

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 941915 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **941915**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D409/04
C07D471/04
C07D417/04
C07D401/04
C07D413/04**

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

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

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

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

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

27.04.1993 DE 4313696

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Straub, Alexander, Germany, SAKSA, (DE)

2 •Goldmann, Siegfried, Wuppertal, SAKSA, (DE)

3 •Stoltefuss, Jürgen, Germany, SAKSA, (DE)

4 •Bechem, Martin, Germany, SAKSA, (DE)

5 •Gross, Rainer, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

6 •Hebisch, Siegbert, Germany, SAKSA, (DE)

7 •Hütter, Joachim, Germany, SAKSA, (DE)

8 •Rounding, Howard-Paul, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

2-amino-4-heteroaryyli-1,4-dihydropyridiineja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineissa

2-amino-4-heteroaryyl-1,4-dihydropyridin, förfaranden för framställning av dessa och användning av dessa i läkemedel

2-amino-4-heteroaryyli-1,4-dihydropyridiinejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineissa

Tämä keksintö koskee uusia 2-amino-4-heteroaryyli-
 5 1,4-dihydropyridiinejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti sydän-verenkiertosairauksien hoitamiseksi tarkoitetuissa aineissa.

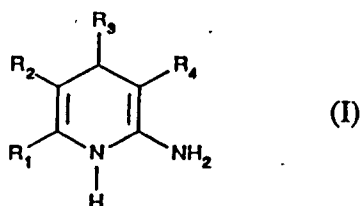
On jo tunnettua, että muutamilla 2- ja 6-amino-3,4-dihydropyridiineillä sykinän epäsäännöllisyyden vastaisen vaikutuksen ohella on myös lipidiabsorptiota estävä vaikutus.

Edelleen on kuvattu 2-amino-1,4-dihydropyridiinejä, joilla on verisuonia laajentava ja verenpainetta alentava vaikutus ja muita, joilla on positiivinen inotrooppinen vaikutus ja jotka ovat enimmäkseen neutraaleja suonistoa
 15 kohtaan (vrt. julkaisu EP 515 940). Julkaisuista tunnetaan myös 1,4-dihydropyridiinejä, joilla on positiivinen inotrooppinen vaikutus ja on substituoitu 4-asemassa heterosyleillä (vrt. julkaisu EP 450 420).

20 Julkaisun EP A 123 095 selitys koskee tiettyjä 4-tiokromonyylisubstituoituja 1,4-dihydropyridiinejä ilman että siinä mainitaan konkreettisia yhdisteiden edustaja.

Tämä keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisia uusia 2-amino-4-heteroaryyli-1,4-dihydropyridiinejä

25



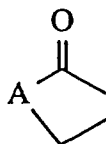
30

jossa R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,

35 R² tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka

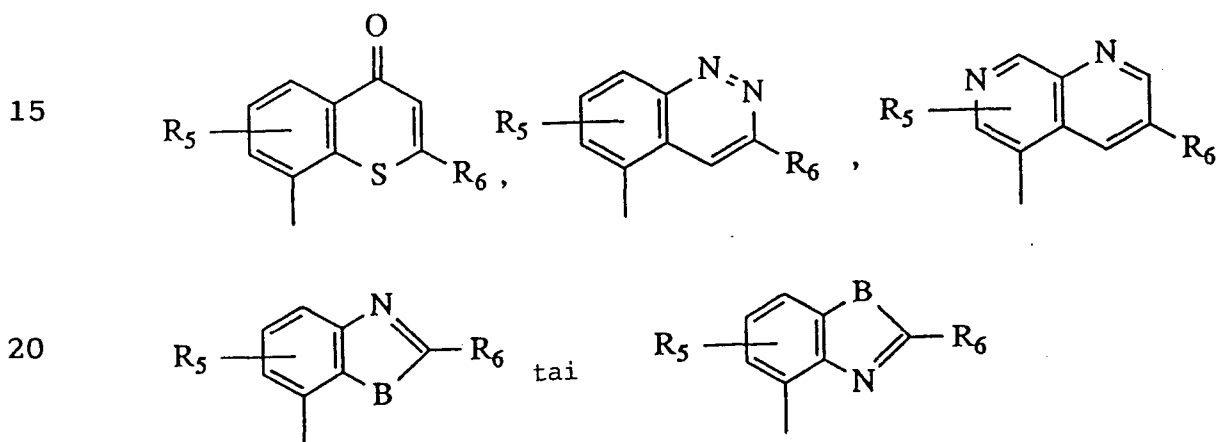
mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, nitroa, syaania tai formyyliä, tai

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



jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-CH_2-$ tai $-CH_2CH_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä aryyliähdettä, jonka kaava on



jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on, jopa 8 hiiliatomia,

R^6 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai karboksi, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

5 R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaavas on $-CO-NR^7R^8$, $-CO-D-R^9$ tai $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$, jossa

R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeenilla, hydroksilla, syaanilla tai aryyllillä, aryylioksilla tai aryyllitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, tai 5 - 7-jäsenisellä, tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jolloin heterosyklit puolestaan
10
15
20
voivat olla substituoituneet halogeenilla, syaanilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla, alkyyllitiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyyllillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyyllitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä heterosykliä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai
25
haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyllitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyllitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5 -
30
8-jäsenisen, tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $S(O)_a$, $-CO-$ tai $-NR^{12}$, jossa

a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,

R^{12} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10
35
hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista

5 tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4

10 hiiliatomia, tai
 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymättömtä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä, jossa on 6 - 10
 15 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi,
 20 alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,

ja heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyylitioilla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, 4 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,
 25

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R⁹ tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, tai tyydyttynyttä tai tyydyttymättömtä heterosykliä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilais-
 30 ta substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliato-
 35 mia, tai

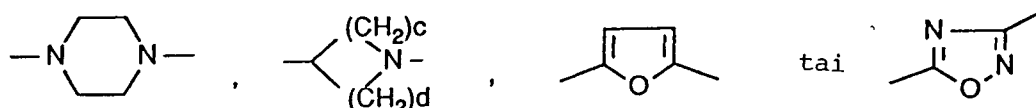
syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on
jopa 12 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisevat
jopa kolme samanlaista tai erilaista ryhmää ryhmästä happi
5 ja $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$,
 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ ja $-\text{NR}^{13}$, jossa

b tarkoittaa samaa kuin a ja on samanlainen tai
erilainen kuin tämä,

R^{13} tarkoittaa samaa kuin R^{12} edellä ja on samanlai-
10 nen tai erilainen kuin tämä, tai

hiilivetyryhmän katkaisevat mahdollisesti jopa kol-
me kertaa samanlaiset tai erilaiset ryhmät ryhmästä aryyli-
deeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja syklinen tähde,
jonka kaava on

15



jossa c ja d ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoitta-
vat lukua 1 tai 2, ja

jolloin arylideenit ja sykliiset ryhmät puolestaan
voivat olla substituoidut halogeenilla, syaanilla tai suo-
raketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla,
alkyyliitiolla, alkoksikarbonyylillä, halogeenialkyylillä,
25 halogeenialkoksilla tai halogeenialkyyliitiolla, joissa
kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja

jolloin hiilivetytähteessä mahdollisesti voi olla
jopa 3 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä
sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeeni, nit-
ro, syaani, hydroksi, $-\text{O}-\text{NO}_2-$, tai aryyli, aryylioksi tai
30 aryyliitio, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, tai
5 - 7-jäseninen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli,
jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa
puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilaista subs-
35 tituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen

tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

5 hiilivetyryhmä on substituoitu ryhmällä, jonka kaava on $-\text{CO}_2-\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ tai $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, jossa

R^{14} tarkoittaa sama kuin R^{12} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja

R^{15} , R^{16} , R^{17} ja R^{18} tarkoittavat samaa kuin R^7 ja R^8 edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,

10 R^{10} ja R^{11} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai

ne muodostavat yhdessä happiatomin kanssa 5 - 7-jäsenisen, tyydyttyneen karbosyklisen renkaan, ja

15 niiden suoloja.

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

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

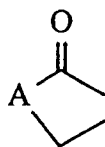
Edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,

R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla, jossa on jopa 3 hiiliatomia,

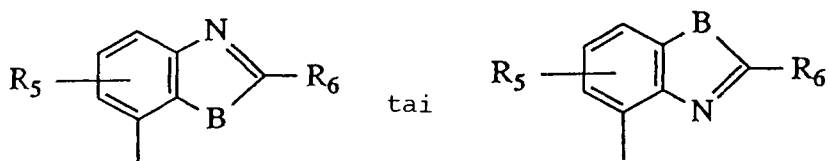
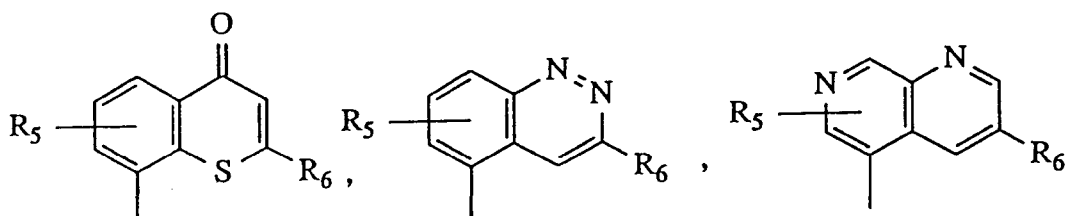
nitroa, syaania tai formyyliä, tai

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



jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-CH_2-$ tai $-CH_2CH_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä tähdettä, jonka kaava on



jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 2 hiiliatomia,

5 R^6 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, syaanilla, trifluorimetyylillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai

syklopropyyliä, sykloheksyyliä tai syklopentyyliä, tai

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

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^9$ tai $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, jossa

15 R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla tai fenyyllillä tai pyridyyllillä, jolloin sykliset ryhmät puolestaan
20 voivat olla substituoituneita fluorilla, kloorilla, syaanilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, trifluorimetyylillä tai trifluorimetoksilla, tai
25

fenyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, trifluorimetyylillä tai trifluorimetoksilla, tai
30

R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5 - 7-jäsenisen, tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $\text{S}(\text{O})_a$, $-\text{CO}-$ tai $-\text{NR}^{12}$, jossa

35 a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,

R^{12} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, tai

syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on
jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu
fluorilla, kloorilla tai fenyyllillä tai pyridyyllillä, jot-
5 ka puolestaan voivat olla substituoitua fluorilla, kloorilla, metyyllillä, etyyllillä, metoksilla, etoksilla, tri-
fluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, ja

heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu
suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, fluo-
10 rilla, kloorilla, fenyyllillä tai pyridyyllillä tai haarautuneella alkyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai
bentsyyllillä,

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,
15 R⁹ tarkoittaa vetyä, fenyyliä tai pyridyyliä, joka
mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai
suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla
tai alkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliato-
mia, trifluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, tai

20 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on
jopa 10 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisevat
jopa kaksi samanlaista tai erilaista ryhmää ryhmästä happi
ja -CO-, -O-CO-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -S(O)₂- ja
25 -NR¹³, jossa

b tarkoittaa samaa kuin a ja on samanlainen tai
erilainen kuin tämä,

R¹³ tarkoittaa samaa kuin R¹² edellä ja on saman-
lainen tai erilainen kuin tämä, tai

30 hiilivetyryhmän katkaisevat mahdollisesti jopa kak-
si kertaa samanlaiset tai erilaiset ryhmät ryhmästä feny-
lideeni ja syklinen tähde, jonka kaava on



jossa c ja d ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat lukua 1 tai 2, ja

jolloin hiilivetytähteessä mahdollisesti voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä
 5 syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, nitro, syaani, hydroksi, -O-NO₂-, suoraketjuinen tai haarautunut alkyylitio, alkoksi ja asyylioksi, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, ja fenyyli, fenoksi, fenyyli-
 10 litio ja pyridyyli, jolloin syklisissä ryhmissä puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, trifluorime-
 15 tyyli ja trifluorimetoksi, tai

hiilivetyryhmä on substituoitu ryhmällä, jonka kaava on -CO₂-R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶ tai -NR¹⁷R¹⁸, jossa

R¹⁴ tarkoittaa sama kuin R¹² edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ ja R¹⁸ tarkoittavat samaa kuin R⁷ ja R⁸
 20 edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,

R¹⁰ ja R¹¹ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai

R¹⁰ ja R¹¹ muodostavat yhdessä happiatomin kanssa
 25 6-jäsenenisen, tyydyttyneen karbosyklisen renkaan, ja niiden suolat.

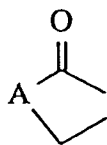
Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa

R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti
 30 on substituoitu hydroksilla,

R² tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai metoksietoksikarbonyyliä, tai

35 nitroa, syaania tai formyylia, tai

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

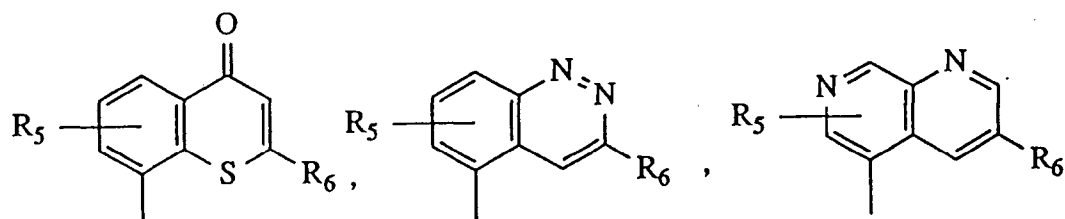


5

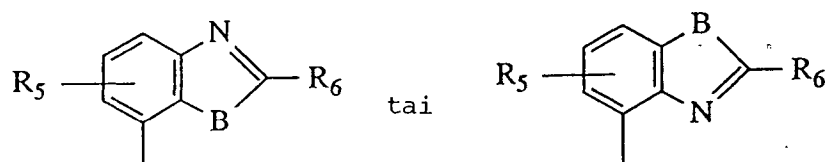
jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä tähdettä, jonka kaava on

10



15



20 jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, klooria tai metyyliä,

R^6 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, trifluorime-
tyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylil-
lä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,
tai

25

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on
jopa 8 hiiliatomia, tai

syklopropyyliä, sykloheksyyliä tai syklopentyyliä,
tai pyridyyliä tai tienyyliä, joka mahdollisesti on subs-
tituoitu fluorilla, kloorilla tai bromilla,

30

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ tai
 $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^9$, jossa

R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoit-
tavat vetyä tai fenyyliä tai suoraketjuista, haarautunut-

35

ta, syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivety-
tähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdol-
lisesti on substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi
olla substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä, etyy-
5 lillä, metoksilla tai etoksilla,

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^9 tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, tai

syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on
10 jopa 8 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happi
tai rikki tai tähde, jonka kaava on $-O-CO-$, $-NH-CO-$ tai
 $-NR^{13}$, jossa

R^{13} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haarau-
tunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka
15 mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, tai

fenyyliä, ja

jolloin hiilivetyryhmä mahdollisesti on substituoit-
tu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä,
fluorilla, kloorilla, syaanilla, hydroksilla, fenyyllillä,
20 fenoksilla, fenyyliitiolla tai pyridyyllillä, tai

ryhmällä, jonka kaava on $-CO_2-R^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$ tai
 $-NR^{17}R^{18}$, jossa

R^{14} tarkoittaa sama kuin R^{12} edellä ja on samanlainen
tai erilainen kuin tämä, ja

25 R^{15} , R^{16} , R^{17} ja R^{18} tarkoittavat samaa kuin R^7 ja R^8
edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, ja
niiden suolat.

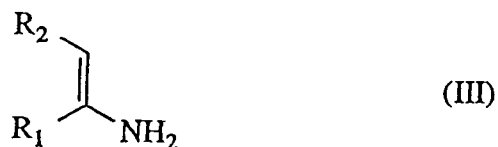
Keksinnön mukaisten yleisen kaavan (I) mukaisten
yhdisteiden valmistukselle on tunnusomaista, että

30 [A] joko yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit

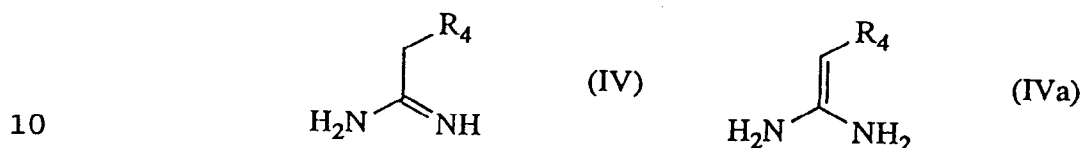


(II)

jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan
35 suoraan yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden



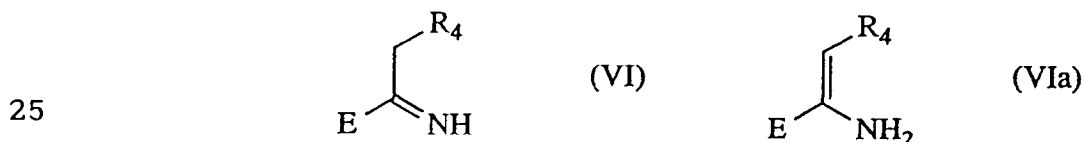
5 jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
yhdisteiden, joiden tautomeeriset kaavat (IV) tai
(IVa) ovat



joissa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, kanssa, inerteissä
liuottimissa lämpötiloissa välillä 10 - 150 °C, tai
[B] yleisen kaavan (V) mukaiset ylideniyhdisteet



20 jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä,
saatetaan reagoimaan yleisten kaavojen (VI) tai
(VIa) mukaisten yhdisteiden kanssa,



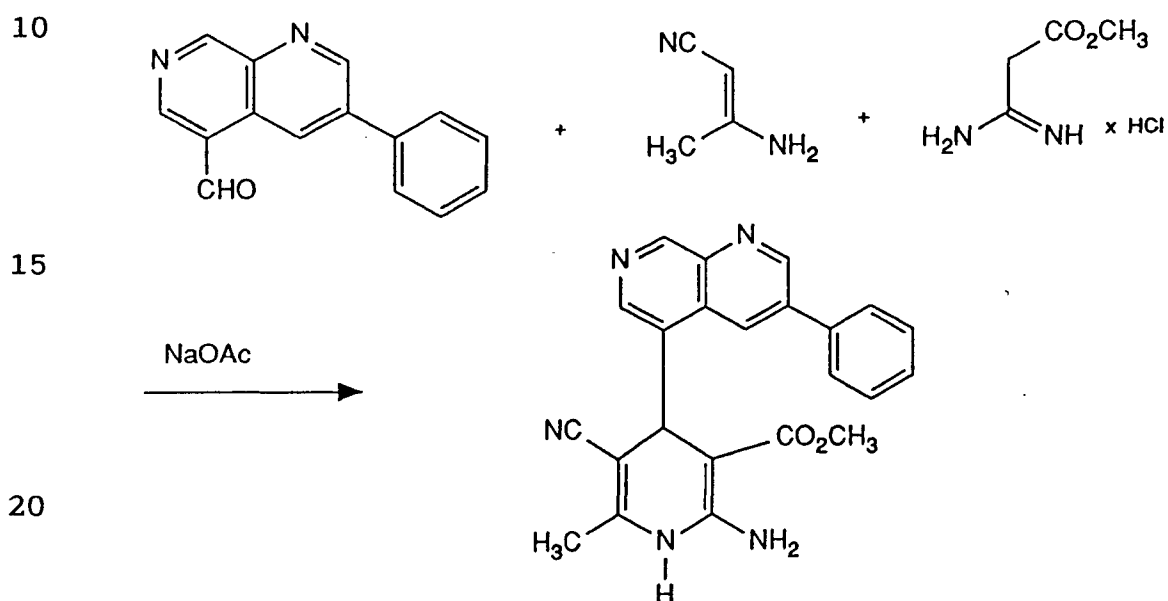
joissa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
E tarkoittaa aminoryhmää tai C_{1-4} -alkoksia,
mahdollisesti inerttien orgaanisten liuottimien
30 läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 10 - 150 °C, jolloin
siinä tapauksessa, että E tarkoittaa C_{1-4} -alkoksia, lisätään
ammoniumsuoloja, kuten ammoniumasetaattia.

Kun kyseessä ovat puhtaat enantiomeerit, joko syn-
tyvä kulloistenkin yleisen kaavan (I) mukaisten yhdistei-
35 den diastereomeeriseos, jossa R^2 tarkoittaa määriteltä

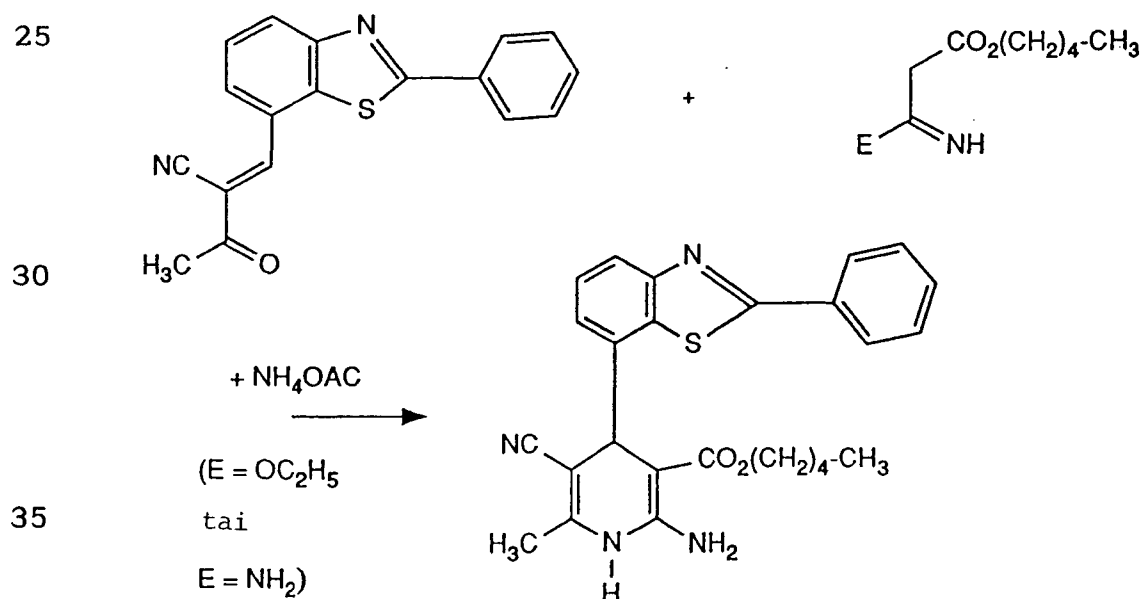
kiraalista tähdettä, ensin erotetaan, ja muutetaan sitten vastaaviksi karboksyylihapoiksi ja esteröidään viimeisessä vaiheessa tai kulloisetkin diastereomeerit esteröidään suoraan uudelleen vastaavien alkoholien kanssa, erityisesti alkoholaattien muodossa.

Keksinnön mukaisia menetelmiä voidaan havainnollistaa esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:

[A]



[B]



Liuottimiksi soveltuvat tällöin kaikki inertit orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit kuten 5 dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri tai dietyylyglykolidimetyylieetteri, asetonitriili, tai amidit kuten heksametyylifosforihappotriamidi tai dimetyyliformamidi, tai etikkahappo tai halogenoidut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, tetrakloorimetaani 10 tai hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Edullisia ovat kulloisistakin menetelmävaihtoehtoista [A] tai [B] riippuen metanoli, isopropanoli, etanoli ja n-propanoli, asetonitriili tai tetrahydrofuraani.

15 Reaktiolämpötilat voivat vaihdella laajemmalla välillä. Yleensä työskennellään välillä +10 - +150 °C, edullisesti välillä +20 - +100 °C, erityisesti kulloisenkin liuottimen kiehumalämpötilassa.

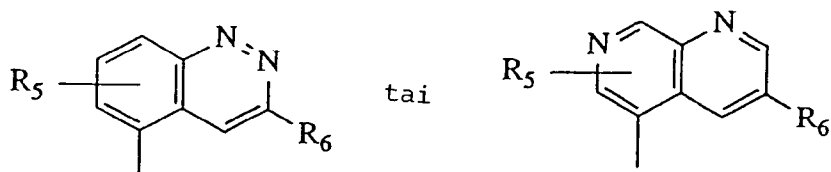
Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta 20 myös korotetussa tai alennetussa paineessa (esim. 0,5 - 3 baarin (50 - 300 kPa) paineessa). Yleensä työskennellään normaalipaineessa.

Sopivina kiraalisina esteritähteinä ovat kaikki enantiomeeripuhtaiden alkoholien esterit kuten esimerkiksi 25 2-butanoli, 1-fenyylietanoli, maitohappo, maitohappoesteri, mantelihappo, mantelihappoesteri, 2-aminoalkoholit, sokerijohdannaiset, hydroksiaminohappojohdannaiset ja vielä enemmän monet muut enantiomeeripuhtaat alkoholit.

Diastereomeerien erottaminen tapahtuu yleensä joko 30 fraktiokiteyttämällä, pylväskromatografisesti tai Craig-erotuksen avulla. Mikä menetelmä on optimaalisin, on ratkaistava tapauskohtaisesti, usein on myös tarkoituksenmukaista käyttää yksittäisten menetelmien yhdistelmiä. Eri-tyisen edullista on erottaminen kiteyttämällä tai Craig-

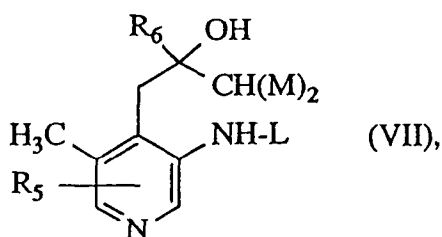
erotuksen avulla tai molempien menetelmien yhdistelmän avulla.

Yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit ovat uusia siinä tapauksessa että R^3 tarkoittaa seuravan kaavan mukaisia tähteitä



ja niitä voidaan valmistaa siten, että

a) substituoituja yleisen kaavan (VII) mukaisia pyridiinejä

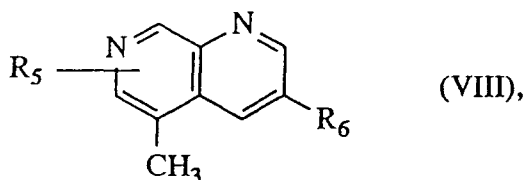


jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, edullisesti klooria, R^6 tarkoittaa samaa kuin edellä,

L tarkoittaa aminosuojaryhmää kuten esim. tert-butyylidikarbonyyliä, ja

M tarkoittaa suoraketjuista tai harautunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

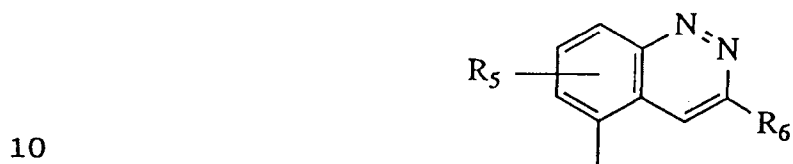
ensin saatetaan reagoimaan protonihappojen, edullisesti kloorivetyhapon kanssa, ja tämän jälkeen syklisoidaan hydrogenoimalla yleisen kaavan (VIII) mukaisiksi yhdisteiksi



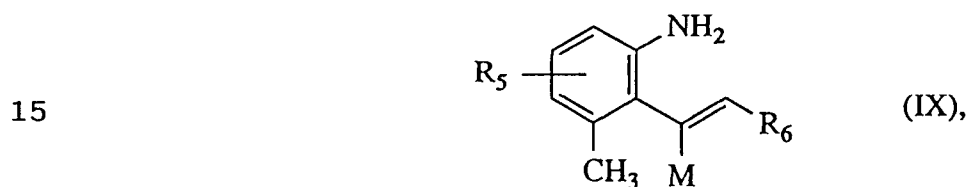
jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,

inerteissä liuottimissa ja viimeisessä vaiheessa orgaanisessa liuottimessa tai naftaliinissa, edullisesti naftaliinissa, hapetetaan metyyliiryhmä edullisesti seleeni-dioksidilla, ja

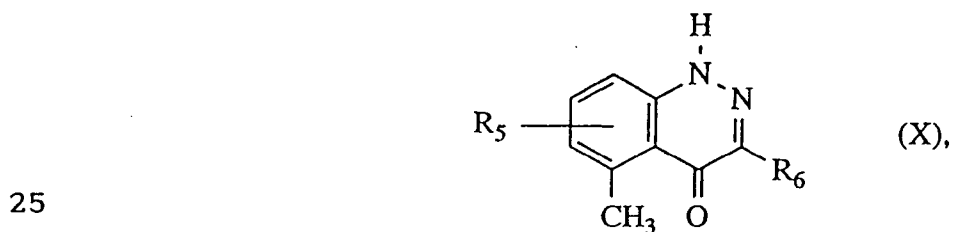
5 siinä tapauksessa että R^3 tarkoittaa seuraavan kaavan mukaista tähdettä



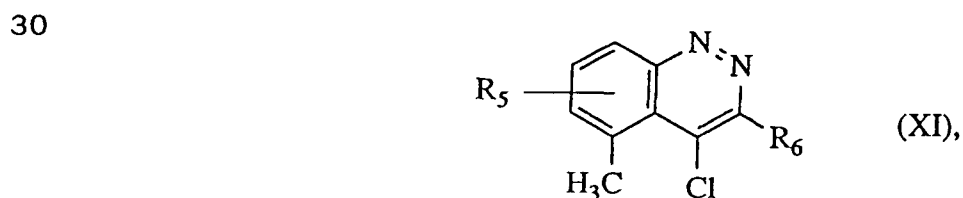
b) yleisen kaavan (IX) mukaisia yhdisteitä



jossa R^5 , R^6 ja M tarkoittavat samaa kuin edellä,
 syklisoidaan diatsotuidun vaiheen kautta ($NH_2 \rightarrow N_2^+$)
 20 yleisen kaavan (X) mukaisiksi yhdisteiksi

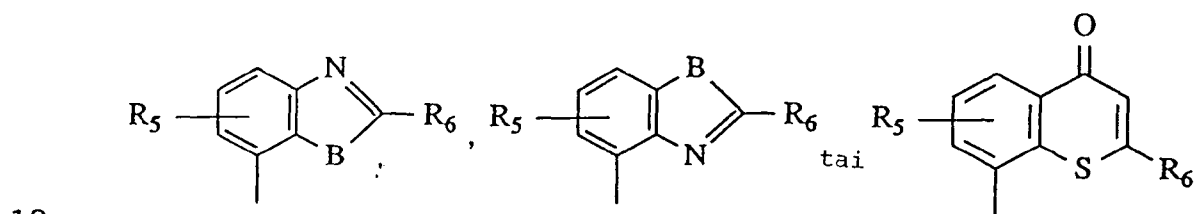


jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
 toisessa vaiheessa muutetaan käyttäen $PCl_5/POCl_3$
 yleisen kaavan (XI) mukaisiksi yhdisteiksi



jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrogenoidaan ja lopuksi hapetetaan metyyliiryhmä inerteissä liuottimissa.

Yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit, jossa R^3
5 tarkoittaa seuraavan kaavan mukaisia tähteitä



ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin.

15 Liuottimiksi soveltuvat tällöin kaikki inertit orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli tai isopropanoli, tai eetterit kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidi-metyylieetteri tai dietyyliglykolidimetyylieetteri, tai
20 amidit, kuten heksametyylifosforihappotriamidi tai dime-tyyliformamidi, tai etikkahappo sekä metyleenikloridi, tetrakloorimetaani tai tolueeni. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

25 Yleisten kaavojen (VIII) ja (X) mukaisten yhdisteiden hapetus suoritetaan yleensä hapettimilla kuten esim. kromyylikloridi, ceriumammoniumnitraatti, hopea(I)oksidi, seleenidioksidi tai kromi(VI)oksidi etikkahappoanhydridin kanssa. Seleenidioksidi on edullinen.

30 Hapetus voidaan suorittaa normaalipaineessa tai korotetussa tai alennetussa paineessa (esim. 0,5 - 5 baarin [50 - 500 kPa] paineessa), edullisesti normaalipaineessa.

Emäksinä voidaan yksittäisissä menetelmävaiheissa käyttää tavanomaisia alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-

hydroksideja ja -karbonaatteja, edullisesti natriumhydroksidia ja natriumvetykarbonaattia.

5 Yleisten kaavojen (VIII), (X) ja (XI) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa edellä kuvatuin menetelmin.

Yleisen kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa siten että S-nitroryhmä tunneta-
 10 tussa yhdisteessä 2-kloori-3,4-dimetyyli-5-nitropyridiinissä ensin pelkistetään vastaavaksi 5-aminoryhmäksi tunnetuin menetelmin, esim. hydrogenoimalla $H_2/Pd/C:llä$ dioksaanissa, sitten aminoryhmä blokeerataan saattamalla se reagoimaan pivoloyylikloridin kanssa, deprotonoidaan väli-
 15 tuotteenomaisesti n-butyylilitiumilla tetrahydrofuraanilla ja viimeisessä vaiheessa saatetaan reagoimaan 2,2-dialkoksiasetofenonin kanssa.

Yleisten kaavojen (III), (IV), (IVa), (V), (VI), (VIa) ja (IX) mukaiset yhdisteet ovat myös tunnettuja tai
 niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

20 Edellä mainitut valmistusmenetelmät on lähinnä tarkoitettu selvennykseksi. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus ei rajoitu näihin menetelmiin vaan jokainen näiden menetelmien muunnos on samalla tavalla käyttökelpoinen valmistettaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä.

25 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri. Ne vaikuttavat sydämen supistumisvoimaan ja sileän lihaksiston toonukseen. Ensijaisesti niillä on positiivinen inotrooppinen vaikutus.

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

Sydän- ja verisuonivaikutukset osoitettiin marsun eristetyin perfundoidun sydämen avulla. Tähän käytetään 250 - 350 g:n painoisten marsujen sydämiä. Eläimet tape-
taan iskulla päähän, avataan rintaontelo, ja vapaaksi pre-
5 paroituun aorttaan liitetään metallikanyyli. Sydän ja
keuhkot irrotetaan rintaontelosta ja yhdistetään aorttaka-
nyylin kautta perfuusiokojeeseen jatkuvan perfuusion alai-
sena. Keuhkot erotetaan keuhkojuurien kohdalta. Perfuusio-
väliaineena on Krebs-Henseleit-liuos (118,5 mmol/l NaCl,
10 4,75 mmol/l KCl, 1,19 mmol/l KH_2PO_4 , 1,19 mmol/l MgSO_4 , 25
mmol/l NaHCO_3 , 0,013 mmol/l Na_2EDTA), jonka CaCl_2 -pitoisuus
on 1,2 mmol/l. Energiaa tuottavaksi substraatiksi lisätään
10 mmol/l glukoosia. Ennen perfuusiota liuos suodatetaan
vapaaksi hiukkasista. Liuokseen johdetaan karbogeenia
15 (95 % O_2 , 5 % CO_2) pH-arvon 7,4 säilyttämiseksi. Sydämiä
perfundoidaan vakiovirtauksella (10 ml/min) 32 °C:ssa rul-
lapuristinpumpun avulla.

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

Uudet vaikuttavat aineet voidaan tunnetulla tavalla
muuttaa tavanomaisiksi formulaatioiksi, kuten tableteiksi,
lääkerakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi,
siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi,
35 käyttämällä inerttejä, myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopi-

via kantajia tai liuottimia. Tällöin terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä on kulloinkin oltava läsnä konsentraationa noin 0,5 - 90 painoprosenttia koko seoksesta, se on määrinä, jotka riittävät ilmoitetun annosalueen saavuttamiseen.

Seosmuotoja valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavia aineita liuottimilla ja/tai kantajilla, mahdollisesti käyttämällä emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. käytettäessä vettä laimennusaineena, apuliuottimina voidaan käyttää mahdollisesti orgaanisia liuottimia.

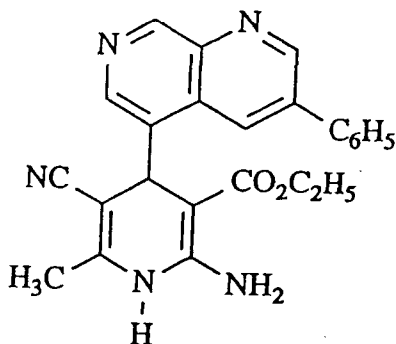
Anto tapahtuu tavalliseen tapaan, edullisesti suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolella, erityisesti kielen alla tai laskimonsisäisesti.

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

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

Esimerkki 1

2-amino-5-syaani-6-metyyli-4-(3-fenyyli-1,7-naftyridin-5-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri



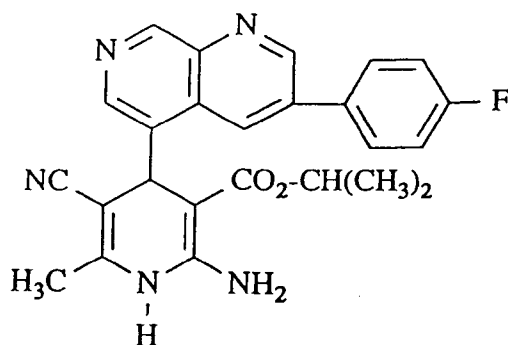
2 g (8,5 mmol) 3-fenyyli-1,7-naftyridiini-5-karbok-
sialdehydiä suspendoitiin 20 ml:aan etanolia ja seokseen
sekoitettiin 0,7 ml (8,5 mmol) 5-metyyli-isoksatsolia.
Seokseen lisättiin liuos, jossa oli 196 mg natriumia
14 ml:ssa etanolia ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia
50 °C:ssa. Seokseen lisättiin 1,42 g amidinoetikka-
happoetyyliesterihydrokloridia ja 0,51 ml (8,5 mmol) etik-
kahappoa ja seosta keitettiin 16 tuntia. Jäähdyneeseen
seokseen lisättiin 10 g silikageeliä ja se haihdutettiin
vakuumissa. Jäännös kromatografoitiin silikageelipylväällä
tolueeni/etyyliasetatti-seoksella. Kun puhtaat fraktiot
oli haihdutettu kiteytettiin hiertämällä etterillä. Saa-
tiin 2 g kiteitä.

Esimerkki 2

2-amino-5-syaani-6-metyyli-4-(3-(fluorifenyyli-1,7-naftyridin-5-yyli)-1,4-dihydropyridiini-3-karboksyylihappoisopropyyliesteri

5

10



15

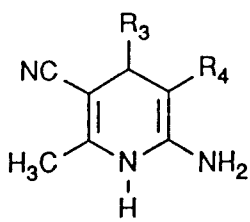
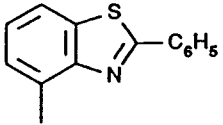
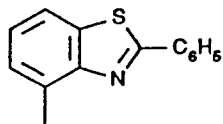
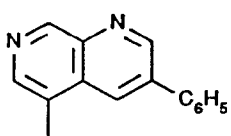
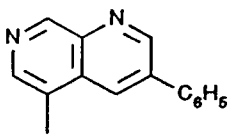
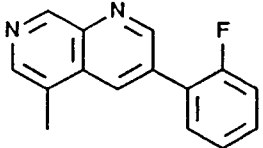
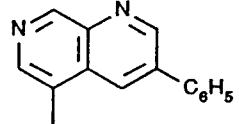
20

25

0,5 g (1,98 mmol) 3-(4-fluorifenyyli-1,7-naftyridiini-5-karboksyaldehydiä suspendoitiin 20 ml:aan isopropanolia ja seokseen sekoitettiin 0,161 ml 5-metyyli-isoksaatsolia. Seokseen lisättiin liuos, jossa oli 46 mg natriumia 5 ml:ssa isopropanolia ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia 50 °C:ssa. Seokseen lisättiin 358 mg (1,98 mmol) amidinoetikkahappoetyyliesterihydrokloridia ja 0,113 ml etikkahappoa ja seosta keitettiin 15 tuntia. Jäähdyneeseen seokseen lisättiin 3 g silikageeliä ja se haihdutettiin vakuumissa. Jäännös kromatografoitiin silikageelipylväällä tolueeni/etyyliasetatti-seoksella. Kun puhtaat fraktiot oli haihdutettu kiteytettiin hiertämällä etterillä. Saa-
tiin 104 mg kiteitä.

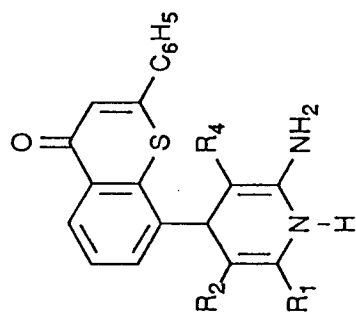
Taulukoissa 1 ja 2 esitetyt yhdisteet valmistettiin esimerkkien 1 ja 2 mukaisilla tavoilla.

Taulukko 1

5				
10	Esimerkki nro	R ³	R ⁴	F°C
	3		-CO ₂ -C ₂ H ₅	232
15	4		-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	233
20	5		-CO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	239
	6		-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	250
25	7		-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	226
30	8		-CO ₂ C ₂ H ₅	265

Taulukko 2

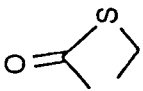
5
10
15
20
25
30
35



Esimerkki nro R¹ R² R⁴ F°C Enantiomeeri/Diastereomeeri/
Kiertoarvo

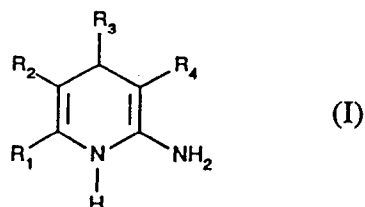
9			-CO ₂ -C ₂ H ₅		
10	-CH ₂ -OH	-CO ₂ -C ₂ H ₅	-CO ₂ -C ₂ H ₅		
11	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -C ₂ H ₅		
12	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂		
13	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -C ₂ H ₅	243 (hajooa)	(+) [α] _D = +224,44 (c=0,59/CHCl ₃)
14	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	243 (hajooa)	(+) [α] _D = +225,52 (c=0,535/CHCl ₃)
15	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	256 (hajooa)	[α] _D = -219,45 (c=0,851/CHCl ₃)

Taulukko 2 jatkuu:

Esimerkki nro	R ¹	R ²	R ⁴	F'C	Enantiomeeri/Diastereomeeri/Kiertoarvo	
16	-CH ₃	-CN	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}_2-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$		(+) [α] _D = 229,75 (c=0,7735/CHCl ₃)	Diastereomeeri
17	-CH ₃	-CN	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}_2-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$		[α] _D = -137,78 (c=0,8465/CHCl ₃)	
18	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -C ₂ H ₅	257 (hajjoaa)	(-) [α] _D = -220,73 (c=0,7113/CHCl ₃)	
19	-CH ₃	-CN	-CO ₂ CH ₃	Vaahto	(-) [α] _D = -231,64 (c=0,8205/CHCl ₃)	
20	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -OH	Vaahto	(-) [α] _D = -208,87 (c=0,8455/CHCl ₃)	
21	-CH ₃	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Vaahto	(-) [α] _D = -204,27 (c=0,716/CHCl ₃)	
22			-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂			

Patenttivaatimukset: L 6

1. Yleisen kaavan (I) mukaisia 2-amino-4-kinoliini-
1,4-dihydropyridiinejä,



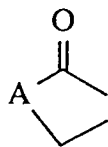
10 tunnetut siitä, että

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,

R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, nitroa, syaania tai formyylia, tai

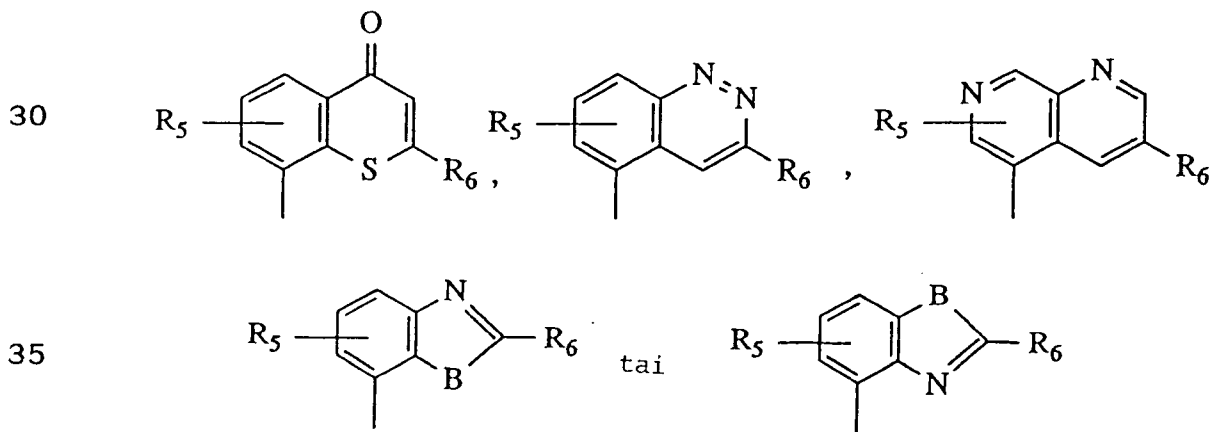
R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä renkaan, jonka kaava on

20



jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-CH_2-$ tai
25 $-CH_2CH_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä aryyliä, jonka kaava on



jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 8 hiiliatomia,

5 R^6 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai kar-

10 boksi, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai

15 tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^7R^8$, $-CO-D-R^9$ tai $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$, jossa

R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeenilla, hydroksilla, syaanilla tai aryyllillä, aryylioksilla tai aryyliitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiili-

20 iatomia, tai 5 - 7-jäsenisellä, tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jolloin heterosyklit puolestaan voivat olla substituoitua halogeenilla, syaanilla tai suoraket-

25 juisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla, alkyyliitiolla, alkoksikarbonyllilla, halogeenialkyyllillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyyliitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

30

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä heterosykliä,

35

jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä tyypiatomin kanssa 5 - 8-jäsenisen, tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde, jonka kaava on $S(O)_a$, $-CO-$ tai $-NR^{12}$, jossa

a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,

R^{12} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja

heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyyylitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, 4 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O,

tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

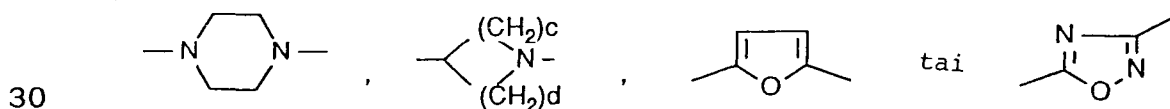
5 R⁹ tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, tai tyydyttynyttä tai tyydyttymättöntä heterosykliä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilais-
10 ta substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylitio, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyylitio, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
15 tynyttä tai tyydyttymättöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisevat jopa kolme samanlaista tai erilaista ryhmää ryhmästä happi ja -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -S(O)_b- ja -NR¹³, jossa

20 b tarkoittaa samaa kuin a ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

 R¹³ tarkoittaa samaa kuin R¹² edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, tai

 hiilivetyryhmän katkaisevat mahdollisesti jopa kol-
25 me kertaa samanlaiset tai erilaiset ryhmät ryhmästä arylideeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja syklinen tähde, jonka kaava on



jossa c ja d ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat lukua 1 tai 2, ja

 jolloin arylideenit ja sykliiset ryhmät puolestaan
35 voivat olla substituoidut halogeenilla, syaanilla tai suo-

raketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyylillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja

- 5 jolloin hiilivetytähteessä mahdollisesti voi olla jopa 3 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, $-O-NO_2-$, tai aryyli, aryylioksi tai aryyliitio, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, tai
- 10 5 - 7-jäseninen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai
- 15 hiilivetyryhmä on substituoitu ryhmällä, jonka kaava on $-CO_2-R^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$ tai $-NR^{17}R^{18}$, jossa R^{14} tarkoittaa sama kuin R^{12} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja
- 20 R^{15} , R^{16} , R^{17} ja R^{18} tarkoittavat samaa kuin R^7 ja R^8 edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, R^{10} ja R^{11} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on
- 25 jopa 8 hiiliatomia, tai ne muodostavat yhdessä happiatomin kanssa 5 - 7-jäsenisen, tyydyttyneen karbosyklisen renkaan, ja niiden suoloja.

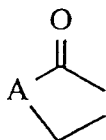
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yleisen kaavan
- 30 (I) mukaisia yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,
- R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka
- 35

mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla, jossa on jopa 3 hiiliatomia,

nitroa, syaania tai formyylia, tai

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

5

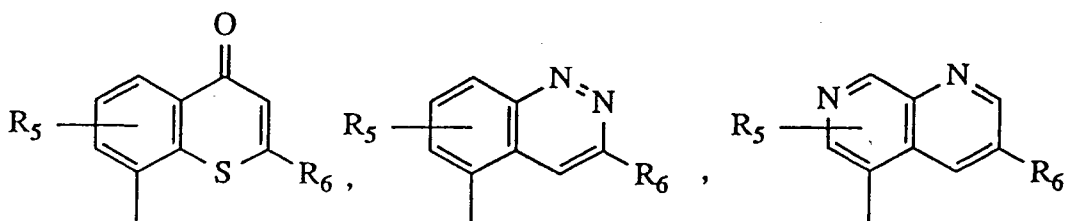


10

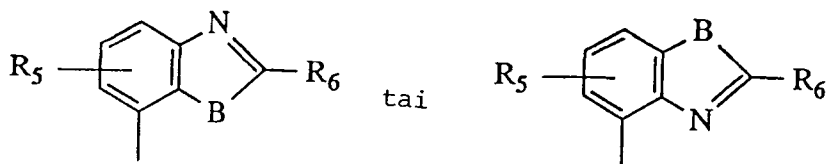
jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-CH_2-$ tai $-CH_2CH_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä tähdettä, jonka kaava on

15



20



jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

25

R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyylia tai alkoksia, jossa on jopa 2 hiiliatomia,

30

R^6 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, syaanilla, trifluorimetyylillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyylia, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai

syklopropyyliä, sykloheksyyliä tai syklopentyyliä,
tai

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

5 R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^7R^8$,
 $-CO-D-R^9$ tai $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$, jossa

R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoitet-
tavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä,
tyydytynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa
10 on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substi-
tuoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllil-
lä, fluorilla, kloorilla, bromilla, hydroksilla tai fenyy-
lillä tai pyridyyllillä, jolloin syklistet ryhmät puolestaan
voivat olla substituoidut fluorilla, kloorilla, syaanilla
15 tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyylillä, alkok-
silla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, joissa kul-
loinkin on jopa 3 hiiliatomia, trifluorimetyyllillä tai
trifluorimetoksilla, tai

fenyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on
20 substituoitu fluorilla, kloorilla tai suoraketjuisella tai
haarautuneella alkyylillä, alkoksilla, alkyylitiolla, al-
koksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliato-
mia, trifluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, tai

R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5 -
25 7-jäsenisen, tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyk-
lin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähde,
jonka kaava on $S(O)_a$, $-CO-$ tai $-NR^{12}$, jossa

a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,

R^{12} tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, tai

30 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on
jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu
fluorilla, kloorilla tai fenyyllillä tai pyridyyllillä, jot-
ka puolestaan voivat olla substituoidut fluorilla, kloo-

rilla, metyyllillä, etyyllillä, metoksilla, etoksilla, tri-
fluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, ja

heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu
suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyy-
litiolla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliatomia, fluo-
rilla, kloorilla, fenyyllillä tai pyridyyllillä tai haarau-
tuneella alkyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai
bentsyyllillä,

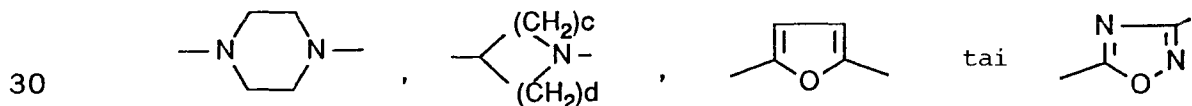
D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,
R⁹ tarkoittaa vetyä, fenyyliä tai pyridyyliä, joka
mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla tai
suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla
tai alkyyllitiolla, joissa kulloinkin on jopa 3 hiiliato-
mia, trifluorimetyyllillä tai trifluorimetoksilla, tai

syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdeä, jossa on
jopa 10 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisevat
jopa kaksi samanlaista tai erilaista ryhmää ryhmästä happi
ja -CO-, -O-CO-, -NH-CO-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, -S(O)_b- ja
-NR¹³, jossa

b tarkoittaa samaa kuin a ja on samanlainen tai
erilainen kuin tämä,

R¹³ tarkoittaa samaa kuin R¹² edellä ja on samanlai-
nen tai erilainen kuin tämä, tai

hiilivetyryhmän katkaisevat mahdollisesti jopa kak-
si kertaa samanlaiset tai erilaiset ryhmät ryhmästä feny-
lideeni ja syklinen tähde, jonka kaava on



jossa c ja d ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoitta-
vat lukua 1 tai 2, ja

jolloin hiilivetytähteessä mahdollisesti voi olla
jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä

syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, fluori, kloori, nitro, syaani, hydroksi, $-O-NO_2-$, suoraketjuinen tai haarautunut alkyylitio, alkoksi ja asyylioksi, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, ja fenyyli, fenoksi, fenyylitio ja pyridyyli, jolloin syklisissä ryhmissä puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä fluori, kloori, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio ja alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, trifluorime-

tyyli ja trifluorimetoksi, tai

hiilivetyryhmä on substituoitu ryhmällä, jonka kaava on $-CO_2-R^{14}$, $-CONR^{15}R^{16}$ tai $-NR^{17}R^{18}$, jossa

R^{14} tarkoittaa sama kuin R^{12} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja

R^{15} , R^{16} , R^{17} ja R^{18} tarkoittavat samaa kuin R^7 ja R^8 edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,

R^{10} ja R^{11} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai

R^{10} ja R^{11} muodostavat yhdessä happiatomin kanssa 6-jäsenisen, tyydyttyneen karbosyklisen renkaan, ja niiden suoloja.

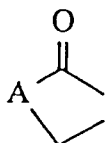
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, t u n n e t u t siitä, että

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,

R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai metoksietoksikarbonyyliä, tai

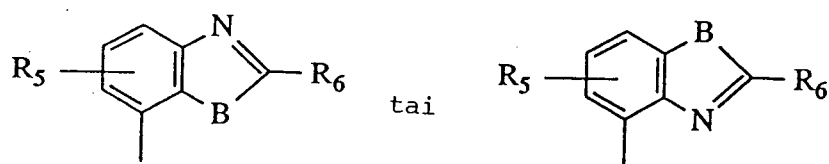
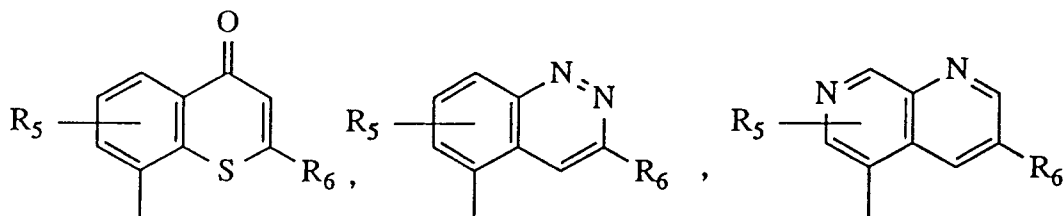
nitroa, syaania tai formyylia, tai

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



jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä tähdettä, jonka kaava on



jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, klooria tai metyyliä,

R^6 tarkoittaa fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu fluorilla, kloorilla, nitrolla, trifluorimetyyllillä tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyylillä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai

25 syklopropyyliä, sykloheksyyliä tai syklopentyyliä, tai

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

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ tai $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^9$, jossa

30 R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai fenyyliä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, joka puolestaan voi olla

35

substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä, etyyllillä, metoksilla tai etoksilla,

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R⁹ tarkoittaa vetyä tai fenyyliä, tai

5 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisee happi tai rikki tai tähde, jonka kaava on -O-CO-, -NH-CO- tai -NR¹³, jossa

10 R¹³ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä, tai

fenyyliä, ja

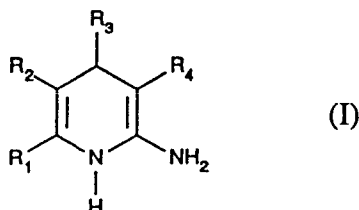
15 jolloin hiilivetyryhmä mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, fluorilla, kloorilla, syaanilla, hydroksilla, fenyyllillä, fenoksilla, fenyyliitiolla tai pyridyyllillä, tai

ryhmällä, jonka kaava on -CO₂-R¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶ tai -NR¹⁷R¹⁸, jossa

20 R¹⁴ tarkoittaa sama kuin R¹² edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ ja R¹⁸ tarkoittavat samaa kuin R⁷ ja R⁸ edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, ja niiden suoloja.

25 4. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi,



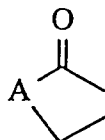
30

jossa R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla,

R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

5 nitroa, syaania tai formyyliä, tai

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

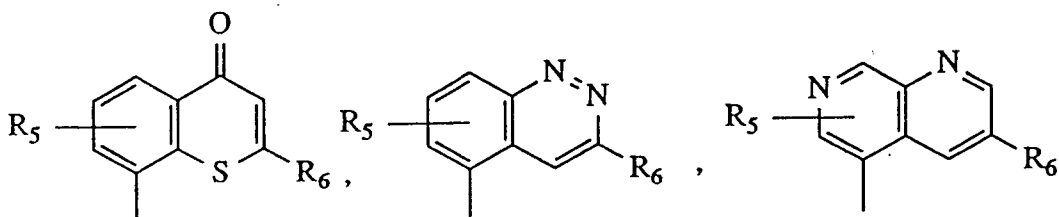


10

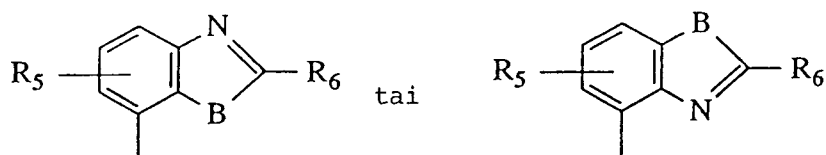
jossa A tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, $-CH_2-$ tai $-CH_2CH_2-$ ryhmää,

R^3 tarkoittaa heterosyklistä aryyliähdettä, jonka kaava on

15



20



25

jossa B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa 8 hiiliatomia,

30 R^6 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai kar-

35 boksi, tai

suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai

5 tienyyliä tai pyridyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

R^4 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}-\text{D}-\text{R}^9$ tai $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, jossa

R^7 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista, haarautunutta, syklistä, 10 tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeenilla, hydroksilla, syaanilla tai aryyllillä, aryylioksilla tai aryyylitiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, tai 5 - 7-jäsenisellä, tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jolloin heterosyklit puolestaan 15 voivat olla substitoidut halogeenilla, syaanilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla, alkyylitiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyyllillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyylitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä heterosykliä, 25 jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, jossa mahdollisesti on jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai 30

R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa 5 - 8-jäsenisen, tyydyttyneen tai tyydyttymättömän heterosyklin, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi tai tähtö, jonka kaava on $\text{S}(\text{O})_a$, $-\text{CO}-$ tai $-\text{NR}^{12}$, jossa

a tarkoittaa lukua 0, 1 tai 2,

R^{12} tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyli-
 5 tio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyli-
 tio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyt-
 10 tynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, halogeenilla tai aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia tai 5 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä heterosyklillä, jossa on 3 heteroatomia
 15 ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyli-
 tio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyli-
 20 tio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja

heterosykli voi mahdollisesti olla substituoitu suoraketjuisella tai haarautuneella alkoksilla tai alkyyli-
 titiolla, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, 4 - 7-jäsenisellä tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä hetero-
 25 syklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu aryyllillä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia,

D tarkoittaa suoraa sidosta tai happiatomia,

R^9 tarkoittaa vetyä tai aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, tai tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä heterosykliä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilais-
 35 ta substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, alkoksi, alkyyli-
 tio, al-

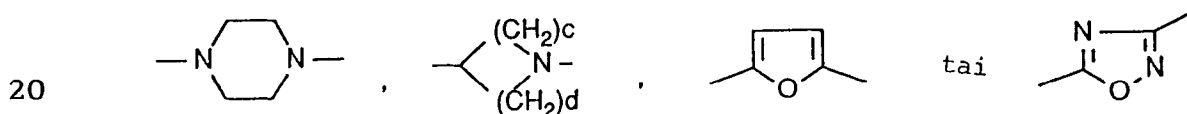
koksikarbonyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkoksi ja halogeenialkyyliiti, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

5 syklistä, suoraketjuista tai haarautunutta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetytähdettä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, ja jonka mahdollisesti katkaisevat jopa kolme samanlaista tai erilaista ryhmää ryhmästä happi ja $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ ja $-\text{NR}^{13}$, jossa

10 b tarkoittaa samaa kuin a ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

R^{13} tarkoittaa samaa kuin R^{12} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, tai

15 hiilivetyryhmän katkaisevat mahdollisesti jopa kolme kertaa samanlaiset tai erilaiset ryhmät ryhmästä arylideeni, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja syklinen tähde, jonka kaava on



jossa c ja d ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat lukua 1 tai 2, ja

25 jolloin arylideenit ja sykliiset ryhmät puolestaan voivat olla substituoidut halogeenilla, syaanilla tai suoraketjuisella tai haarautuneella alkyyllillä, alkoksilla, alkyyliitiolla, alkoksikarbonyyllillä, halogeenialkyyllillä, halogeenialkoksilla tai halogeenialkyyliitiolla, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, ja

30 jolloin hiilivetytähteessä voi mahdollisesti olla jopa 3 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, $-\text{O}-\text{NO}_2-$, tai aryyli, aryylioksi tai aryyliiti, joissa kulloinkin on 6 - 10 hiiliatomia, tai
35 5 - 7-jäseninen tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli,

jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N ja O, joissa puolestaan voi olla jopa 3 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, syaani ja suoraketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi, alkyylitio, alkoksikarbonyyli, halogeenialkyylili, halogeenialkoksi ja halogeenialkyylitio, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

hiilivetyryhmä on substituoitu ryhmällä, jonka kaava on $-\text{CO}_2-\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ tai $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, jossa

R^{14} tarkoittaa sama kuin R^{12} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä, ja

R^{15} , R^{16} , R^{17} ja R^{18} tarkoittavat samaa kuin R^7 ja R^8 edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,

R^{10} ja R^{11} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai

ne muodostavat yhdessä happiatomin kanssa 5 - 7-jäsenisen, tyydyttyneen karbosyklisen renkaan, ja

niiden suoloja, t u n n e t t u siitä, että

[A] joko yleisen kaavan (II) mukaiset aldehydit

20



jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan suoraan yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden

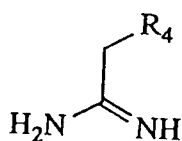
25



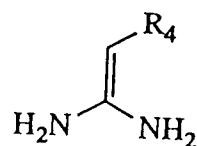
jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

yhdisteiden, joiden tautomeeriset kaavat (IV) tai (IVa) ovat

35



(IV)

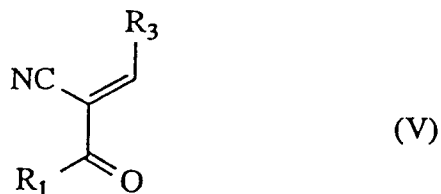


(IVa)

joissa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, kanssa, inerteissä liuottimissa lämpötiloissa välillä 10 - 150 °C, tai

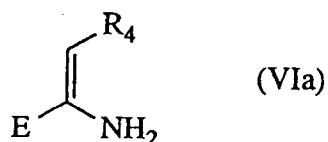
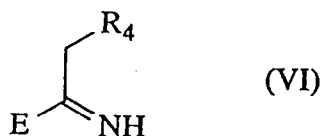
[B] yleisen kaavan (V) mukaiset ylideeniyhdisteet

5



jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 10 saatetaan reagoimaan yleisten kaavojen (VI) tai (VIa) mukaisten yhdisteiden kanssa,

15



joissa R^4 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 E tarkoittaa aminoryhmää tai C_{1-4} -alkoksia,
 mahdollisesti inerttien orgaanisten liuottimien
 läsnä ollessa lämpötiloissa välillä 10 - 150 °C, jolloin
 20 siinä tapauksessa, että E tarkoittaa C_{1-4} -alkoksia, lisätään ammoniumsuoloja, kuten ammoniumasetaattia.

5. Yleisen kaavan (II) mukaisia aldehydejä,

25



t u n n e t u t siitä, että

R^3 tarkoittaa seuraavan kaavan mukaista tähdettä

30



jossa R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia tai suoraketjuista
 tai haarautunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa on jopa
 35 8 hiiliatomia,

R^6 tarkoittaa aryyliä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, ja jossa on mahdollisesti jopa 2 samanlaista tai erilaista substituenttia ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, suora-

5

ketjuinen tai haarautunut alkyylili, alkoksi tai alkoksikarbonyyli, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, tai kar-

10

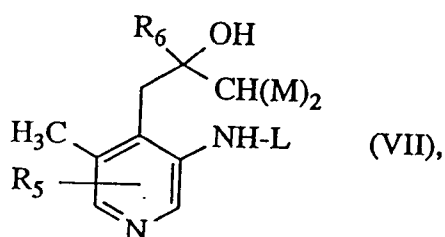
boksi, tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliliä, jossa on jopa 12 hiiliatomia, tai sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai pyridyyliä tai tienyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla,

15

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 5 mukaisten yleisen kaavan (II) mukaisten aldehydien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) substituoituja yleisen kaavan (VII) mukaisia pyridiinejä

20



jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,

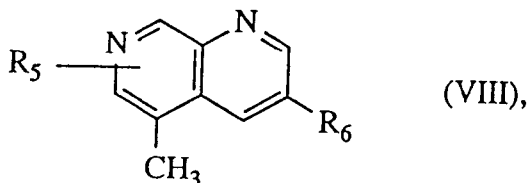
25

L tarkoittaa aminosuojaryhmää, ja

M tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

30

ensin saatetaan reagoimaan protonihappojen kanssa, ja tämän jälkeen syklistoidaan hydrogenoimalla yleisen kaavan (VIII) mukaisiksi yhdisteiksi

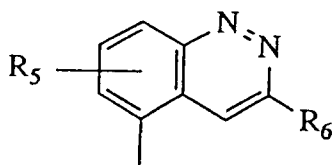


35

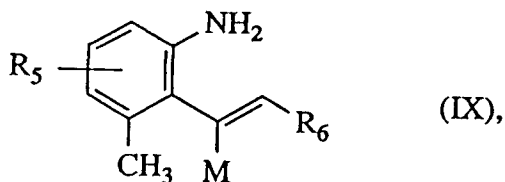
jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,

inerteissä liuottimissa ja viimeisessä vaiheessa hapetetaan metyyliryhmä orgaanisessa liuottimessa, ja

siinä tapauksessa että R^3 tarkoittaa seuraavan kaavan mukaista tähdettä

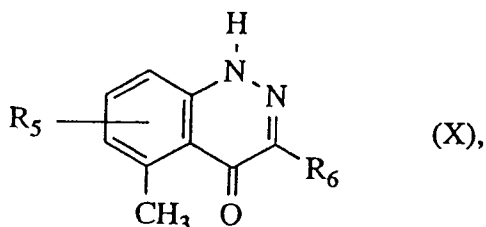


b) yleisen kaavan (IX) mukaisia yhdisteitä



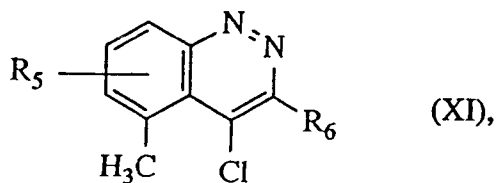
jossa R^5 , R^6 ja M tarkoittavat samaa kuin edellä,

syklisoidaan diatsotuidun vaiheen kautta ($NH_2 \rightarrow N_2^+$) yleisen kaavan (X) mukaisiksi yhdisteiksi



jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

toisessa vaiheessa muutetaan käyttäen $PCl_5/POCl_3$ yleisen kaavan (XI) mukaisiksi yhdisteiksi



jossa R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrogenoidaan ja lopuksi hapetetaan metyyliryhmä inerteissä liuottimissa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yleisen kaavan (I) yhdisteiden käyttö sydänverenkiertosairauksien hoitamiseksi.

5 8. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä.

10 9. Menetelmä lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi patenttivaatimuksen 1 mukainen yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan mahdollisesti käyttämällä tavanomaisia apu- ja kantaja-aineita sopivaan antomuotoon.

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