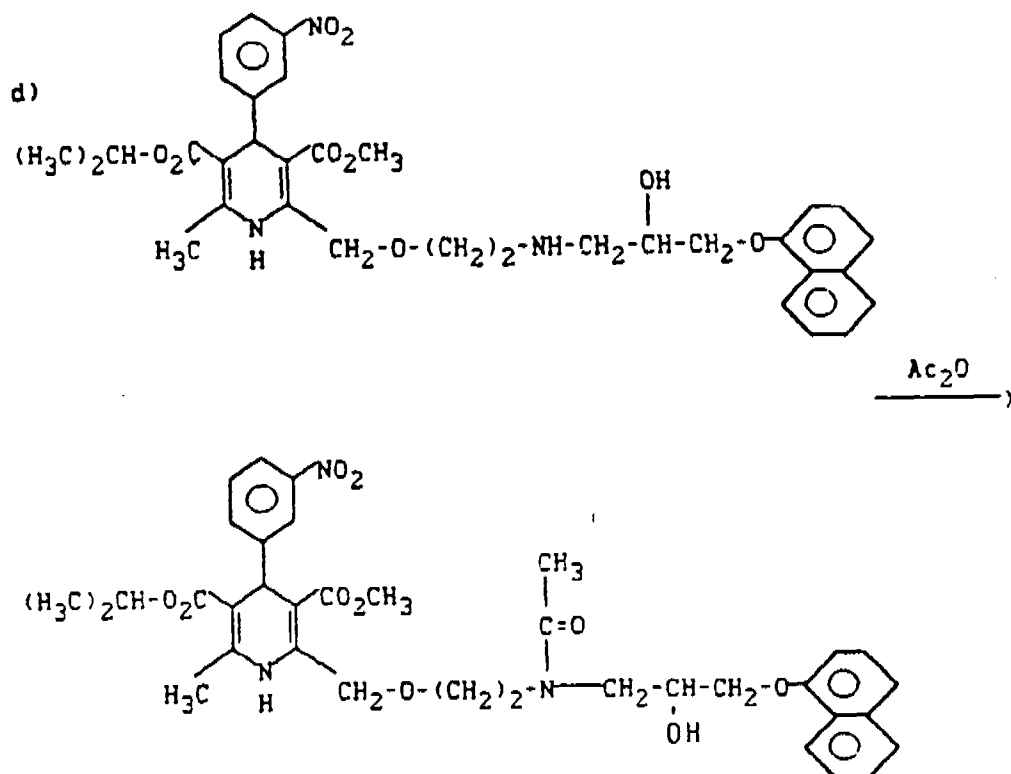
15



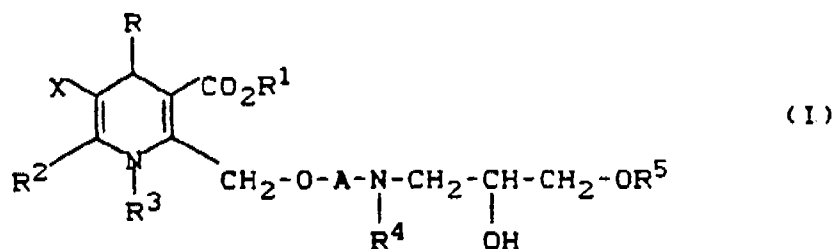
20



25



Erityisen mielenkiintoisia ovat ne keksinnönmukai-  
set yhdisteet, joilla on kaava I



jossa

R on fenyyli, naftyyli tai tienyyli, furyyli, pyrroyli, py-  
ratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli,  
tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsilyyli, pyrimidyyli, pyrat-  
sinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli,  
30 bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, iso-  
kinolyyli, kinatsolyyli tai kinoksalyyli, jolloin mainitut  
rengassysteemit voivat olla substituoituja kulloinkin yh-  
dellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituen-  
tilla ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, suoraketjuinen tai  
35 haaroittunut alkyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia,

- sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia, tri-, tetra- ja pentametyyleeni, dioksimetyyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, difluorimetoksi, tetrafluorietoksi, nitro, syano, atsidotai
- 5 SO<sub>m</sub>-alkyyli, jossa m = 0-2 ja alkyyliässä on edullisesti 1-4 hiiliatomia,
- R<sup>1</sup> on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jossa on korkeintaan 16 hiiliatomia ja jonka ketjussa on mahdollisesti happi- tai
- 10 rikkiatomi ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu fluorigilla, kloorilla, bromilla, syanolla, hydroksilla, pyridyyllillä, asyylioksilla, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tai fenyyli-sulfonyyli-
- 15 ryhmällä, jotka puolestaan taas voivat olla substituoituja fluorigilla, kloorilla, bromilla, syanolla, dialkyyliaminolla (1-4 hiiliatomia), alkoksilla (1-4 hiiliatomia), alkyyli-
- lillä (1-4 hiiliatomia), trifluorimetyyllillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jol-
- loin tällä aminoryhmällä on kaksi samanlaista tai erilais-
- 20 ta substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli (1-4 hiiliatomia), alkoksialkyyli (korkeintaan 8 hiiliatomia), fenyyli, naftyyli tai fenyyli-alkyyli, jolla on 1-4 hiiliatomia alkyyli-
- ryhmässä ja jolloin nämä substituentit mahdollisesti typpi-
- 25 atomin kanssa muodostavat 5-7-renkaan, jolla toisena heteroatomina voi olla happi- tai rikkiatomi tai N-alkyyli-
- ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia,
- R<sup>2</sup> on vety, syano, fenyyli tai bentsoyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu asetoksilla, syanolla,
- 30 hydroksilla, yhdellä tai useammalla fluorigilla, kloorilla tai bromilla,
- R<sup>3</sup> on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut, mahdollisesti yhden happiatomin katkaisema alkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, fenyyli tai bentsoyli,

$R^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli tai ryhmä, jolla on jokin kaavoista  $CO-R^6$ ,  $CO_2R^{6'}$ ,  $CO-NR^6R^7$ ,  $SO_2R^{6'}$ ,  $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-OR^8$ ,

jolloin

$R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety tai hiilivetyryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli tai bentsyyli,

$R^{6'}$  on sama kuin  $R^6$ , ei kuitenkaan vety, merkinnällä  $R^8$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^5$ , ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  $R^5$  on fenyyli, naftyyli tai furyyli, tienyyli, pyrryyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, bentsiadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli, kinoksatsolyyli tai karbatsolyyli, jolloin mainitun rengassysteemit voivat mahdollisesti sisältää 1-2 samanlaista tai erilais-

ta substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli (1-8 hiiliatomia), alkenyyli (2-8 hiiliatomia), sykloalkyyli (5-7 hiiliatomia), alkoksi (1-4 hiiliatomia), alkenyylioksi (2-4 hiiliatomia), alkyleeni (2-4 hiiliatomia), morfolinyyli, dioksialkyleeni (1-3 hiiliatomia), halogeeni, polyfluorial-

koksi (1-4 hiiliatomia), nitro, syano, atsidio,  $SO_m-R^6$ ,  $-R^6R^7N-SO_m-$  ( $m = 0$  tai  $2$ ),  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  ja kaavan  $CO-R^6$  mukainen asyyli, jolloin alkyyli-ryhmän ketjun voi katkaista yksi tai kaksi happiatomia, rikkiatomia tai ryhmittymää, jolla on kaava  $-NR^6-$ ,  $-CONR^7-$  tai  $-NCO-$ , ja/tai se voi olla

substituoitu halogeenilla, ja jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä mainittu merkitys,

A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryhmä, jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, joka puolestaan voi olla

substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkyyliillä, alkoksilla, jossa kussakin voi olla 1-4 hiiliatomia, trifluorimetyyliillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti fenyyli-ryhmän katkaisema, ja/tai joka on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai ryhmittymän, jolla on kaava  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7-$ , katkaisema, jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä annettu merkitys, ja X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti halogeenilla, syanolla, alkoksilla tai dialkyyliaminolla, joissa kussakin on 1-4 hiiliatomia, substituoitu alkyyli, jossa on 1-7 hiiliatomia, fenyyli, naftyyli, fenyylialkyyli tai anilino tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jossa kussakin on 1-4 hiiliatomia, jolloin alkyyli-ryhmät mahdollisesti muodostavat typpi-atomien kanssa 5-7 renkaan, jossa toisena heteroatomina voi olla happi- tai rikki-atomia, tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jolloin merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,

sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiotuotteet.

Fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiotuotteet voivat olla keksinnön mukaisten yhdisteiden epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa muodostamia suoloja. Esimerkkeinä mainittakoon happojen, esim. vetyhalogenidihappojen, rikkihapon, fosforihapon, sulfonihapon, etikkahapon, maleiinihapon, fumaarihapon, sitruunahapon, viinihapon, maitohapon tai bentsoehapon kanssa muodostuneet suolat.

Aivan erityisen mielenkiintoisia ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava I, jossa R on fenyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli tai bentsoksadiatsolyyli, jolloin fenyyli-ryhmällä on 1 tai 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat nitro, trifluorimetyyli, fluori, kloori, syano, alkoksi, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai dioksimetyyleeni,  $R^1$  on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 12 hiiliatomia ja jonka ketju on

mahdollisesti happiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, pyridyyllillä, fenyyllillä tai aminolla,  
 $R^2$  on fenyyli, bentsyyli, metyyli, etyyli, asetoksimetyyli,  
 5 trifluorimetyyli, kloorimetyyli tai bromimetyyli,  
 $R_4^3$  on vety tai alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia,  
 $R^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, bentsyyli tai ryhmä, jolla on jokin kaavoista  $-CO-R^6$ ,  $-CO^2R^{6'}$ ,  $CO-NR^6R^7$ ,  $SO_2R^{6'}$ ,  
 10  $-CH_2-\underset{1}{\underset{|}{CH}}-CH_2-OR^8$ , jolloin  
 $R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, fenyyli tai bentsyyli, merkinnällä  $R^{6'}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^6$ , mutta  
 15 se ei ole kuitenkaan vety,  
 merkinnällä  $R^8$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^5$  ja se on tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  
 $R^5$  on fenyyli, naftyyli tai indolyyli, jolloin fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä, johon kuuluvat fluori, kloori, syano, syklopentyyli, sykloheksyyli, alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-2 hiiliatomia, allyyli, allyylioksi,  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  tai asetyyli,  
 20 A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryhmä, jossa on korkeintaan 12 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä tai on fenyyli-ryhmän katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti happiatomin tai rikiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CONR^7-$  mukaisen ryhmittymän katkaisema, jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä annettu  
 25 merkitys, ja  
 30 X on ryhmä  $-COOR^{10}$ , jolloin merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  
 sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiotuotteet.

Keksinnönmukaisessa menetelmässä tulevat kyseeseen kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluivat edullisesti alemmat alkoholit kuten etanoli, metanoli, propanoli tai isopropanoli, eetterit kuten dioksaani, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai glykolimonoetyylieetteri sekä klooratut hiilivedyt kuten dikloorimetaani, kloroformi ja 1,2-dikloorietaani, sekä näiden liuottimien seokset.

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

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta voidaan käyttää myös alennettua tai korotettua painetta. Tavallisesti työskennellään normaalipaineessa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden synteesissä, silloin kun merkinnällä  $R^4$  tarkoitetaan vetyä, käytetään kaavan II mukaisia vastaavia amiineja molaariset - molaariseen määrään nähden kaksinkertaiset määrät.

Valmistettaessa yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa  $R^4$  on ryhmä  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ , käytetään kaavan III mukaisia vastaavia epoksidgeja molaariset - molaariseen määrään nähden kolminkertaiset määrät.

Asyloitaessa tai sulfonoitaessa käytetään reagoivia aineita molaariset määrät.

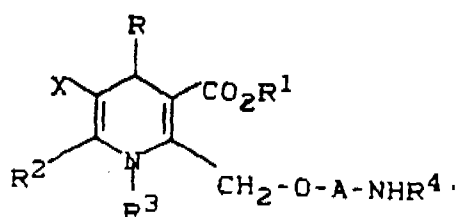
Seuraava valmistusmenetelmä on esitetty vain selvennyksen vuoksi, eikä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus rajoitu tähän menetelmään, vaan jokainen tämän menetelmän muunnelma on samalla tavalla käytettävissä keksinnönmukaisen yhdisteen valmistukseen.

Lähtöaineiden valinnasta riippuen keksinnönmukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisissä muodoissa, jotka käyttäytyvät joko kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai eivät käyttäydy kuten kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Sekä antibodit, raseemiset muodot että diastereomeeri-

seokset ovat tämän keksinnön kohteena. Raseemiset muodot samoin kuin diastereomeerit voidaan erottaa tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yhtenäisiin osiin (vrt. esim. E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Lähtöaineina käytetyt dihydropyridiinit, joilla on yleinen kaava II, ovat osittain tunnettuja (EP-OS 89 167).

Keksintö koskee myös uusia lähtöaineina käytettyjä dihydropyridiinejä, joilla on kaava IIa



(IIa),

jossa

R on aryyli tai tienyyli, furyyli, pyrryyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyli, pyratsinyyli, indolyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyli, isokinolyli, kinatsolyli tai kinoksalyli, jolloin aryyli-ryhmällä ja heterosyklisellä yhdisteellä on mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksi-alkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluoriaalkoksi, nitro, syano, atsido tai SO<sub>m</sub>-alkyyli (m = 0-3),

R<sup>1</sup> on suoraketjuinen, haaroitunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jonka ketju on mahdollisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, hydroksilla, asyylioksilla, pyridyyllillä tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tai fenyyli-sulfonyyli-ryhmällä, jolloin asyyli-ryhmät taas puolestaan voivat olla substituoitua halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai nitrolla,

5 tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä on kaksi samanlaista tai erilais-  
ta substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli, alkoksi-  
alkyyli, aryyli ja aryylialkyyli ja jolloin nämä substituen-  
tit mahdollisesti typpiätomien kanssa muodostavat 5-7-renkaan,  
5 jossa toisena heteroatomina voi olla happi- tai rikkiatomi  
tai N-alkyyli-ryhmittymä.

$R^2$  on vety, syano, aryyli, aryylialkyyli tai suoraket-  
juinen tai haaroittunut alkyyli, joka on mahdollisesti subs-  
tituoitu syanolla, hydroksilla, asetoksilla tai halogeenilla,  
10  $R^3$  on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jon-  
ka alkyyliketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiäto-  
mien katkaisema, tai aryyli tai aryylialkyyli,  
 $R^4$  on vety, alkyyli, aryyli tai aryylialkyyli,

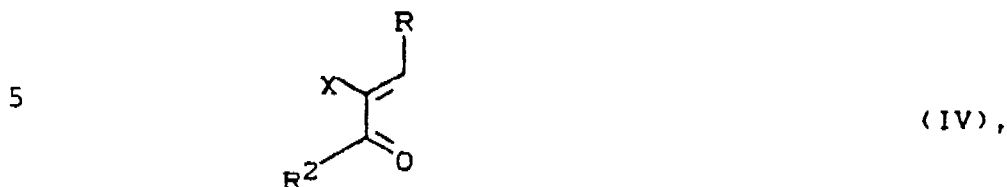
15 A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryh-  
mä, jossa on korkeintaan 20 hiiliäatomia ja joka on mahdolli-  
sesti substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminol-  
la, alkyylillä, alkoksilla, trifluorimetyyllillä tai nitrol-  
la substituoidulla fenyyliäryhmällä tai voi olla fenyyliäryh-  
män katkaisema, ja/tai joka on mahdollisesti yhden tai useam-  
20 man happiätoimen, rikkiätoimen tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7-$   
mukaisen ryhmittymän katkaisema, jolloin

$R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alem-  
pi hiilivety, aryyli tai aryylialkyyli, ja jolloin  
25 A ei kuitenkaan saa olla mikään ryhmistä  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  
 $-CH_2CH(CH_3)-$  ja  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ,  
ja

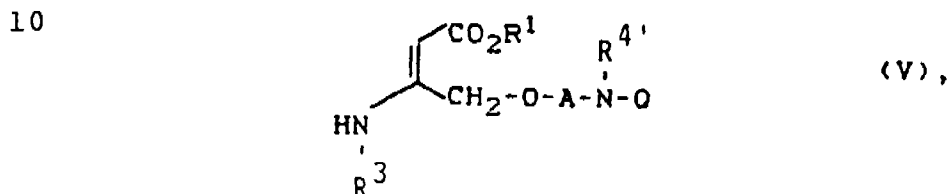
X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu al-  
kyyi, aryyli, aryylialkyyli tai anilino tai amino-, monoal-  
kyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyliryhmät  
30 mahdollisesti muodostavat typpiätoimen kanssa 5-7 renkaan,  
jossa voi toisena heteroatomina olla happi- tai rikkiatomi,  
tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jossa merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys  
kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen  
tai erilainen,

35 sekä niiden happoadditiotuotteita.

Yleisen kaavan II mukaisia dihydropyridiinejä voidaan valmistaa antamalla yhdisteiden, joilla on kaava IV



jossa merkinnöillä R, R<sup>2</sup> ja X on edellä esitetyt merkitykset, reagoida enamiinien kanssa, joilla on yleinen kaava V



15 jossa merkinnöillä R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4'</sup> ja A on edellä esitetyt merkitykset ja Q on aminosuojaryhmä, edullisesti tert.butyylioksikarbonyyli tai bentsyyli, tai R<sup>4'</sup> ja Q yhdessä muodostavat ftaaliamidin, inertissä liuottimessa ja sen jälkeen lohkaistaan aminosuojaryhmä tunnetulla tavalla.

20 Liuottimina tulevat kyseeseen kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alemmat alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, eetterit kuten dioksaani, tetrahydrofuraani tai dietyyli-eetteri, sekä klooratut hiilivedyt kuten di-, tri- tai tetra-

25 rakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani tai trikloorietyleeni.

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

30

Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta voidaan käyttää myös korotettuja ja alennettuja paineita. Tavallisesti työskennellään normaalipaineessa.

Aminoryhmän lohkaus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi hydraamalla palladiumin/luuhiilen

35

avulla happamissa olosuhteissa, kun Q on bentsyyli, tai kun Q on ftaali-imidiryhmä, suojaryhmän lohkaus suoritetaan tavallisesti hydratsiinihydraatilla orgaanisessa liuottimessa kuten eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, tai alkoholeissa, esim. metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa.

Yleisen kaavan IV mukaiset ylideeniyhdisteet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä (G. Jones, "The Knoevenagel Condensation", Organic Reactions XV, 204 (1967)). Yleisen kaavan V mukaiset enamiinit ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä (EP-OS 89 167).

Esimerkkeinä keksinnönmukaisesti välituotteina käytettyistä yleisen kaavan II mukaisista dihydropyridiineistä mainittakoon

2-[2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2-aminoetoksi)metyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-butoksikarbonyyli-6-metyyli-4-(3-nitrofenyyli)-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-4-metoksikarbonyyli-5-isopropoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2-aminoetoksi)metyyli]-4-bentsoksadiatsolyyli-3-etoksikarbonyyli-5-isopropoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2S-aminopropoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2S-aminobutoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2S-amino-2S-fenyylietoksi)metyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-4-(2-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini,  
 2-[2R-amino-2R-fenyylietoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-3-isopropoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini.

Yleisen kaavan III tai kaavan IIIa mukaiset lähtö-  
aineina käytetyt epoksidit ovat kirjallisuudesta tunnettu-  
ja ja niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen  
menetelmien avulla (vrt. A.F. Growth ja L.H. Gnuth, J. Med.  
5 Chem. 11, 1009 (1968)).

Esimerkkeinä mainittakoon

- 1-fenoksi-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-metoksifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(3-metoksifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 10 1-(2-allyylifenoksi)-2,4-epoksipropaani,
- 1-(2-allyylioksifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-karbatsolyylioksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-metoksietyylifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-indolyylioksi)-2,3-epoksipropaani,
- 15 1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-allyyli-3-metoksifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(2-syanofenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(5-allyyli-2-etoksifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-aminokarbonyylimetyylifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 20 1-(4-metyylikarbaminoyylietyylifenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(2-asetyyli-4-propioniamidofenoksi)-2,3-epoksipropaani,
- 1-(4-asetamidofenoksi)-2,3-epoksipropaani.

Kaavan I mukaisilla uusilla keksinnönmukaisilla yh-  
disteillä on laaja ja monipuolinen farmakologinen vaikutus-  
25 alue. Niillä on kalsiumantagonistisia ja  $\beta$ -adrenoresepto-  
reja salpaavia ominaisuuksia. Yllättävästi ne estävät eris-  
tettyjen kaniininaorttien kaliumkloridilla tai noradrenaliinilla aikaansaatuja supistumisia (koejärjestely julkaisusta  
R. Towart, J. Cardiovascular Pharmacology 4, 895-902 (1982)).

30 Eläinkokeessa pystyttiin erikseen osoittamaan seuraavia  
päävaikutuksia:

1. Yhdisteet vaikuttavat parenteraalisesti, oraali-  
sesti ja perlinguaalisesti annettuna selvästi sepelvaltimo-  
suonia laajentavasti. Tätä sepelvaltimoverisuoniin kohdis-  
35 tuvaa vaikutusta vahvistaa samanaikainen sydämen kuormitus-  
ta vähentävä vaikutus.

$\beta$ -adrenergisiin reseptoreihin kohdistuvan antagonisoivan li-  
sävaikutuksen vuoksi yhdisteet estävät sydämen patologises-  
ti kohonneen supistumisen. Ne vaikuttavat tai muuttavat sy-  
dämen aineenvaihduntaa säästämällä energiaa.

5           2. Ärsytyksen ja kiihotuksen johtoratajärjestelmän  
kiihottuvuus sydämen sisäpuolella laskee, niin että terapeut-  
tisilla annoksilla saadaan tulokseksi osoitettavissa oleva  
antiarytminen vaikutus.

10           3. Suonien sileiden lihasten jännitys (tonus) piene-  
nee voimakkaasti yhdisteiden vaikuttaessa. Tämä spasmolyytti-  
nen vaikutus suoniin voi tapahtua koko verisuonistossa tai  
se voi ilmetä enemmän tai vähemmän eristetyissä, paikalli-  
sissa suoniston alueissa (esim. keskushermostosysteemissä tai  
munuaisissa). Sen vuoksi yhdisteet sopivat erityisesti aivo-  
15    terapiaan ja lääkkeeksi hoidettaessa munuaisten toimintahäi-  
riöitä.

          4. Yhdisteet alentavat normaalipaineen tai kohonneen  
paineen omaavien eläinten verenpainetta ja niitä voidaan  
siis käyttää antihypertensiivisinä aineina.

20           5. Yhdisteillä on voimakkaasti lihasten jännitystä  
laukaisevia vaikutuksia, jotka tulevat selvästi esiin vat-  
san, suoliston, virtsa- ja sukupuolielinten alueen ja hengi-  
tyssysteemin sileissä lihaksissa.

          6. Yhdisteet alentavat sydämen lyöntitiheyttä.

25           Näiden ominaisuuksien perusteella keksinnönmukaiset  
yhdisteet sopivat erityisen hyvin akuutin ja kroonisen iske-  
miallisen (verettömän) sydäntaudin estämiseen ja hoitoon  
laajimmassa mielessä, korkean verenpaineen hoitoon, sydämen  
rytmihäiriöiden, raskaudenaikaisen korkean verenpaineen,  
30    feokromosytooman, hypertrooppisiin sydänlihassairauksien  
ja hyperkineettisten sydänoireiden hoitoon ja akuutissa  
sydäninfarktissa ja sydänhalvauksessa sydämen suojaamiseen  
sekä sekundaarisen infarktin estämiseen.

35           Sen lisäksi yhdisteitä voidaan käyttää lisälääkityk-  
senä kilpirauhasen liikatoiminnan, Parkinsonin taudin, pelko-

tilojen, migreenin, psykosomaattisten häiriöiden ja glaukooman oireidenmukaiseen hoitoon.

Uudet vaikuttavat aineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavallisiin antomuotoihin kuten tableteiksi, kapsleiksi, rakeiksi, pilleriksi, rakeistetuiksi tuotteiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttämällä inerttejä, ei-toksisia farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita ja liuottimia. Tällöin terapeuttisesti vaikuttavan yhdisteen tulee olla noin 0,5 - 90 paino-% kokonaisseoksesta, eli määrän tulee olla sellainen, että se riittää kattamaan ilmoitetun annostelualueen.

Antomuodot valmistetaan esimerkiksi laimentamalla vaikuttavaa ainetta liuottimilla ja/tai kantaja-aineilla, mahdollisesti käyttämällä emulgointi- ja/tai dispergointiaineita, jolloin esimerkiksi käytettäessä vettä laimentimena voidaan käyttää mahdollisesti orgaanista liuotinta liuottamista helpottavana aineena.

Apuaineina mainittakoon esimerkiksi vesi, ei-toksiset orgaaniset liuottimet kuten parfiini (esim. maaöljyfraktiot), kasviöljyt (esim. maapähkinä-/seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), kiinteät kantaja-aineet kuten esim. luonnolliset kivijauheet (esim. kaoliini, alumiinioksidit, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim. hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet (esim. polyoksietyleni-rasvahappoesteri, polyoksietyleni-rasva-alkoholieetteri, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijäteliemet, metyyliiselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja liukumista edistävät aineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steaariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Antaminen tapahtuu tavallisella tavalla, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, erityisesti perlinguaalisesti tai laskimonsisäisesti. Käytettäessä oraalista anto-

tapaa tabletit voivat tietenkin sisältää mainittujen kantaja-aineiden lisäksi myös lisäaineita kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten täyteaineiden kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin ja yms. kanssa. Lisäksi voidaan käyttää liukumista edistäviä aineita kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tabletointiin. Jos kyseessä ovat vesiliuokset ja/tai eliksiirit, jotka on tarkoitettu oraaliseen käyttöön, vaikuttaviin aineisiin voidaan sekoittaa edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

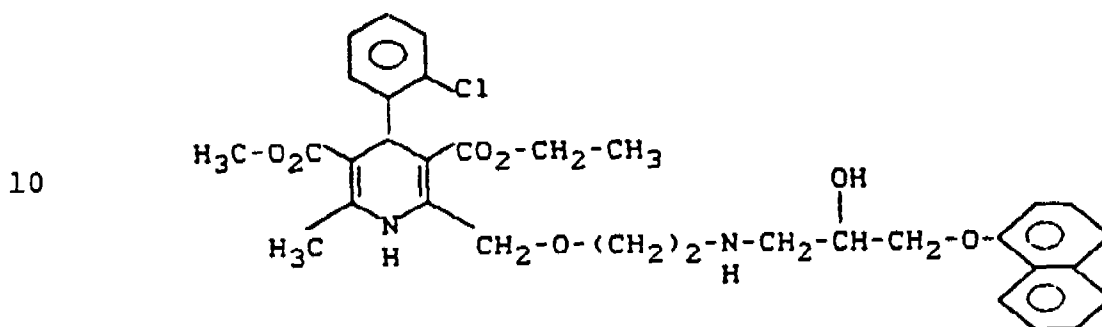
Jos on kyseessä parenteraalinen käyttö, vaikuttavien aineiden liuoksia voidaan käyttää yhdessä sopivien nestemäisten kantaja-aineiden kanssa.

Tavallisesti on osoittautunut edulliseksi suonensisäisen käytön yhteydessä käyttää annostelumääriä, jotka ovat noin 0,001 - 5 mg/kg, edullisesti noin 0,05 - 2 mg/kg ruumiinpainoa päivässä tehokkaiden tulosten aikaansaamiseksi, ja oraalisisessä käytössä annostelu on noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainoa päivässä.

Siitä huolimatta voi olla mahdollisesti tarpeellista poiketa ilmoitetuista määristä, nimittäin koe-eläinten ruumiinpainosta tai käyttötavasta riippuen, mutta myös eläinlajin ja sen yksilöllisen lääkkeeseen suhtautumisen perusteella tai riippuen antomuototavasta ja antamisen ajankohdasta tai aikavälistä, jolla lääkettä annetaan. Niinpä voi joissakin tapauksissa olla riittävää käyttää vähemmän kuin edellä mainittu vähimmäismäärä, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja täytyy ylittää. Käytettäessä suurempia määriä voi olla suositeltavaa jakaa määrä useisiin yksittäisiin annoksiin otettavaksi useita kertoja päivässä. Ihmislääketieteessä käytettäessä käytetään samaa annostelu-aluetta. Edellä oleva esitys pätee myös tässä tapauksessa.

ValmistusesimerkkejäEsimerkki 1

2-(2-[2-hydroksi-3(1-naftyylioksi)-1-propyyli]-amino-  
etoksi)-metyyli-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-me-  
5 toksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini



15 Liuos, joka sisälsi 8,2 g (20,0 mmol) 2-[2-(2-aminoetoksi)-metyyli]-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiiniä 80 millilitras-  
sa isopropanolia, sekoitettiin 2,0 gramman (100 mmol) kanssa  
1-(1-naftyylioksi)-2,3-epoksia ja refluksoitettiin samalla se-  
koittaen 24 tuntia.

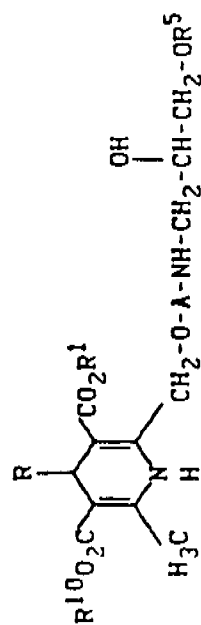
20 Sen jälkeen suoritettiin haihdutus tyhjössä ja muodos-  
tunut jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyt-  
tämällä silikageeliä (40-63  $\mu$ m) ja ajoliuoksena kloroformi/-  
metanoli/ $\text{NH}_3$ -seosta (20:1:0,05) (Systeemi 1).

25 Tyhjössä suoritettun haihdutuksen jälkeen saatu amor-  
finen jauhe kuivattiin tyhjössä lämpötilassa 40°C.

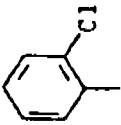
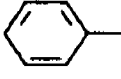
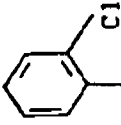
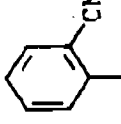
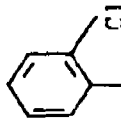
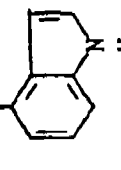
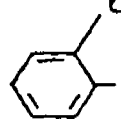
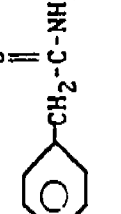
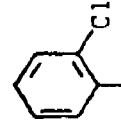
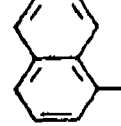
Saanto: 4,46 g (73,1 %)

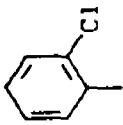
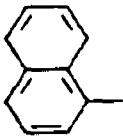
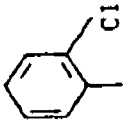
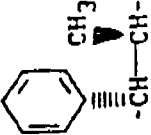
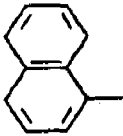
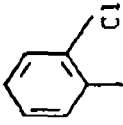
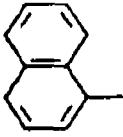
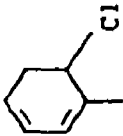
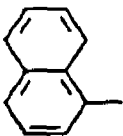
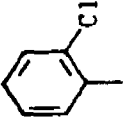
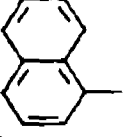
| Analyysi: | C     | H    | Cl   | N    |
|-----------|-------|------|------|------|
| Laskettu  | 65,07 | 6,12 | 5,82 | 4,59 |
| Saatu     | 65,12 | 6,15 | 5,82 | 4,61 |

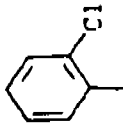
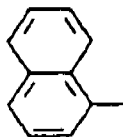
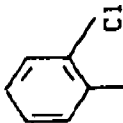
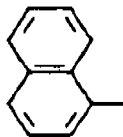
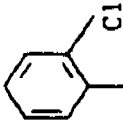
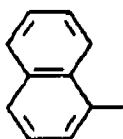
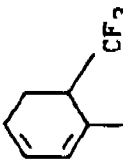
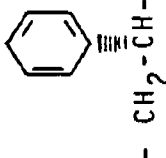
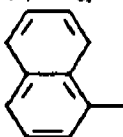
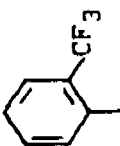
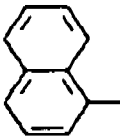
Seuraavassa taulukossa esitetyt esimerkit on valmistettu analogisesti esimerkin 1 kanssa



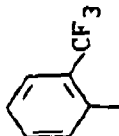
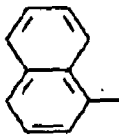
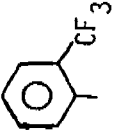
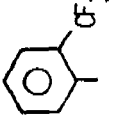
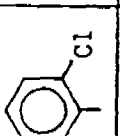
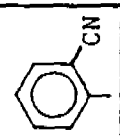
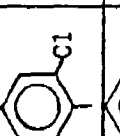
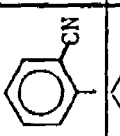
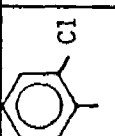
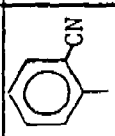
| Esi-<br>merkki | R | R <sup>1</sup>                 | R <sup>10</sup>                    | A                                  | R <sup>5</sup> | Analyysi          | C              | H            | N            | Cl | N | Saanto<br>% teoreet-<br>tisesta | R <sub>f</sub> |
|----------------|---|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------|--------------|----|---|---------------------------------|----------------|
| 2              |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                | laskettu<br>saatu | 63,96<br>63,85 | 6,02<br>6,01 | 6,78<br>6,75 |    |   | 68,5                            | 0,44           |
| 3              |   | -CH <sub>3</sub>               | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                | laskettu<br>saatu | 65,53<br>64,47 | 6,31<br>6,28 | 5,69<br>5,72 |    |   | 56,0                            | 0,44           |
| 4              |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                | laskettu<br>saatu | 65,97<br>65,94 | 6,48<br>6,50 | 5,56<br>5,58 |    |   | 81,4                            | 0,40           |
| 5              |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - |                | laskettu<br>saatu | 65,20<br>65,18 | 6,25<br>6,29 | 8,69<br>8,73 |    |   | 72,3                            | 0,43           |

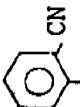
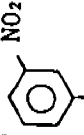
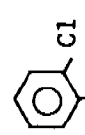
| Esi-<br>merkki | R                                                                                     | R <sup>1</sup>                 | R <sup>10</sup>  | A                                                                                                        | R <sup>5</sup>                                                                        | Analyysi               | C              | H            | Cl           | N            | Saanto<br>% teoreet-<br>tisesta | R <sub>f</sub> |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------------|----------------|
| 6              |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                                      |    | laskettu<br>saatu      | 62,30<br>62,45 | 6,31<br>6,40 | 6,34<br>6,28 | 5,01<br>5,03 | 61,7                            | 0,37           |
| 7              |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                                      |    | laskettu<br>saatu      | 61,69<br>61,73 | 5,87<br>5,90 | 6,07<br>6,05 | 7,19<br>7,22 | 56,2                            | 0,37           |
| 8              |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                                      |    | laskettu<br>saatu      | 65,25<br>64,98 | 6,07<br>6,09 | 5,93<br>5,84 | 7,03<br>7,07 | 64,8                            | 0,30           |
| 9              |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                                      |   | las-<br>kettu<br>saatu | 60,23<br>60,33 | 6,52<br>6,74 | 5,74<br>5,90 | 6,79<br>6,83 | 49,1                            | 0,12           |
| 10             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub> |  -CH <sub>2</sub> - |  | las-<br>kettu<br>saatu | 65,53<br>64,97 | 6,31<br>6,34 | 5,69<br>5,75 | 4,49<br>4,38 | 80,3                            | 0,43           |

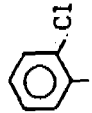
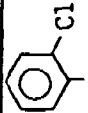
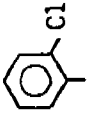
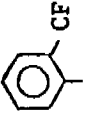
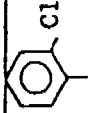
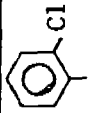
| Esi-<br>merkki | Analyysi                                                                              |           |          |                                                                                     |                                                                                       | Saanto<br>% teoreet-<br>tisesti |              |              |              | $R_f$        |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                | R                                                                                     | $R^1$     | $R^{10}$ | A                                                                                   | $R^5$                                                                                 | C                               | H            | Cl           | N            |              |
| 11             |    | $-C_2H_5$ | $-CH_3$  | $-CH_2-CH-$<br>$\equiv C_2H_5$                                                      |    | 65,98<br>65,83                  | 6,49<br>6,39 | 5,56<br>5,60 | 4,39<br>4,32 | 67,6<br>0,51 |
| 12             |    | $-C_2H_5$ | $-CH_3$  |  |    | 68,71<br>69,01                  | 6,19<br>6,23 | 5,07<br>5,15 | 4,01<br>4,08 | 52,8<br>0,56 |
| 13             |    | $-C_2H_5$ | $-CH_3$  | $-CH_2-CH-$<br>$\equiv CH(CH_3)_2$                                                  |    | 66,39<br>66,48                  | 6,66<br>6,59 | 5,44<br>5,60 | 4,30<br>4,19 | 48,9<br>0,53 |
| 14             |  | $-C_2H_5$ | $-CH_3$  | $-O-(CH_2)_2-$                                                                      |  | 64,36<br>64,72                  | 6,33<br>6,41 | 5,43<br>5,38 | 4,29<br>4,35 | 70,5<br>0,37 |
| 15             |  | $-C_2H_5$ | $-CH_3$  | $-O-CH_2-CH-$<br>$\equiv C_2H_5$                                                    |  | 65,24<br>65,72                  | 6,66<br>6,80 | 5,20<br>5,13 | 4,11<br>4,22 | 62,7<br>0,43 |

| Esi-<br>merkki | R                                                                                     | R <sup>1</sup>                 | R <sup>10</sup>                                                                                                        | A                                                                                                               | R <sup>5</sup>                                                                        | Analyysi          | C              | H            | Cl           | N            | Saanto<br>%<br>teoreettis-<br>esta | R <sub>F</sub> |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------------|----------------|
| 16             |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                                                              |    | laskettu<br>saatu | 66,39<br>66,50 | 6,65<br>6,72 | 5,44<br>5,38 | 4,30<br>4,21 | 61,0                               | 0,35           |
| 17             |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -                                                                              |    | laskettu<br>saatu | 66,80<br>66,54 | 6,81<br>6,93 | 5,32<br>5,40 | 4,21<br>4,32 | 58,1                               | 0,38           |
| 18             |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -                                                                             |    | laskettu<br>saatu | 68,59<br>69,01 | 7,53<br>7,49 | 4,82<br>4,76 | 3,80<br>3,90 | 66,3                               | 0,4            |
| 19             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                         | <br>- CH <sub>2</sub> -CH- |  | laskettu<br>saatu | 67,10<br>67,23 | 6,04<br>6,09 | 7,76<br>7,82 | 3,81<br>3,94 | 42,8                               | 0,69           |
| 20             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |                            | las-<br>kettu<br>saatu                                                                | 64,35<br>64,95    | 6,64<br>6,58   | 7,83<br>7,92 | 5,77<br>5,69 | 73,6         | 0,32                               |                |

26

| Esi-<br>merkki | Analyysi                                                                              |                                    |                                    |                                                                                                      |                                                                                       | Saanto<br>& teoreet-<br>tisesti |              | R <sub>F</sub> |              |               |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
|                | R                                                                                     | R <sup>1</sup>                     | R <sup>10</sup>                    | A                                                                                                    | R <sup>5</sup>                                                                        | C                               | H            | F              | N            |               |
| 21             |    | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |    | 61,99<br>61,83                  | 6,04<br>6,10 | 7,95<br>7,88   | 3,90<br>3,93 | 39,8<br>0,48  |
| 22             |    | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> - | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                                | laskettu<br>saatu                                                                     | 59,4<br>59,2                    | 6,2<br>6,1   | 8,5<br>8,4     | 4,8<br>4,6   | 68,6<br>0,358 |
| 23             |    | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> - | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -              | laskettu<br>saatu                                                                     | 62,0<br>61,7                    | 6,8<br>6,7   | 8,4<br>8,4     | -<br>-       | 81,2<br>0,242 |
| 24             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -CH <sub>3</sub>                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -                                                                  |  | ber. 65,98<br>gef. 65,5         | 7,32<br>7,22 | 5,91<br>5,75   | 4,99<br>5,23 | 67,3<br>0,43  |
| 25             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -CH <sub>3</sub>                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                                |  | ber. 61,25<br>gef. 60,9         | 6,05<br>5,98 | 6,69<br>6,59   | 5,64<br>5,8  | 73,4<br>0,33  |
| 26             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | -CH <sub>3</sub>                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -                                                                   |  | ber. 63,86<br>gef. 63,5         | 6,56<br>6,49 | 6,56<br>6,52   | 5,54<br>5,7  | 82,3<br>0,24  |

| Esi-<br>merkki | R                                                                                    | R <sup>1</sup>                 | R <sup>10</sup>                    | A                                                                                  | R <sup>5</sup>                                                                       | Analyysi                                          | Saanto<br>% teoreet-<br>tisesta | R <sub>f</sub> |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 27             |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                   | $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{matrix}$ |   | C 63,42<br>H 6,70<br>Cl 4,77<br>laskettu<br>saatu | 68,1                            | 0,50           |
| 28             |   | -CH <sub>3</sub>               | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                |   | C 62,9<br>H 6,1<br>Cl 4,8<br>laskettu<br>saatu    | 72,3                            | 0,47           |
| 29             |   | -CH <sub>3</sub>               | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                |   | C 62,5<br>H 6,4<br>Cl 4,8<br>laskettu<br>saatu    | 59,8                            | 0,47           |
| 30             |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                |   | C 61,9<br>H 5,9<br>Cl 6,9<br>laskettu<br>saatu    | 65,4                            | 0,44           |
| 31             |   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                   | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                |   | C 62,1<br>H 6,2<br>Cl 7,38<br>laskettu<br>saatu   | 75,1                            | 0,45           |
| 32             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                   | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                                |  | C 60,8<br>H 6,0<br>Cl 4,47<br>laskettu<br>saatu   | 61,9                            | 0,51           |

| Esi-<br>merkki | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                 | R <sup>10</sup>                | A                                                                                                            | R <sup>5</sup>                                                                      | Analyysi                           | Saanto<br>% teoreet-<br>tisesti | R <sub>f</sub>     |                    |       |       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|
| 33             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -<br>CH <sub>3</sub><br> <br>-CH <sub>2</sub> -CH-                         |  | C<br>laskettu 66,62<br>saatu 66,0  | H<br>7,74<br>7,1                | N<br>4,09<br>4,0   | Cl<br>5,18<br>5,3  | 67,4  | 0,432 |
| 34             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -CH <sub>2</sub> -CH-                                                                                        |  | C<br>laskettu 62,88<br>saatu 62,25 | H<br>6,46<br>6,1                | N<br>4,89<br>4,7   | Cl<br>6,19<br>6,2  | 93,79 | 0,436 |
| 35             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                                        |  | C<br>laskettu 61,74<br>saatu 61,5  | H<br>6,47<br>6,31               | N<br>4,64<br>4,47  | Cl<br>5,88<br>5,9  | 82,14 | 0,348 |
| 36             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH-<br> |  | C<br>laskettu 65,16<br>saatu 64,87 | H<br>6,01<br>5,79               | N<br>4,105<br>4,03 | F<br>2,78<br>2,6   | 61,3  | 0,637 |
| 37             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>                                                                             |  | C<br>laskettu 63,95<br>saatu 63,49 | H<br>6,828<br>6,62              | N<br>4,66<br>4,37  | Cl<br>5,9<br>6,12  | 69,5  | 0,315 |
| 38             |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>                                                                             |  | C<br>laskettu 64,44<br>saatu 64,12 | H<br>6,99<br>6,73               | N<br>4,55<br>4,32  | Cl<br>5,76<br>5,85 | 75,6  | 0,308 |

Ajoliuos esimerkeissä 1-9, 11-13 ja 27-32:

CHCl<sub>3</sub> 20 paino-osaa  
CH<sub>3</sub>OH 1 paino-osa  
NH<sub>3</sub> 0,05 paino-osaa

Ajoliuos esimerkeissä 10, 14, 16-21, 24-26 ja 33-38:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 paino-osaa  
CH<sub>3</sub>OH 10 paino-osaa  
NH<sub>3</sub> 1 paino-osa

Ajoliuos esimerkeissä 22 ja 23:

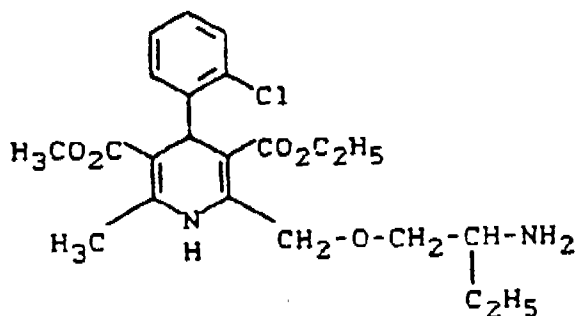
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 paino-osaa  
CH<sub>3</sub>OH 10 paino-osaa

Esimerkki 39 (välituote)

2-[ (2S-aminobutoksi) metyyli ]-4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini

5

10



15

Liuosta, joka sisälsi 56,7 g (100 mmol) 4-(2-kloorifenyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-2-(2S-ftaali-imidobutoksi)metyyli-1,4-dihydropyridiiniä ja 25 g hydratsiinihydraattia 1000 millilitrassa etanolia, refluksoitettiin kaksi tuntia.

20

Syntyvä saostuma suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin kolmasosaan tilavuudesta rotaatiohaiduttimessa. Sen jälkeen kun oli lisätty 500 ml metyleenikloridia, suoritettiin pesu 500 millilitralla vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä. Näin saatu amorfinen tuote kuivattiin lämpötilassa 40°C öljypumpulla aikaansaadussa tyhjiössä.

25

Saanto: 23,2 g (53,1 %)

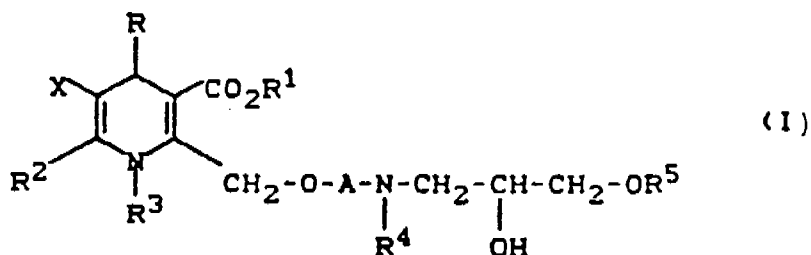
|          | C     | H    | Cl   | N    |
|----------|-------|------|------|------|
| laskettu | 60,47 | 6,69 | 8,11 | 6,41 |
| saatu    | 60,58 | 6,72 | 8,34 | 6,50 |

## Patenttivaatimukset:

1. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että niillä on yleinen kaava I

5

10



jossa

R on aryyli tai tienyyli, furyyli, pyrroyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli tai kinoksalyyli, jolloin aryyyliryhmä sekä heterosyklinen yhdiste sisältävät mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksialkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atside tai  $\text{SO}_m$ -alkyyli ( $m = 0-3$ ),  $\text{R}^1$  on suoraketjuinen, haaroitunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jonka ketju on mahdollisesti yhden happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, hydroksilla, asyylioksilla, pyridyylillä tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyloitio- tai fenyyli-sulfonyyliryhmällä, jolloin aryyyliryhmät taas puolestaan voivat olla substituoitua halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyyylillä, trifluorimetyylillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä on kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli, alkoksial-

- kyyli, ariyli ja ariylialkyyli ja jolloin nämä substi-  
tuentit muodostavat mahdollisesti typpi-atomin kanssa 5-7-  
renkaan, jossa toisena heteroatomina voi olla happi- tai  
rikkiatomi tai N-alkyyli-ryhmittymä,
- 5  $R^2$  on vety, syano, ariyli, ariylialkyyli tai suoraketju-  
nen tai haaroittunut alkyyli, joka on mahdollisesti substi-  
tuoitu syanolla, OH:lla, asetoksilla tai halogeenilla,  
 $R^3$  on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli,  
jonka alkyyli-  
ketju on mahdollisesti yhden tai kahden happi-  
10 atomin katkaisema, tai ariyli tai ariylialkyyli,  
 $R^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, ariyli,  
ariylialkyyli tai kaavojen  $CO-R^6$ ,  $CO_2-R^{6'}$ ,  $CO-NR^6R^7$ ,  $SO_2R^6$ ,  
 $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-OR^8$  mukainen ryhmä, jolloin
- 15  $R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alem-  
pi hiillivetyryhmä, ariyli tai ariylialkyyli,  
merkinnällä  $R^{6'}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^6$ , mutta  
se ei ole kuitenkaan vety,  
merkinnällä  $R^8$  on merkinnälle  $R^5$  annettu merkitys ja se voi  
20 olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  
 $R^5$  on ariyli tai heteroariyli, jolloin ariylit ja heteroariy-  
lit voivat mahdollisesti sisältää 1-3 samanlaista tai eri-  
laista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, al-  
kyyli, sykloalkyyli, morfolinyyli, alkoksi, alkyleeni, alke-  
25 nyyli, alkenyylioksi, dioksi-alkyleeni, halogeeni, polyfluo-  
rialkoksi, nitro, syano, atsidio,  $SO_m-R^6$ ,  $R^6R^7N-SO_m$  ( $m = 0-2$ ),  
 $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  ja kaavan  $CO-R^6$  mukainen ariyli, ja jolloin  
alkyyli-ryhmien ketju voi mahdollisesti olla yhden tai kah-  
den happiatomin, rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$ ,  $-CONR^7-$  tai  
30  $NCO_2-$  mukaisen ryhmittymän katkaisema ja/tai ne voivat olla  
 $\underset{H}{|}$   
substituoituja halogeenilla, jolloin  $R^6$  ja  $R^7$  kulloinkin  
ovat samanlaisia tai erilaisia ja niillä on edellä mainittu  
merkitys,

A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryhmä, jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka on substituoitu mahdollisesti halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkyyliillä, alkoksilla, trifluorimetyyliillä tai nitrolla  
 5 substituoitulla fenyyli-ryhmällä tai joka voi olla tämän ryhmän katkaisema ja/tai jonka ketju on mahdollisesti yhden tai useamman happiatomin, rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7$  mukaisen ryhmän katkaisema, jolloin merkinnoilla  $R^6$  ja  $R^7$  on yllä annetut merkitykset ja  
 10 X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai anilino tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyli-ryhmät mahdollisesti muodostavat typpi-atomien kanssa 5-7 renkaan, joka voi sisältää muuna heteroatomina happi- tai rikkiatomin,  
 15 tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jossa merkinnoilla  $R^{10}$  on sama merkitys kuin merkinnoilla  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  
 sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiotuotteet.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n -  
 20 n e t t u siitä, että niillä on yleinen kaava I, jossa R on fenyyli, naftyyli tai tienyyli, furyyli, pyrrolyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli,  
 25 bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli tai kinoksalyyli, jolloin mainitut rengassysteemit voivat olla substituoituja kulloinkin yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, suoraketjuinen tai  
 30 haaroittunut alkyyli, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia, tri-, tetra- ja pentametyyleeni, dioksimetyyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, difluorimetoksi, tetrafluorietoksi, nitro, syano, atsidio tai  
 35  $SO_m$ -alkyyli, jossa  $m = 0-2$  ja alkyyli-ssä on 1-4 hiiliatomia,

- $R^1$  on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jossa on korkeintaan 16 hiiliatomia ja jonka ketju on mahdollisesti yhden happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, bromilla, syanolla, hydroksilla, pyridyylillä, asyylioksilla, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyllitio- tai fenyyllisulfonyyliryhmällä, jotka puolestaan taas voivat olla substituoituja fluorilla, kloorilla, bromilla, syanolla, dialkyyliaminolla (1-4 hiiliatomia), alkoksilla (1-4 hiiliatomia), alkyylillä (1-4 hiiliatomia), trifluorimetyylillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä on kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyylit (1-4 hiiliatomia), alkoksialkyylit (korkeintaan 8 hiiliatomia), fenyyli, naftyyli tai fenyylialkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia alkyyliryhmässä ja jolloin nämä substituentit muodostavat mahdollisesti typpiatomin kanssa 5-7 renkaan, jossa voi olla toisena heteroatomina happi- tai rikkiatomi tai N-alkyyli-ryhmittymä, jossa on 1-4 hiiliatomia,  $R^2$  on vety, syano, fenyyli tai bentsyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyylit, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu OH:lla, asetoksilla, syanolla, yhdellä tai useammalla fluorilla, kloorilla tai bromilla,
- $R^3$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyylit, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli tai kaavan  $CO-R^6$ ,  $CO_2R^{6'}$ ,  $CO-NR^6R^7$ ,  $SO_2R^{6'}$ ,  $-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-OR^8$  mukainen ryhmä, jolloin  $R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety tai hiilivetyryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli tai bentsyyli,
- merkinnällä  $R^{6'}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^6$ , mutta se ei ole kuitenkaan vety,

- merkinnällä  $R^8$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^5$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,  $R^5$  on fenyyli, naftyyli tai furyyli, tienyyli, pyrryyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyratsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinoksatsolyyli tai karbatsolyyli, jolloin mainituilla rengassysteemeillä voi olla mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli (1-8 hiiliatomia), alkenyyli (2-8 hiiliatomia), sykloalkyyli (5-7 hiiliatomia), alkoksi (1-4 hiiliatomia), alkenyylioksi (2-4 hiiliatomia), alkyleeni (2-4 hiiliatomia), morfolinyyli, dioksialkyleeni (1-3 hiiliatomia), halogeeni, polyfluorialkoksi (1-4 hiiliatomia), nitro, syano, atsidio,  $SO_m-R^6$ ,  $R^6R^7N-SO_m$  ( $m = 0$  tai  $2$ ),  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  ja kaavan  $CO-R^6$  mukainen asyyli, jolloin alkyylisubstituentin ketju voi olla yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai kaavojen  $-NR^6-$ ,  $-CONR^7-$  tai  $-NCO-$   $\begin{smallmatrix} | \\ H \end{smallmatrix}$  mukaisten ryhmittymien katkaisema, ja/tai se voi olla substituoitu halogeenilla, jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä mainittu merkitys, A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryhmä, jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, joka puolestaan voi olla substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkyylillä, alkoksilla, joissa kussakin voi olla 1-4 hiiliatomia, trifluorimetyylillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti fenyyli-ryhmän katkaisema, ja/tai jonka ketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin, rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7-$  mukaisen ryhmittymän katkaisema, jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä annettu merkitys, ja X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti halogeenilla, syanolla, alkoksilla tai dialkyyliaminolla, joissa kussakin on 1-4 hiiliatomia, substituoitu alkyyli, jossa on 1-7

hiiliatomia, fenyyli, naftyyli, fenyylialkyyli tai anilino  
tai amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jos-  
sa kussakin on 1-4 hiiliatomia, jolloin alkyyliiryhmät mah-  
dollisesti muodostavat typpiätoimin kanssa 5-7-renkaan, jos-  
5 sa voi toisena heteroatomina olla happi- tai rikkiatomi,  
tai ryhmä  $-\text{COOR}^{10}$ , jolloin merkinnällä  $\text{R}^{10}$  on sama merkitys  
kuin merkinnällä  $\text{R}^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen  
tai erilainen.

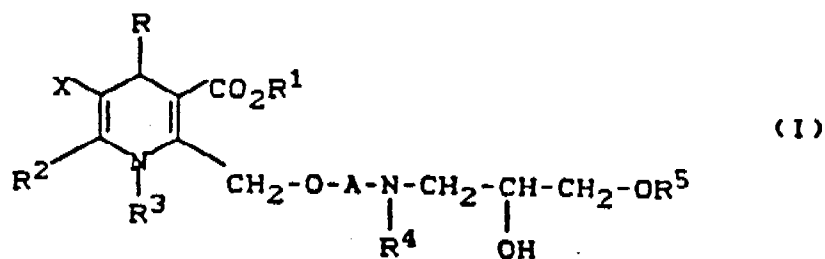
3. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että niillä  
10 on yleinen kaava I, jossa  
 $\text{R}$  on fenyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli tai bentsoksa-  
diatsolyyli, jolloin fenyyliiryhmällä on 1 tai 2 saman-  
laista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuulu-  
vat nitro, trifluorimetyyli, fluori, kloori, syano, alkoksi,  
15 jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai dioksimetyyleeni,  
 $\text{R}^1$  on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyyliiryh-  
mä, jossa on korkeintaan 12 hiiliatomia ja jonka ketju on  
mahdollisesti happiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdol-  
lisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, hydroksilla, py-  
ridyyllillä, fenyyllillä tai aminolla,  
20  $\text{R}^2$  on fenyyli, bentsyyli, metyyli, etyyli, asetoksimetyyli,  
trifluorimetyyli, kloorimetyyli tai bromimetyyli,  
 $\text{R}^3$  on vety tai alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia,  
 $\text{R}^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa  
25 on korkeintaan 4 hiiliatomia, bentsyyli tai kaavan  $-\text{CO}-\text{R}^6$ ,  
 $-\text{CO}_2\text{R}^{6'}$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{6'}$  tai  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$  mukainen ryhmä,

jolloin  
 $\text{R}^6$  ja  $\text{R}^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja kulloinkin vety,  
30 alkyyli, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, fenyyli tai  
bentsyyli,  
merkinnällä  $\text{R}^{6'}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $\text{R}^6$ , mutta  
se ei ole kuitenkaan vety,  
merkinnällä  $\text{R}^8$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $\text{R}^5$  ja se on  
35 tämän kanssa samanlainen tai erilainen,

$R^5$  on fenyyli, naftyyli tai indolyyli, jolloin fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä, johon kuuluvat fluori, kloori, nitro, syano, syklopentyyli, sykloheksyyli, alkyyli, jossa on 1-2 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-2 hiiliatomia, allyyli, allyylioksi,  $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  tai asetyyli,

A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeni-ryhmä, jossa on korkeintaan 12 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä tai on fenyyli-ryhmän katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti happiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CONR^7-$  mukaisen ryhmittymän katkaisema, jolloin merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä annettu merkitys, ja X on ryhmä  $-COOR^{10}$ , jolloin merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen.

4. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I

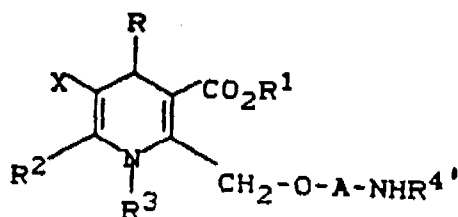


jossa

R on aryyli tai tienyyli, furyyli, pyrroyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyyli, pyrinatsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolyyli tai kinoksalyyli, jolloin aryyli-ryhmä sekä heterosyklinen yhdiste sisältävät mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksialkyleeni,

halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atsidio tai  $\text{SO}_m$ -alkyyli ( $m = 0-3$ ),  
 $R^1$  on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jonka ketju on mahdollisesti yhden happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, hydroksilla, asyylioksilla, pyridyyllillä tai fenyyli-, fenoksi-, fenyyli- tio- tai fenyyli-sulfonyyliryhmällä, jolloin aryyli-ryhmät taas puolestaan voivat olla substituoidut halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai nitrolla,  
 tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä on kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli, alkoksialkyyli, aryyli ja aryylialkyyli, ja jolloin nämä substituentit muodostavat mahdollisesti typpi-atomin kanssa 5-7- renkaan, jossa toisena heteroatomina voi olla happiatomi tai rikkiatomi tai N- alkyyli-ryhmittymä,  
 $R^2$  on vety, syano, aryyli, aryylialkyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu syanolla, OH:lla, asetoksilla tai halogeenilla,  
 $R^3$  on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jonka alkyyli- ketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiatomin katkaisema, tai aryyli tai aryylialkyyli,  
 $R^4$  on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai kaavojen  $\text{CO}-R^6$ ,  $\text{CO}_2-R^{6'}$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6R^7$ ,  $\text{SO}_2R^6$ ,  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$  mukainen ryhmä, jolloin  
 $R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alempi hiilivetyryhmä, aryyli tai aryylialkyyli,  
 merkinällä  $R^{6'}$  on sama merkitys kuin merkinällä  $R^6$ , mutta se ei ole kuitenkaan vety,  
 merkinällä  $R^8$  on merkinälle  $R^5$  annettu merkitys ja se voi olla tämän kanssa samanlainen tai erilainen,

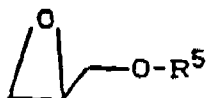
- $R^5$  on aryyli tai heteroaryyli, jolloin aryyli- ja hetero-  
 aryyli-tyyppit voivat mahdollisesti sisältää 1-3 samanlaista tai  
 erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat fenyyli,  
 alkyyli, sykloalkyyli, morfolinyyli, alkoksi, alkyleeni, al-  
 5 kenyyli, alkenyylioksi, dioksialkyleeni, halogeeni, polyfluo-  
 rialkoksi, nitro, syano, atsidio,  $SO_m-R^6$ ,  $R^6R^7N-SO_m$  ( $m = 0-2$ ),  
 $NR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$  ja kaavan  $CO-R^6$  mukainen asyyli, ja jolloin  
 alkyyli-ryhmien ketjut voivat olla mahdollisesti yhden tai  
 kahden happiatomin, rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$ ,  $-CONR^7-$   
 10 tai  $\begin{array}{c} NCO_2- \\ | \\ N \end{array}$  mukaisen ryhmittymän katkaisemia ja/tai ne voivat  
 olla substituoituja halogeenilla, jolloin  $R^6$  ja  $R^7$  kulloin-  
 kin ovat samanlaisia tai erilaisia ja niillä on edellä mai-  
 nittu merkitys,
- 15 A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeni-  
 ryhmä, jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka on subs-  
 tituoitu mahdollisesti halogeenilla, syanolla, dialkyyliami-  
 nolla, alkyyli-illä, alkoksilla, trifluorimetyyli-illä tai nit-  
 rolla substituoidulla fenyyli-ryhmällä tai voi olla tämän  
 20 katkaisema ja/tai jonka ketju on mahdollisesti yhden tai  
 useamman happiatomin, rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  
 $-CO-NR^7$  mukaisen ryhmän katkaisema, jolloin  
 merkinnöillä  $R^6$  ja  $R^7$  on edellä annetut merkitykset, ja  
 X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu  
 25 alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai anilino tai amino-, mo-  
 noalkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyli-  
 ryhmät mahdollisesti muodostavat typpi-atomin kanssa 5-7 ren-  
 kaan, joka voi sisältää toisena heteroatomina happi- tai  
 rikkiatomin,  
 30 tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jossa merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys  
 kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen  
 tai erilainen  
 sekä niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiotuot-  
 teita, t u n n e t t u siitä, että dihydropyridiinien,  
 35 joilla on yleinen kaava



(II)

jossa

merkinnoilla  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  ja  $A$  on edellä annettu merkitys ja  $R^{4'}$  on vety, alkyyli tai aryylialkyyli, annetaan reagoida epoksidien kanssa, joilla on yleinen kaava III

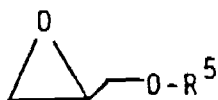


(III)

jossa merkinnällä  $R^5$  on edellä annettu merkitys, mahdollisesti inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa.

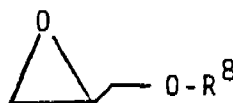
5. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa  $R^4$  on ryhmä  $\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ , jolloin  $R^8$  ja  $R^5$  ovat keskenään

erilaisia, t u n n e t t u siitä, että annetaan primaaristen dihydropyridiiniamiinien (II) reagoida vaiheittain, ensiksi epoksidin kanssa, jolla on substituenttina  $R^5$  (III), ja sen jälkeen toisen epoksidin kanssa, jolla on substituenttina  $R^8$  ja jolla on yleinen kaava IIIa



(III)

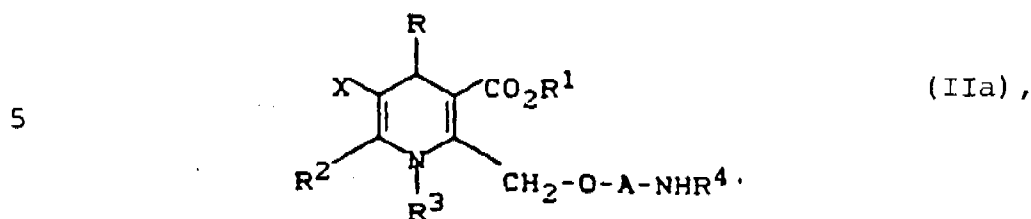
ja



(IIIa)

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa  $R^4$  on ryhmä  $\text{CO}-R^6$ ,  $\text{CO}_2R^6$ ,  $\text{CO}-\text{NR}^6R^7$  tai  $\text{SO}_2R^6$ , t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteiden, joilla on kaava I, jossa  $R^4$  on vety, reagoida asylointi- tai sulfonointiaineiden kanssa.

7. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että niillä on yleinen kaava IIa

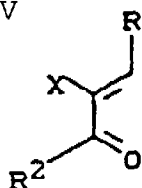


jossa

- 10 R on aryyli tai tienyyli, furyyli, pyrryyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, indolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli tai kinoksalyyli, jolloin aryyli-ryhmällä ja heterosyklisellä
- 15 yhdisteellä on mahdollisesti 1-2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä johon kuuluvat fenyyli, alkyyli, alkoksi, alkyleeni, dioksi-alkyleeni, halogeeni, trifluorimetyyli, polyfluorialkoksi, nitro, syano, atsidotai  $\text{SO}_m$ -alkyyli ( $m = 0-3$ ),
- 20  $\text{R}^1$  on suoraketjuinen, haaroitunut tai syklinen, tyydytetty tai tyydyttämätön hiilivetyryhmä, jonka ketju on mahdollisesti happi- tai rikkiatomin katkaisema ja/tai joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, syaanilla, hydroksilla, asyylioksilla, pyridyyllillä tai fenyyli-, fenoksi-,
- 25 fenyyllitio- tai fenyyli-sulfonyyli-ryhmällä, jolloin asyyli-ryhmät taas puolestaan voivat olla substituoitua halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, alkoksilla, alkyyllillä, trifluorimetyyllillä tai nitrolla, tai joka on mahdollisesti substituoitu aminoryhmällä, jolloin tällä aminoryhmällä
- 30 on kaksi samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä, johon kuuluvat alkyyli, alkoksialkyyli, aryyli ja aryyli-alkyyli ja jolloin nämä substituentit mahdollisesti typpi-atomien kanssa muodostavat 5-7-renkaan, jossa toisena heteroatomina voi olla happi- tai rikkiatomia tai N-alkyyli-ryhmittymä,
- 35

$R^2$  on vety, syano, aryyli, aryylialkyyli tai suoraketjuinen  
 tai haaroittunut alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu  
 syanolla, hydroksilla, asetoksilla tai halogeenilla,  
 $R^3$  on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jon-  
 5 ka alkyyliketju on mahdollisesti yhden tai kahden happiato-  
 min katkaisema, tai aryyli tai aryylialkyyli,  
 $R^{4'}$  on vety, alkyyli, aryyli tai aryylialkyyli,  
 A on suoraketjuinen, haaroittunut tai syklinen alkyleeniryhmä,  
 jossa on korkeintaan 20 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti  
 10 substituoitu halogeenilla, syanolla, dialkyyliaminolla, al-  
 kyyllillä, alkoksilla, trifluorimetyylillä tai nitrolla subs-  
 tituoidulla fenyyli ryhmällä tai voi olla fenyyli ryhmän kat-  
 kaisema, ja/tai joka on mahdollisesti yhden tai useamman hap-  
 piatomin rikkiatomin tai kaavan  $-NR^6-$  tai  $-CO-NR^7-$  mukaisen  
 15 ryhmittymän katkaisema, jolloin  
 $R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alempi  
 hiilivety, aryyli tai aryylialkyyli, ja jolloin  
 A ei kuitenkaan saa olla mikään ryhmistä  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  
 $-CH_2CH(CH_3)-$  ja  $-CH_2C(CH_3)_2-$ , ja  
 20 X on ryhmä  $-COR^9$ , jossa  $R^9$  on mahdollisesti substituoitu  
 alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai anilino tai amino-, mono-  
 alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, jolloin alkyyli ryhmät  
 mahdollisesti muodostavat typpi atomin kanssa 5-7-renkaan, jos-  
 sa voi toisena heteroatomina olla happi- tai rikki atomi,  
 25 tai ryhmä  $-COOR^{10}$ , jossa merkinnällä  $R^{10}$  on sama merkitys  
 kuin merkinnällä  $R^1$  ja se voi olla tämän kanssa samanlainen  
 tai erilainen,  
 sekä niiden happoadditiotuotteet.

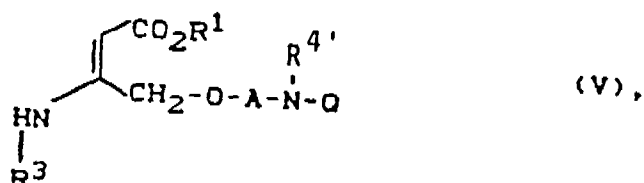
8. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa patent-  
 tivaatimuksen 7 mukaisia yhdisteitä, joilla on kaava IIa,  
 30 t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteiden, joilla  
 on yleinen kaava IV



(IV),

jossa merkinnöillä  $R$ ,  $R^2$  ja  $X$  on patenttivaatimuksessa 7 annetut merkitykset, reagoida enamiinien kanssa, joilla on yleinen kaava V

5



jossa merkinnöillä  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{4'}$  ja A on patenttivaatimuksessa 7 annetut merkitykset, ja

10 Q on aminosuojaryhmä, edullisesti tert.-butyylioksidikarbonyyli tai bentsoyylitai

$R^{4'}$  ja Q yhdessä muodostavat ftaaliamidin, inerteissä liuottimissa, ja sen jälkeen lohkaistaan aminosuojaryhmä tunnetulla tavalla.

15

9. Patenttivaatimuksen 7 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava IIa, käyttö patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I, valmistukseen.