

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942160 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942160**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D401/14
C07D401/10
C07D213/60
C07D213/71
C07D213/79**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.05.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.05.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.11.1994**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

13.05.1993 DE 4316077

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • Fey, Peter, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 2 • Hübsch, Walter, 42113 Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 3 • Dressel, Jürgen, 42477 Radevormwald, SAKSA, (DE)**
- 4 • Hanko, Rudolf, Germany, SAKSA, (DE)**
- 5 • Krämer, Thomas, 42111 Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 6 • Müller, Ulrich, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 7 • Müller-Gliemann, Matthias, 42697 Solingen, SAKSA, (DE)**
- 8 • Beuck, Martin, Germany, SAKSA, (DE)**
- 9 • Bischoff, Hilmar, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 10 • Wohlfeil, Stefan, 40724 Hilden, SAKSA, (DE)**
- 11 • Denzer, Dirk, Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 12 • Kazda, Stanislav, 42115 Wuppertal, SAKSA, (DE)**
- 13 • Stasch, Johannes-Peter, 42651 Solingen, SAKSA, (DE)**
- 14 • Knorr, Andreas, 40699 Erkrath, SAKSA, (DE)**
- 15 • Zaiss, Siegfried, Germany, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Substituoituja mono- ja bipyridyylimetyylipyridoneja

Substituerade mono- och bipyridyylimetylpyridoner

Substituoituja mono- ja bipyridyyylimetyylipyridoneja

Keksintö koskee substituoituja mono- ja bipyridyy-
limetyylipyridoneja, menetelmää niiden valmistamiseksi ja
5 niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenpainetta
laskevina ja valtimon hauraskovetustaudin vastaisina ai-
neina.

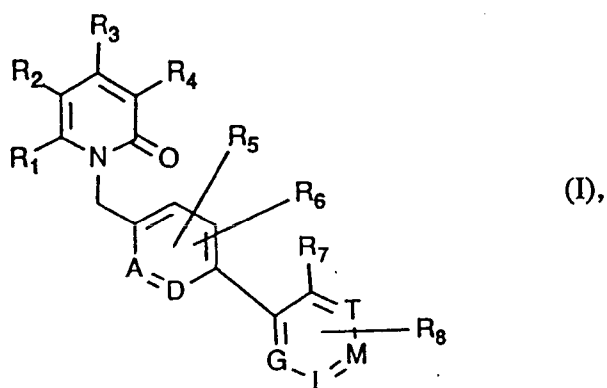
On tunnettua, että reniini, joka on proteolyyttinen
entsyymi, in vivo lohkaisee angiotensinogeenistä decapep-
10 tidiä angiotensiini I:tä, joka taas hajoaa keuhkoissa,
munuaisissa ja muissa kudoksissa verenpainetta korottavak-
si oktapeptidiksi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:n
erilaiset vaikutukset, kuten esimerkiksi verisuonten su-
pistus, Na⁺-retentio munuaisissa, aldosteronin vapautuminen
15 lisämunuaisissa ja sympaattisen hermoston tonuksen lisäys,
vaikuttavat synergistisesti verenpaineen korotuksen suh-
teen.

Tämän lisäksi angiotensiini II:lla on kyky edistää
solujen, kuten sydänlihassolujen ja sileiden lihassolujen,
20 kasvua ja lisääntymistä, jolloin nämä erilaisten sairaus-
tilojen yhteydessä (esim. kohonnut verenpaine, valtimon
hauraskovetustauti ja sydämen vajaatoiminta) kasvavat ja
lisääntyvät.

Mahdollinen yritys puuttua reniini-angiotensiini-
25 systeemiin (RAS) on reniiniaktiivisuuden inhiboinnin ohel-
la angiotensiini-konversioentsyymin (ACE) estäminen ja
angiotensiini II -reseptoreiden salpaus.

Aryyliheteroaryylialkyyli-substituoituja triatsole-
ja ja imidatsoleja tunnetaan julkaisuista EP 508 445, EP
30 503 393, EP 504 888 ja US 5 128 327 A II-antagonisteina.

Keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisia substi-
tuoituja mono- ja bipyridyyylimetyylipyridoneja,



- 5
- 10 jossa
 A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin kuitenkin kussakin syklisessä ryhmässä korkeintaan yksi
- 15 tähteistä tarkoittaa typpiatomia,
 R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella al-
- 20 koksilla tai alkyyliitiolla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai
 sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,
 R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, nitroa, syaania, formyylia tai halogeenia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkenyyliä, alkinyyliä, alkoksia tai alkyyliitiä, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, ja jotka mahdollisesti on substituoitu jopa kolmella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä hydroksi, syaani, halogeeni, kar-
- 25 boksi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksi, asyyli tai alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, bentsyyllillä, fenyyllillä, fenoksilla, bentsoyyllillä tai 5 - 7-jäsenisellä, tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä
- 30 heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N
- 35

ja O, jolloin sykliset ryhmät puolestaan voivat olla substituoidut jopa kaksi kertaa samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, halogeeni, nitro, syaani, hydroksi, hydroksimetyyli ja suoraketjuinen tai haaroittunut alkyylili tai alkoksi, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, fenoksi-karbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai tetratsolyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu trifenyylimetyylillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu syaanilla, halogeenilla, karboksilla, fenoksikarbonyyllillä, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tai $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$, jossa

R^9 , R^{10} , R^{11} ja R^{12} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä,

tai

R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 5 - 6-jäsenisen tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on jopa kaksi muuta heteroatomia joukosta S, N ja O,

R^{13} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsoyyliä,

R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, syaania, nitroa, hydroksia, trifluorimetyyliä, amidoa tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkoksia tai alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-R^{14}$, $-\text{SO}_2R^{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2R^{18}$ tai $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,

jossa

R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

R^{15} tarkoittaa hydroksia, trifluorimetyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia tai alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, fenyylä tai bentsyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu jopa kaksi kertaa samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä halogeeni, trifluorimetyyli ja suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R^{16} ja R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} ja R^{12} edellä,

tai

R^{16} tarkoittaa vetyä

ja

R^{17} tarkoittaa ryhmää $-\text{SO}_2R^{15}$,

jossa

R^{15} tarkoittaa samaa kuin edellä,

R^{18} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

R^{19} ja R^{20} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,

tai

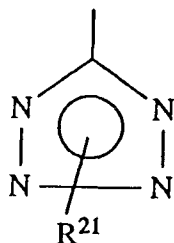
R^{19} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

ja

R^{20} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

tai

R^7 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliryhmää, ja niiden suoloja.

Keksinnön mukaiset substituoitunut mono- ja bipyridyylimetyylipyridonit voivat myös esiintyä suoloinaan. Yleensä tarkoitetaan tässä yhteydessä orgaanisten tai epäorgaanisten emästen tai happojen suoloja.

Esillä olevan keksinnön piirissä ovat fysiologisesti hyväksyttävät suolat edullisia. Keksinnön mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat olla keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat mineraalihappojen, karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa. Erityisen edullisia ovat suolat kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, naftaleenidisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, maitohapon, viinihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maleiinihapon tai bentsoehapon kanssa.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voivat myös olla niiden keksinnön mukaisten yhdisteiden metalli- tai ammoniumsuolat, joissa on vapaa karboksyyli-ryhmä tai tetratsolyylitähde. Erityisen edullisia ovat esim. natrium-, kalium-, magnesium-, tai kalsiumsuolat, kuten myös ammoniumsuolat, jotka on johdettu ammoniakista tai orgaanisista amiineista, kuten etyyliamiinista, di- tai trietyyliamiinista, di- tai trietanoliamiinista, disykloheksyyliamiinista, dimetyyliaminoetanolistä, arginiinista, lysiinistä, etyleenidiamiinista tai 2-fenyylietiyyliamiinista.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, jotka joko ovat kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai eivät ole kuten kuva ja pei-

likuva (diastereoisomeerit). Keksintö koskee sekä enantio-
meerejä että diastereoisomeerejä ja niiden seoksia. Rase-
maattimuodot voidaan, kuten diastereoisomeerit, tunnetuil-
la menetelmillä jakaa stereoisomeerisesti yhtenäisiksi
5 aineosiksi.

Heterosyklinen rengas tarkoittaa yleensä 5 - 7-jä-
senistä, edullisesti 5 - 6-jäsenistä, tyydyttynyttä tai
tyydyttymätöntä rengasta, joka heteroatomeina voi sisältää
jopa kaksi happi-, rikki- ja/tai typpiatomia. Edullisia
10 ovat 5- ja 6-jäseniset renkaat, joissa on happi-, rikki-
ja/tai jopa kaksi typpiatomia. Edullisiksi mainitaan tie-
nyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyri-
midyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, tiatsolyyli, oksat-
solyyli, imidatsolyyli, pyrrolidinyyli, piperidinyyli,
15 piperatsinyyli tai tetratsolyyli.

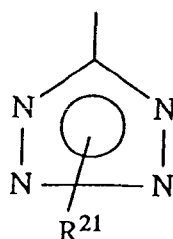
5 - 6-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen rengas,
joka lisäksi heteroatomeina voi sisältää jopa kaksi happi,
rikki- ja/tai typpiatomia, tarkoittaa yleensä atsetidinyy-
liä, piperidinyyliä, morfolinyyliä, piperatsinyyliä tai pyr-
rolidinyyliä. Morfolinyyli on edullinen.
20

Edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdis-
teet, jossa
A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tar-
koittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin
25 vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin
kuitenkin kussakin sykklisessä ryhmässä korkeintaan yksi
tähteistä tarkoittaa typpiatomia,
R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on
30 substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, syklohek-
syyllillä, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittu-
neella alkoksilla tai alkyyliitiolla, jossa kulloinkin on
jopa 4 hiiliatomia, tai
syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, nitroa, syaania, formyyliä, fluoria, klooria, bromia tai jodia, tai
 suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, alkenyyliä,
 5 alkinyyliä, alkoksia tai alkyyliä, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, ja jotka mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, syaanilla, fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksilla, suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, asyyllillä tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on
 10 jopa 4 hiiliatomia, tai bentsyyllillä, fenyyllillä, fenoksilla, bentsoyyllillä tai tienyyllillä, jolloin sykliiset ryhmät puolestaan voivat olla substituoidut trifluorimetoksilla, trifluorimetyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, jodilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella
 15 alkyyllillä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, fenoksi-karbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai
 20 tetratsolyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu trifenyylimetyyllillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jossa on jopa 5 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu syaanilla, fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksilla, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai
 25 ryhmää, jonka kaava on $\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tai $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$,
 jossa
 30 R^9 , R^{10} , R^{11} ja R^{12} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä,
 35 tai

- R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa morfoliini-
renkaan,
- R^{13} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä,
jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsoyyliä,
- 5 R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, hyd-
roksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai
alkoksia, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,
- 10 R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-R^{14}$, $-SO_2R^{15}$, $-CO-$
 $NR^{16}R^{17}$, $-NH-SO_2R^{18}$ tai $-SO_2NR^{19}R^{20}$,
jossa
- R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittu-
nutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
- 15 R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
jossa on jopa 4 hiiliatomia, bentsoyyliä, trifluorimetyy-
liä tai p-tolyyliä,
- R^{16} ja R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
samaa kuin R^{11} ja R^{12} edellä, tai
- 20 R^{16} tarkoittaa vetyä, ja
 R^{17} tarkoittaa ryhmää $-SO_2R^{15}$,
jossa
- R^{15} tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R^{18} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai
erilainen kuin tämä,
- 25 R^{19} ja R^{20} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä ja ovat
samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,
tai
- R^{19} tarkoittaa vetyä tai metyyliä,
 R^{20} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai
- 30 erilainen kuin tämä,
tai
- R^7 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

35



jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
 5 tai trifenyylimetyyliryhmää,
 ja niiden suolat.

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

10 A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin kuitenkin kussakin syklisessä ryhmässä korkeintaan yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia,

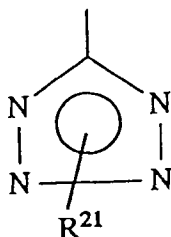
15 R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä, R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, syaania, formyyliä, fluoria, klooria, bromia tai jodia, tai

20 suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, fenoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai

25 R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä, R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-R^{14}$, jossa

30 R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai

R^7 tarkoittaa tetratsolyylitähdettä, jonka kaava on



5

jossa

R²¹ tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai trifenyylime-tyyliryhmää, ja niiden suolat.

Aivan erityisen edullisia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa

A tai D tarkoittavat typpiatomia ja muut substituentit tarkoittavat CH-ryhmää,

R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R², R³ ja R⁴ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, karboksia tai bentsyylioksidikarbonyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R⁵, R⁶ ja R⁸ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä,

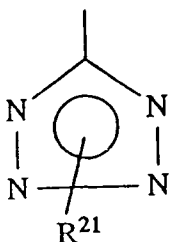
R⁷ tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on -CO-R¹⁴,

jossa

R¹⁴ tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

tai

R⁷ tarkoittaa tetratsolyylitähdettä, jonka kaava on



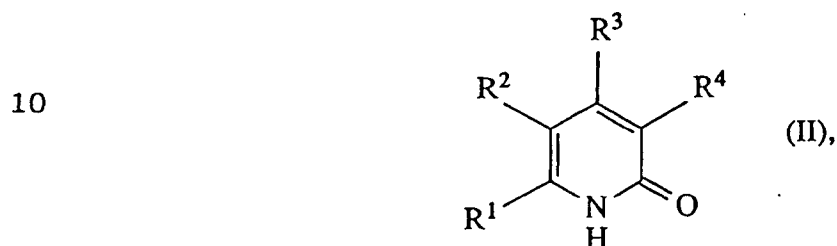
35

jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai trifenyylimetyyliryhmää,
ja niiden suolat.

Lisäksi keksittiin menetelmä keksinnön mukaisten
yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
jolle on tunnusomaista, että

[A] yleisen kaavan (II) mukainen pyridoni



jossa

15 R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan
reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa,



jossa

A, D, R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
V tarkoittaa halogeenia, edullisesti bromia, ja
W tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



jossa

30 G, L, M, T ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 $R^{7'}$ tarkoittaa C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä tai edullisesti täh-
dettä, jonka kaava on

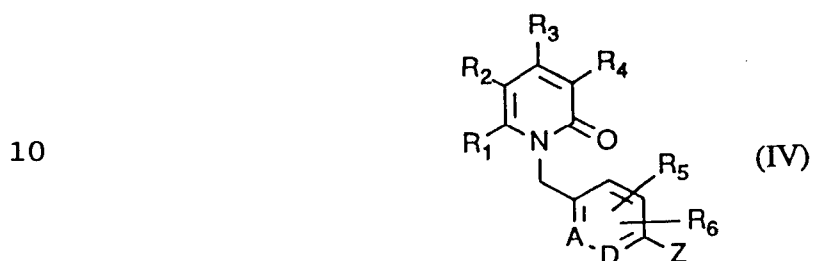


jossa

X tarkoittaa trifenyylimetyyli-ryhmää tai vetyä,
inerteissä liuottimissa, emäksen ja mahdollisesti katalyy-
tin läsnä ollessa,

5 tai

[B] yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste,

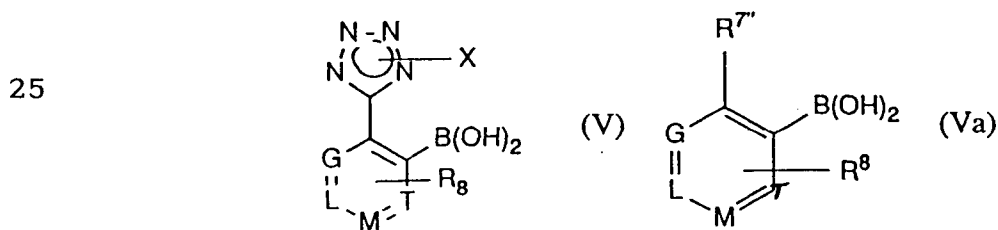


jossa

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A ja D tarkoittavat samaa kuin edel-
lä,

ja

Z tarkoittaa tyypillistä lähtevää ryhmää, kuten esim. bro-
mia, jodia, metaani-, tolueeni-, fluori- tai trifluorime-
20 taanisulfonyylioksia, edullisesti bromia,
saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V) tai (Va) mukaisen
yhdisteen kanssa,



jossa

30 G, L, M, T, R^8 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,

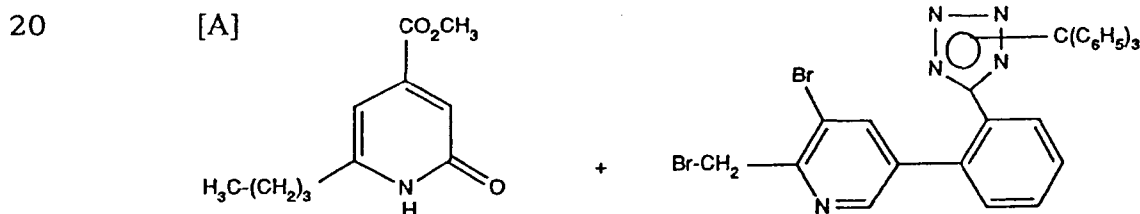
ja

$R^{7''}$ tarkoittaa samaa kuin R^7 edellä, mutta ei tetratsoly-
litähdettä,

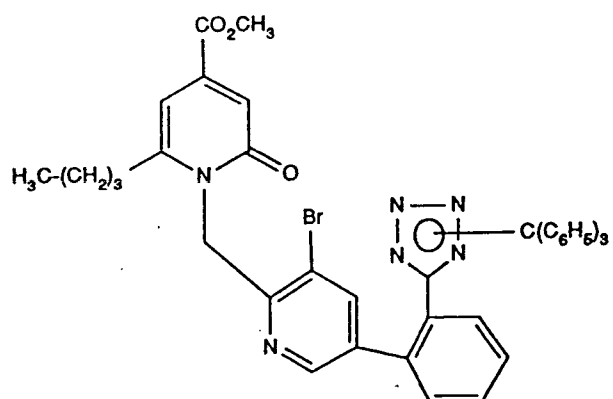
35 inerteissä liuottimissa, emäksen ja metallikatalyytin läs-
nä ollessa,

- ja sitten siinä tapauksessa, että $X =$ trifenyylimetyyli-ryhmä, lohkaistaan tämä hapoilla orgaanisessa liuottimessa ja/tai vedessä tavanomaisissa olosuhteissa,
- 5 ja mahdollisesti siinä tapauksessa, että substituenttien R^7 ja/tai $R^{7'}$ kohdalla mainitut karbonyyliset tähteet, kulloistekin estereiden saippuoitumisen jälkeen, derivatisoidaan tavanomaisin menetelmin esim. amidoimalla tai sulfoamidoimalla,
- 10 ja vapaiden suolojen tapauksessa saatetaan edullisesti lähtien vapaasta tetratsolistä ($R^{21}/X = H$) reagoimaan happojen tai emästen kanssa,
- ja vapaan hapon ($R^7 = CO_2H$) ja vapaan tetratsolin ($R^{21} = H$) tapauksessa saatetaan lähtien suoloista reagoimaan happojen kanssa,
- 15 ja mahdollisesti vaihdellaan myös muita substituentteja tunnetuin menetelmin.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan havainnollistaa esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:

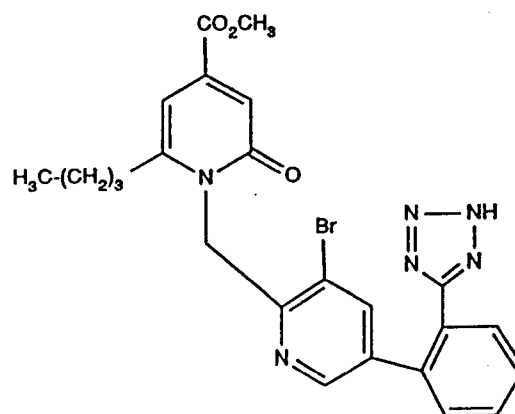


Dimetoksietaani (DME)
 $\xrightarrow{\text{Cs}_2\text{CO}_3}$



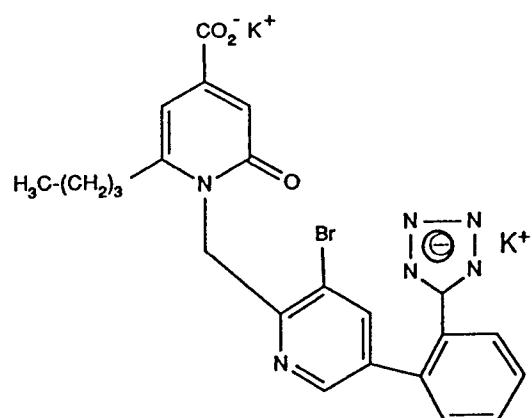
10

CH₃OH
Asetoni
HCl

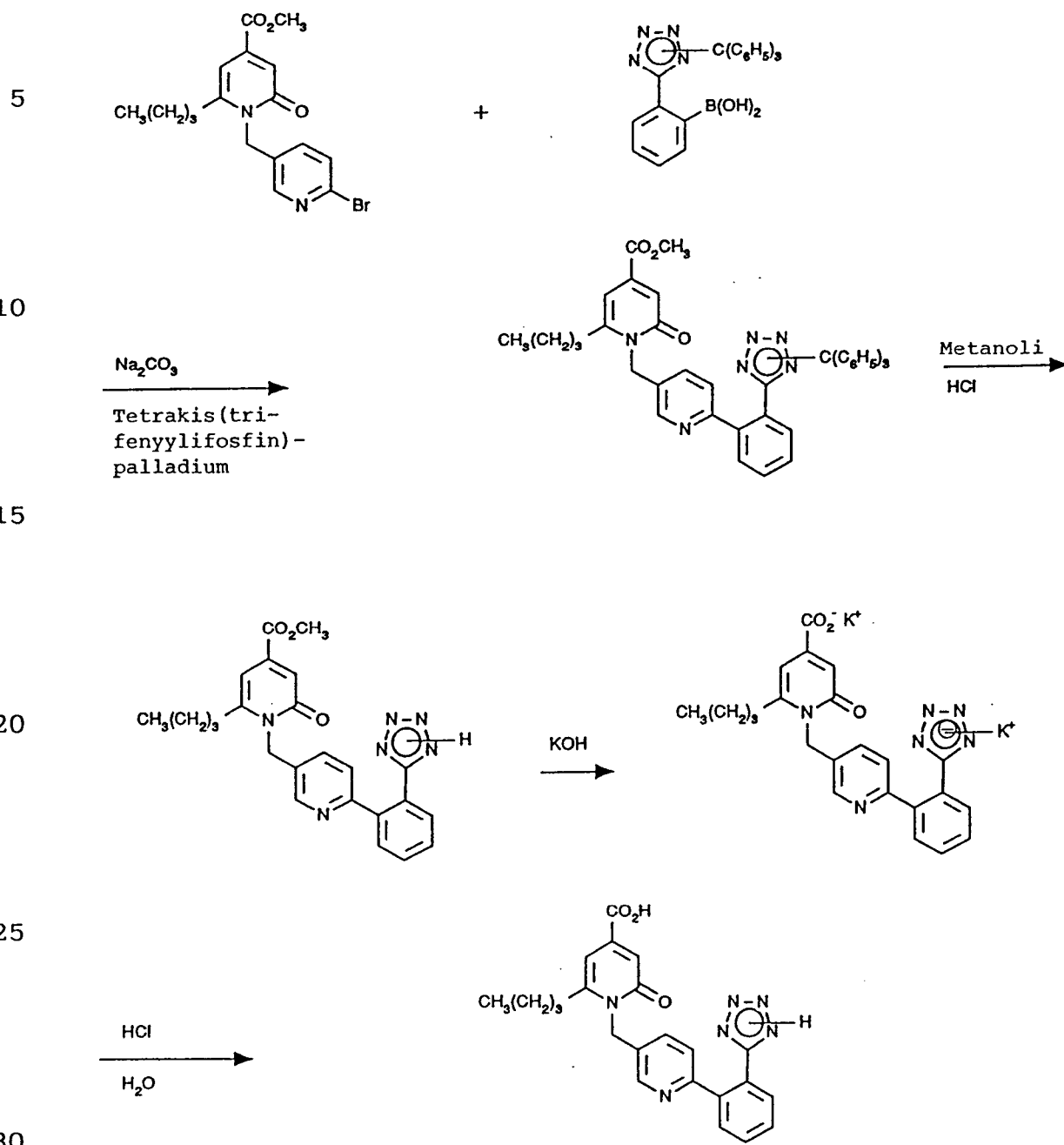


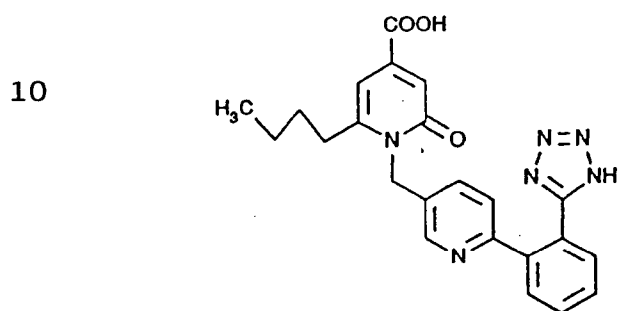
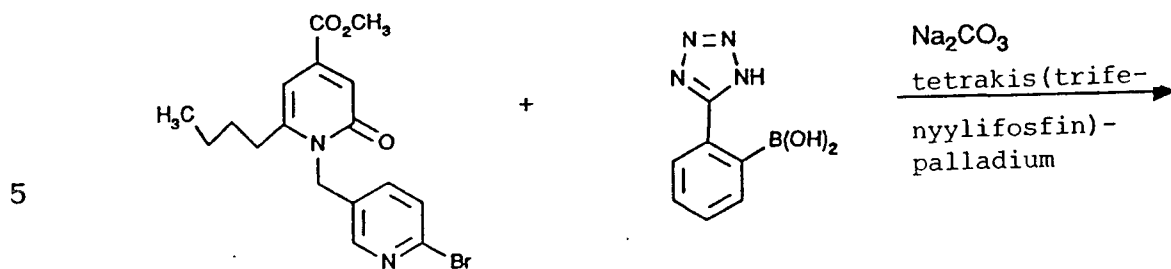
20

KOH
THF



[B]





Liuottimiksi menetelmiä [A] ja [B] varten sopivat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyylieetteri, tai hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöljyfraktiot, tai halogeenihiilivedyt, kuten dikloorimetaani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietyyleeni, trikloorietyyleeni tai klooribentseeni, tai etyyliasetaatti, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi tai dimetoksietaani, heksametyylifosforihappotriamidi, asetonitriili, asetonitriili tai nitrometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Edullisesti käytetään menetelmää [A] varten tetrahydrofuraania, asetonia, dimetyyliformamidia ja dimetoksietaania. Menetelmää [B] varten sopivat lisäksi alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai propanoli ja/tai vesi. Edullisesti menetelmää [B] varten käytetään tolueeni/metanoli/vesi-seosta.

Emäksinä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä yleensä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näi-

hin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit, kuten esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, maa-alkalimetallihydroksidit, kuten bariumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, maa-alkalimetallikarbonaatit, kuten kalsiumkarbonaatti tai cesiumkarbonaatti, tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallialkoholaatit tai -amidit, kuten natrium- tai kaliummetanolaatti, natrium- tai kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti, talliumkarbonaatti- tai hydroksidi, tai litiumdi-isopropyyliamidi (LDA), tai orgaaniset amiinit (trialkyyli(C₁₋₆)amiinit), kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit, kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, diaminopyridiini, metyyliipyridiini tai morfoliini.

On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja, kuten natriumia, ja niiden hydridejä, kuten natriumhydridiä. Edullisesti käytetään menetelmää [A] varten kaliumkarbonaattia, natriumhydridiä, kalium-tert-butylaattia tai cesiumkarbonaattia. Edullisesti käytetään menetelmää [B] varten natriumkarbonaattia.

Yleensä käytetään 0,05 - 10 moolia emästä, edullisesti 1 - 2 moolia, yhtä moolia kaavan (III) tai (V) mukaista yhdistettä kohti.

Keksinnön mukaisen menetelmän vaiheet suoritetaan yleensä lämpötilavälillä -100 - +100 °C, edullisesti 0 - +80 °C:ssa. Keksinnön mukaista menetelmää [B] käytetään yleensä suojakaasuatmosfäärissä.

Keksinnön mukaista menetelmää käytetään yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää menetelmää ylipaineessa tai alipaineessa esim. välillä 0,5 - 5 baaria (50 - 500 kPa).

Trifenyylimetyyliryhmän lohkaus suoritetaan yleensä etikkahapolla tai trifluorietikkahapolla ja vedellä tai jossakin edellä mainitussa alkoholissa tai vesipitoisella

kloorivetyhapolla asetonin tai myös alkoholien läsnä ollessa.

5 Lohkaisu suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0 - +150 °C, edullisesti +20 - +100 °C:ssa ja normaalipaineessa.

Katalyyteiksi sopivat menetelmälle [A] kalium- tai natriumjodidi, edullisesti natriumjodidi.

10 Katalyyteiksi sopivat menetelmälle [B] yleensä nikkelin, palladiumin tai platinan metallikompleksit, edullisesti palladium(0)kompleksit, kuten esim. tetrakis(trifenyylifosfiinipalladium. On myös mahdollista käyttää faasinsiirtokatalyyttejä, kuten esim. tetra-n-butyylammoniumbromidia tai kruunueettereitä.

15 Katalyyttiä käytetään yleensä 0,0001 - 0,15 moolia, edullisesti 0,01 - 0,05 moolia, yhtä moolia yleisen kaavan (V) mukaista yhdistettä kohti.

20 Alkylointi suoritetaan yleensä alkylointiaineilla, kuten (C₁₋₈)-alkyylihalogenideilla, sulfonihappoestereillä tai substituoiduilla tai substituomattomilla (C₁₋₈)-dialkyyli- tai (C₁₋₈)-diaryylisulfonaateilla, edullisesti metyylijodidilla tai dimetyylisulfaattilla.

25 Alkylointi suoritetaan yleensä jossakin edellä mainitussa liuottimessa, edullisesti dimetyyliformamidissa lämpötilavälillä 0 - +70 °C, edullisesti 0 - +30 °C:ssa ja normaalipaineessa.

30 Emäksinä voidaan saippuoimisessa käyttää tavanomaisia epäorgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit ja maa-alkalimetallihydroksidit, kuten esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, tai alkalimetallikarbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, tai alkalimetallialkoholaatit, kuten natriummetanolaatti, natriumetanolaatti, kaliummetanolaatti, kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

35

Liuottimiksi saippuoimisessa sopivat vesi tai saippuoimisessa tavanomaiset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, tai eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dimetyyliformamidi, tai dimetyylisulfoksidi. Erityisen edullisesti käytetään alkoholeja, kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia.

Saippuointi voidaan mahdollisesti myös suorittaa happojen, kuten trifluorietikkahapon, etikkahapon, kloorivetyhapon, bromivetyhapon, metaanisulfonihapon, rikkihapon tai perkloorihapon, edullisesti trifluorietikkahapon, avulla.

Saippuointi suoritetaan yleensä lämpötilavälillä 0 - +100 °C, edullisesti +20 - +80 °C.

Saippuointi suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista työskennellä alipaineessa tai ylipaineessa esim. välillä 0,5 - 5 baaria (50 - 500 kPa).

Saippuointia suoritettaessa käytetään yleensä 1 - 3 moolia emästä, edullisesti 1 - 1,5 moolia, yhtä moolia esterää kohti. Erityisen edullisesti käytetään ekvimolaarisia reaktanttimääriä.

Tert-butyylimestereiden saippuointi suoritetaan yleensä happojen, kuten kloorivetyhapon tai trifluorietikkahapon, avulla, jonkin edellä mainitun liuottimen ja/tai veden tai näiden seosten, edullisesti dioksaanin tai tetrahydrofuraanin, läsnä ollessa.

Amidointi ja sulfoniamidointi suoritetaan yleensä jossakin edellä mainitussa liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa tai dikloorimetaanissa.

Amidointi ja sulfoniamidointi voidaan mahdollisesti suorittaa aktivoituneen happohalogenidivaiheen kautta, jolloin tämä voidaan valmistaa saattamalla vastaava happo reagoimaan tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosfori-

pentakloridin, fosforitribromidin tai oksalyylikloridin kanssa.

Amidointi ja sulfoniamidointi suoritetaan yleensä lämpötilavälillä -20 - +80 °C, edullisesti -10 - +30 °C ja
5 normaalipaineessa.

Emäksiksi sopivat edellä mainittujen emästen lisäksi edullisesti trietyyliamiini ja/tai dimetyyliaminopyridiini, DBU tai DABCO.

Emästä käytetään yleensä 0,5 - 10 moolia, edullisesti 1 - 2 moolia, yhtä moolia vastaavaa happoa tai esteriä kohti.
10

Happoa sitovana aineena voidaan sulfoniamidoinnissa käyttää alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatteja, kuten natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, alkali- tai maa-alkalimetallihydroksideja, kuten esim. natrium- tai kaliumhydroksidia, tai orgaanisia emäksiä, kuten pyridiiniä, trietyyliamiinia, N-metyylipiperidiiniä, tai bisyklisiä amiineja, kuten 1,5-diatsabisyklo[3.4.0]noneeni-5:tä (DBN) tai 1,5-diatsabisyklo[3,4,0]undekeeni-5:tä (DBU). Kaliumkarbonaatti on edullinen.
15
20

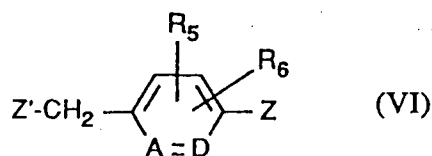
Dehydraatioreagensseiksi sopivat karbodi-imidit, kuten esim. di-isopropyylikarbodi-imidi, disykloheksyylikarbodi-imidi tai N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidihydrokloridi, tai karbonyyliyhdisteet, kuten karbonyylidi-imidatsoli, tai 1,2-oksatsoliumyhdisteet, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3-sulfonaatti tai propaanifosforihappoanhydridi tai isobutyryliklooriformiaatti tai bentsotriatsolyylioksi-tris(dimetyyliamino)-fosfoniumheksyylifluorifosfaatti tai fosfonihappodifenyyliesteriamidi tai metaanisulfonihappokloridi, mahdollisesti emästen, kuten trietyyliamiinin tai N-etyylimorfoliinin tai N-metyylipiperidiinin tai disykloheksyylikarbodi-imidin ja N-hydroksimeripihkahappoimidin, läsnä ollessa.
25
30

Happoa sitovia aineita ja dehydraatioreagenssejä
35 käytetään yleensä 0,5 - 3 moolia, edullisesti 1 - 1,5 moolia, yhtä moolia vastaavaa karboksyylihappoa kohti.

Yleisen kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja tai uusia ja niitä voidaan tässä tapauksessa valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti.

5 Yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat sinänsä tunnettuja.

Yleisen kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat suuremaksi osaksi uusia ja niitä voidaan valmistaa esim. siten, että yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VI) mukaisen yhdisteen kanssa



15 jossa

A, D, R⁵ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä

ja

Z ja Z' ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin Z edellä,

20 jossakin edellä mainitussa liuottimessa ja siinä kuvatus emäksen läsnä ollessa, edullisesti dimetoksietaanissa ja cesiumkarbonaatin läsnä ollessa huoneenlämpötilassa.

Emästä käytetään yleensä 1 - 5 moolia, edullisesti 2 - 3 moolia, yhtä moolia yleisen kaavan (VI) mukaista
25 yhdistettä kohti.

Yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat suuremaksi osaksi tunnettuja.

Yleisen kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu yleensä lämpötilavälillä -100 - +100 °C, edullisesti -20 - +30 °C:ssa.
30

Yleisen kaavan (V) mukaiset yhdisteet ovat uusia siinä tapauksessa, että X = H, ja niitä voidaan valmistaa esim. siten, että fenyyilitetratsoli ensin saatetaan reagoimaan suojakaasuatmosfäärissä aproottisessa liuottimessa
35 emäksen läsnä ollessa ja sitten lisätään boorihappotri-

tyyliesteriä, ja viimeisessä vaiheessa hydrolysoidaan happolla.

5 Liuottimiksi menetelmää varten sopivat aproottiset liuottimet, kuten eetterit, esim. tetrahydrofuraani, dietyylieetteri, tolueeni, heksaani tai bentseeni. Tetrahydrofuraani on edullinen.

Emäksiksi sopivat prim-, sek- ja tert-butyylilitium ja fenyyllilitium. n-butyylilitium on edullinen.

10 Emästä käytetään 5 - 5 moolia, edullisesti 2 - 3 moolia, yhtä moolia fenyyllitetratsolia kohti.

Hapoiksi sopivat yleensä mineraalihapot, kuten esim. kloorivetyhappo, C₁₋₄-karboksyylihapot, kuten esim. etikkahappo tai fosforihapot. Kloorivetyhappo on edullinen.

15 Happoa käytetään yleensä 1 - 10 moolia, edullisesti 1 - 3 moolia.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötilavälillä -70 - +25 °C, edullisesti -10 - 0 °C.

20 Reaktio suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin myös mahdollista käyttää alipainetta tai ylipainetta, esim 0,5 - 5 baaria (50 - 500 kPa).

Yleisen kaavan (Va) mukaiset yhdisteet ovat osittain tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

25 Edellä mainitut valmistusmenetelmät on kuvattu ainoastaan selvennykseksi. Keksinnön mukaisten yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus ei rajoitu näihin menetelmiin, jokainen näiden menetelmien muunnelma on samalla tavalla käyttökelpoinen valmistuksessa.

30 Keksinnön mukaisilla substituoiduilla mono- ja bifenyylimetyylipyridoneilla on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

35 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on spesifinen A II -antagonistinen vaikutus, koska ne inhiboivat kompetitiivisesti angiotensiini II:n sitoutumista reseptoreihin. Ne

estävät angiotensiini II:n vasokonstriktoriset ja aldosteronin erittymistä lisäävät vaikutukset. Tämän lisäksi ne estävät sileiden lihassolujen lisääntymistä.

5 Niitä voidaan sen tähden käyttää lääkeaineissa hoidettaessa valtimoiden kohunnutta verenpainetta ja hauraskovetustautia. Lisäksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa sepelvaltimoiden sairauksia, sydämen vajaatoimintaa, aivotoiminnan häiriöitä, verettömyydestä johtuvia aivosairauksia, perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, munuaisten ja lisämunuaisten toimintahäiriöitä, hengitystiehyeiden keuhkoputken kouristuksia ja verisuonisairauksia, Na^+ -retentiota ja vesipöhöjä.

15 Lisäksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa viherkaihia, sokeritaudista johtuvaa verkkokalvosairautta ja intraokulaarisen verkkokalvonesteen lisääntyntä liikkuvuutta.

Ne soveltuvat myös käytettäväksi hoidettaessa keskushermoston sairauksia, kuten masennusta, migreeniä, skitsofreniaa tai pelkotiloja, aivotoiminnan häiriöitä, 20 halvauskohtausta, sokeritaudista johtuvaa munuaissairautta, sydämen rytmihäiriöitä, sydämen sepelvaltimotautien profylaksissa tai restenoosiprofylaksissa verisuonimuovauksien ja verisuonikirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

25 **Agonisteilla aikaansaatuun supistusten estämisen tutkiminen**

Molempia sukupuolia olevia kaniineja tapettiin lyömällä niskaan ja niistä valutettiin veri pois, tai ne nukutettiin nembutaalilla (noin 60 - 80 mg/kg i.v.) ja tapettiin avaamalla rintakehä. Rintavaltimo poistettiin, se 30 vapautettiin sidekudoksesta ja jaettiin 1,5 mm leveisiin rengassuikaleisiin, jotka erikseen laitettiin kuormituksella noin 3,5 g 10 ml:aan karbogeeniä sisältävää elin- kylpyä, jonka lämpötila oli 37 °C ja jossa oli Krebs-Henseleit-elatusliuosta, jonka koostumus oli: 119 mmol/l 35 NaCl:ää; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$:ta; 1,2 mmol/l KH_2PO_4 :ää;

10 mmol/l glukoosia; 4,8 mmol/l KCl:ää; 1,4 mmol/l MgSO₄ x 7 H₂O:ta ja 25 mmol/l NaHCO₃:a.

Supistukset mitattiin isometrisesti Statham UC2 -soluilla siltavahvistimen avulla (ifd Mulheim tai DSM Aalen) ja ne digitalisoitiin ja analysoitiin A/D-Wandlerilla (System 570, Keithley Munchen). Agonistiannosvaikutuskäyrien mittausta (DWK) suoritettiin kerran tunnissa. Jokaista DWK:ta kohti laitettiin kylpyyn 3 tai 4 yksittäiskonsentraatiota 4 minuutin välein. DWK:n ja sitä seuraavien pesusyklien jälkeen (16 kertaa 5 sekuntia/minuuttia yllä mainitulla elatusliuoksella) oli 28-minuuttinen lepotaikubaatiofaasi, jolloin supistukset yleensä saavuttivat lähtöarvot.

Normaalitapauksen, kolmannen DWK:n korkeus pidettiin vertailuarvona tutkittaessa edelleen testattavia yhdisteitä, joita seuraavien DWK:iden mukaan lisättiin kylpyihin yhä korkeammassa konsentraatioissa inkubaatioajan alussa. Jokaista valtimopalasta stimuloitiin silloin koko päivä samalla agonistilla.

Agonistit ja niiden standardikonsentraatiot (antotilavuudet yksittäistä antoa kohti = 100 µl):

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmol/l
L-noradrenaliini	3x10 ⁻⁹ ; 3x10 ⁻⁸ ; 3x10 ⁻⁷ ; 3x10 ⁻⁶	g/ml
serotoniini	10 ⁻⁸ ; 10 ⁻⁷ ; 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵	g/ml
B-HT 920	10 ⁻⁷ ; 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵	g/ml
metoksamiini	10 ⁻⁷ ; 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵	g/ml
angiotensiini II	3x10 ⁻⁹ ; 10 ⁻⁸ ; 3x10 ⁻⁸ ; 10 ⁻⁷	g/ml

Laskettaessa IC₅₀ (konsentraatio, jossa tutkittava yhdiste aiheuttaa 50-%:isen inhiboinnin) verrattiin vaikutus kulloinkin kolmanteen submaksimaaliseen agonistikonsentraatioon.

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät angiotensiini II:lla aikaansaatuja kaniinin valtimon supistuksia suhteessa annokseen. Kaliumdepolarisaatiolla tai muilla ago-

nisteilla aikaansaatu supistus ei estynyt tai estyi vain heikosti.

Verenpainemittaukset rotilla, joille oli ruiskutettu angiotensiini II:ta

5 Urospuoliset Wistar-rotat (Moellegaard, Kööpenhamina, Tanska), joiden ruumiinpaino oli 300 - 350 g, aneste-soitiin tiopentaalilla (100 mg/kg i.p.). Trakeotomian jäl-keen sijoitettiin femoraalivaltimoon katetri angiotensiini II -infuusiota varten ja katetri yhdisteen antoa varten.
10 Kun ganglioita salpaavaa pentoliinia (5 mg/kg i.v.) oli annettu, aloitettiin angiotensiini II -infuusio (0,3 µg/kg/min). Kun verenpainearvot olivat stabiloituneet, an-nettiin testattavaa yhdistettä joko laskimoon tai suspen-siona tai liuoksena 0,5-%:isessa tyloosissa suun kautta.

15 **Verenpainetta laskevan vaikutuksen määrittäminen rotilla, joilla on korkea verenpaine**

Keksinnön mukaisten yhdisteiden verenpainetta las-keva vaikutus suun kautta annettuina tutkittiin hereillä olevien rottien avulla, joille kirurgisesti oli aiheutettu
20 munuaisvaltimon ahtautuma. Tällöin oikeenpuolinen munuais-valtimo ahtautettiin 0,18 mm:n hopeaclipsillä. Tämän laa-tuisessa korkeassa verenpaineessa on plasmareniiniaktiivi-suus kohonnut toimenpidettä seuraavana kuutena viikkona. Näiden eläinten valtimon verenpainetta mitattiin sovituin
25 väliajoin verettömästi häntäkalvosimella. Tutkittavat yh-disteeet annettiin tyloosisuspensiassa intragastraalisesti (suun kautta) nieluletkulla eri annoksina. Keksinnön mu-kaiset yhdisteet laskevat valtimon verenpainetta rotilla, joilla on korkea verenpaine, kliinisesti merkityksellisel-lä annostuksella.
30

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet estävät radio-aktiivisen angiotensiini II:n spesifistä sitoutumista kon-sentraatiosta riippumatta.

**Keksinnön mukaisten yhdisteiden ja angiotensiini II
-reseptorin yhteisvaikutus naudan lisämunuaisen
kuoren membraanifraktioilla**

5 Naudan lisämunuaisen kuoria (NNR), jotka äsken oli
poistettu ja tarkasti puhdistettu ytimeistä ja kapselista,
hienonnettiin sukroosiliuoksessa (0,32 M) Ultra-Turraxin
avulla (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) karkeaksi membraani-
homogenisaatiksi ja puhdistettiin kahdessa sentrifugointi-
vaiheessa osittain membraanifraktioiksi.

10 Reseptorisitoutumista koskevat tutkimukset suori-
tettiin osittain puhdistetulla naudan lisämunuaisen kuo-
rella radioaktiivisella angiotensiini II:lla 0,25 ml:n
koetilavuuksilla, joissa oli osittain puhdistetut membraa-
nit (50 - 80 µg), ³H-angiotensiini II:ta (3 - 5 nM), testi-
15 puskuriliuosta (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl₂) ja tutkit-
tavaa yhdistettä. 60 minuutin inkubaatioajan jälkeen huo-
neenlämpötilassa erotettiin näytteiden ei-sitoutunut ra-
dioaktiivisuus kostutetulla lasisuodattimella (Whatman
GF/C) ja sitoutunut radioaktiivisuus mitattiin spektrofo-
20 tometrisesti skintillaatioseoksessa, sen jälkeen kun pro-
teiini oli pesty jääkylmällä puskuriliuoksella (50 mM
Tris/HCl, pH 7,4, 5 % PEG 6000). Raaka-arvot analysoitiin
tietokoneella K_i- ja IC₅₀-arvoiksi (K_i: käytetyn radioakti-
visuuden suhteen korjatut IC₅₀-arvot; IC₅₀-arvot: konsen-
25 traatio, jolloin tutkittava yhdiste aikaansaa radioligan-
din kokonaissitoutumisen 50-%:isen inhibition).

**Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus sileiden
lihassolujen lisääntymisen estoon**

Tutkittaessa yhdisteiden lisääntymistä estävää vai-
30 kutusta käytettiin sileitä lihassoluja, jotka oli saatu
rotalta Media-Explantat-tekniikalla (R. Ross, J. Cell.
Biol. 50, 172, 1971). Solut kylvettiin sopiviin viljely-
maljoihin, joissa pääsääntöisesti oli 96 reikää, ja niitä
viljeltiin 2 - 3 vuorokautta medium 199:ssä, jossa oli
35 7,5 % FCS:ää ja 7,5 % NCS:ää, 2 mM L-glutamiinia ja 15 mM

HEPES:iä, pH 7,4 5-%:isessa hiilidioksidissa 37 °C:ssa. Tämän jälkeen soluja synkronoitiin 2 - 3 vuorokautta poistamalla seerumia ja niitä stimuloitiin tämän jälkeen kasvuun seerumin ja muiden tekijöiden avulla. Samanaikaisesti lisättiin tutkittavia yhdisteitä. 16 - 20 tunnin kuluttua lisättiin 1 μCi ^3H -tymidiiniä ja 4 tunnin kuluttua määritettiin tämän aineen rakentuminen solujen TCA:lla saostettavissa olevaan DNA:han. IC_{50} -arvojen määrittämiseksi laskettiin ne vaikuttavien aineiden konsentraatiot, joissa peräkkäisellä vaikuttavan aineen laimentamisella aikaansaatiin 10-%:isella FCS:llä aiheutetun tymidiinikorporaation puolimaksimaalinsen esto.

Uudet vaikuttavat aineet voidaan tunnetuin menetelmin saattaa tavanomaisiksi antomuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, jyväsiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuottimiksi, käyttämällä myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita ja liuottimia. Tällöin on terapeuttisesti aktiivinen yhdiste läsnä konsentraationa 0,5 - 90 paino-% kokonaisseoksesta, eli määränä, joka on tarpeellinen, jotta saavutettaisiin mainittu annostusliikkumavara.

Antomuodot voidaan valmistaa esim. sekoittamalla vaikuttavia aineita liuottimien ja/tai kantaja-aineiden kanssa, mahdollisesti käyttämällä emulgointi- ja/tai dispergointiaineita, jolloin käytettäessä vettä liuottimena mahdollisesti voidaan käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

Anto tapahtuu tavalliseen tapaan, edullisesti suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, erityisesti kielen limakalvon läpi tai laskimonsisäisesti.

Käytettäessä ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tapahtuvaa antoa voidaan käyttää vaikuttavan aineen liuoksia sopivissa nestemäisissä kantaja-aineissa.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi käytettäessä laskimonsisäistä antoa käyttää määriä 0,001 - 1 mg/kg,

edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg ruumiinpainosta tehok-
kaiden tulosten saavuttamiseksi, ja käytettäessä suun
kautta tapahtuvaa antoa on annostus noin 0,01 - 20 mg/kg,
edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainosta.

5 Voi kuitenkin välillä olla tarpeen poiketa maini-
tuista määristä riippuen ruumiinpainosta tai antotavasta,
yksittäisestä suhtautumisesta lääkeaineeseen, antomuodosta
ja -ajasta tai aikavälistä, jolloin anto tapahtuu. Siten
10 voi joissakin tapauksissa pienempikin määrä kuin edellä
mainittu vähimmäismäärä olla riittävä ja joissakin tapauk-
sissa voi olla tarpeen ylittää yläraja. Annettaessa suu-
rempia määriä voi olla edullista jakaa nämä päivän mit-
taan annettaviksi pienemmiksi annoksiksi.

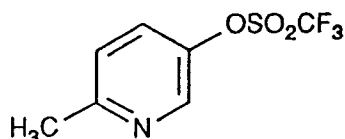
Lähtöaineyhdisteet

15

Esimerkki I

2-metyyli-5-[(trifluorimetyyli)sulfonyylioksi]pyri-
diini

20



25

250 ml:ssa dikloorimetaania sekoitettiin 4,63 g
(42,4 mmol) 3-hydroksi-6-metyylipyridiniä, 15,08 g (42,2
mmol) N,N-bis(trifluorimetaanisulfonyyli)aniliinia ja 6,15
ml (44,53 mmol) trietyyliamiinia yön yli. Reaktioseos pes-
tiin kahdesti 1 N natriumhydroksidiliuoksella, kahdesti
kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja kahdesti vedellä, or-
gaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutet-
tiin rotavaporilla, jolloin saatiin 10,47 g öljyä.

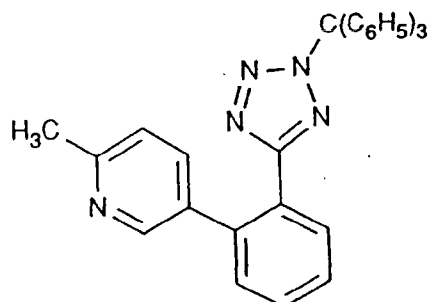
30

Saanto: 100 %.

H-NMR (CDCl₃) δ: 2,6 (3H, s); 7,2 (1H, m); 7,5 (1H, dd);
8,47 (1H, d) ppm.

Esimerkki II

**2-metyyli-5-[(2-trifenylimetyylitetratsol-5-yyli)-
fenyli]pyridiini**



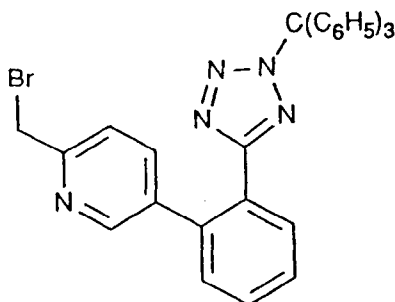
Suspensiota, jossa oli 6,8 g (28,2 mmol) esimerkin I mukaista yhdistettä, 20 g (46,3 mmol) 3-(2'-(trifenylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboronihiappoa, 3 g (28,3 mmol) natriumkarbonaattia, 1,31 g (1,13 mmol) tetrakis(trifenyylifosfiinipalladiumia, 17,5 ml vettä, 17,5 ml metanolia ja 140 ml tolueenia, sekoitettiin neljä tuntia 90 °C:ssa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja pestiin kolmesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaattilla, laitettiin 150 g:aan silikageeliä ja eluoitiin 200 g:lla silikageeliä käyttäen 1,6 l etyyliasetaatti/petrolieetteriseosta (1:10 > 1:1).

Saanto: 9,15 g vaahtoa (67 % teoreettisesta).

$R_f = 0,23$ (etyyliasetaatti/petrolieetteri = 1:2, silikageeli Si60).

Esimerkki III

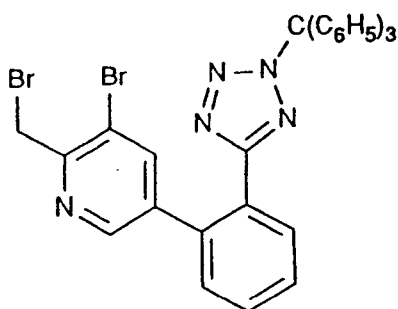
2-bromimetyyli-5-[2-(2-trifenylimetyylitetratsol-5-yyli)fenyli]pyridiini



Suspensiota, jossa oli 4,78 g (10 mmol) esimerkin II mukaista yhdistettä, 2 g (11,2 mmol) N-bromisukkinimiä ja veitsenkärjellisen 2,2'-atsobis(2-metyylipropionihapponitriiliä) 170 ml:ssa tetrakloorimetaania, refluksoitiin yön yli. Liukenematon aine suodatettiin pois, liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen petrolieetteri/etyyliasetaatista 5:1, jolloin saatiin 1,2 g otsikon mukaista yhdistettä.
Saanto: 21,5 % teoreettisesta
10 R_f (etyyliasetatti/petrolieetteri 1:5, silikageeli) = 0,34
Edelleen eluoiitiin 0,8 g

Esimerkki IV

2-bromimetyyli-3-bromi-5-[2-(1-trifenyylimetyyli-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridiini

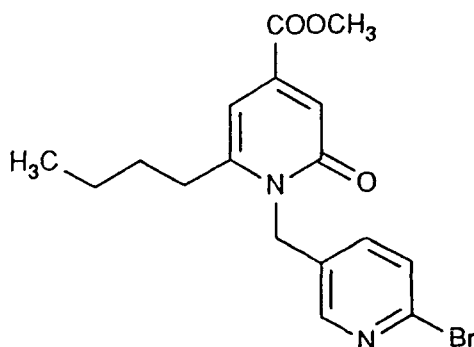


Saanto: 14 % teoreettisesta

R_f (etyyliasetatti/petrolieetteri 1:5, silikageeli) = 0,56

Esimerkki V

6-butyli-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-[6-bromipyridin-3-yylimetyyli]-1,2-dihydropyridiini



Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin 31,4 g:sta (0,143 mol) 2-bromi-5-bromimetyyliipyridiiniä ja 55,9 g:sta (0,17 mmol) cesiumkarbonaattia 0,6 l:ssa dimetoksietaania 17,3 g otsikon mukaista yhdistettä.

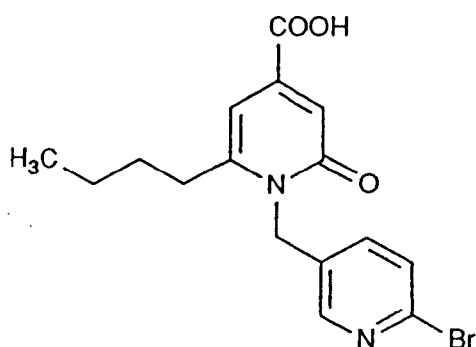
5 Saanto: 33,3 % teoreettisesta.

R_f (etyyliasetatti/petrolieetteri 1:2) = 0,14

Esimerkki VI

6-butyli-4-karboksi-2-okso-1-[6-bromipyridin-3-yy-
limetyyli]-1,2-dihydropyridiini

10



15

Esimerkin 13 mukaisella tavalla saatiin otsikon mukainen yhdiste esimerkin V mukaisesta yhdisteestä.

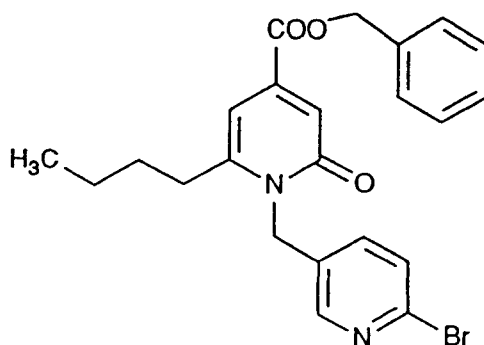
20 Saanto: 100 %.

R_f (asetonitriili/vesi 5:1, silikageeli) = 0,47

Esimerkki VII

4-bentsyylioksi-6-butyli-2-okso-1-[6-bromipyridin-
3-yylimetyyli]-1,2-dihydropyridiini

25



30

35 Suspensiota, jossa oli 3,3 g (9 mmol) esimerkin VI mukaista yhdistettä, 0,1 g dimetyyliaminopyridiiniä, 4,7

ml (45 mmol) bentsyylialkoholia ja 2,05 g (9,9 mmol) di-
sykloheksyylikarbodi-imidiä 50 ml:ssa dikloorimetaania,
sekoitettiin yön yli 0 °C:ssa. Syntynyt saostuma suodatet-
tiin pois, suodos haihdutettiin ja saatu jäännös kromato-
5 grafoitiin 200 g:lla silikageeliä käyttäen petrolieetteri/
etyyliasetaattiseosta 1:5 - 1:1, jolloin saatiin 3,4 g ot-
sikon mukaista yhdistettä.

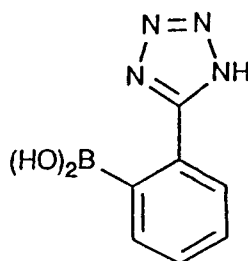
Saanto: 82,3 % teoreettisesta

R_f (etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:2, silikageeli) = 0,25

10 **Esimerkki VIII**

2-(tetratsol-5-yyli)fenyyliboronihappo

15



Liuokseen, jossa oli 2,9 g (20 mmol) 5-fenyyli-tet-
20 ratsolia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin -5 °C:ssa
argonin alla 17,6 ml (44 mmol) 2,5 M n-butyylilitiumin
n-heksaaniliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia
-5 °C:ssa, minkä jälkeen siihen lisättiin tässä lämpöti-
lassa 10 ml (88 mmol) boorihappotrimetyyliesteriä. Jäähdy-
25 tyshaude poistettiin ja seokseen lisättiin huoneenlämpöti-
lassa 10 ml puoliväkevää kloorivetyhappoa. Tunnin kuluttua
uutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia, orgaaninen faasi
erotettiin ja vesifaasi uutettiin kahdesti 20 ml:lla etyy-
liasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin nat-
30 riumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin
silikageelillä käyttäen tolueeni/jääetikka/metanoli-seosta
(38:0,1:2).

Saanto: 2,65 g (70 % teoreettisesta).

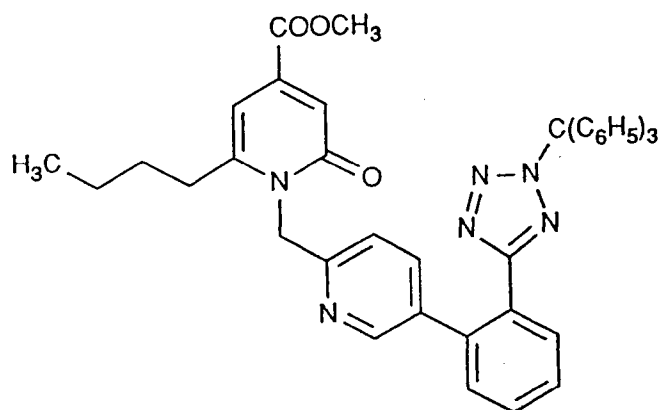
R_f = 0,26 (tolueeni/jääetikka/metanoli = 32:8:1)

35 ^{13}C -NMR: δ = 156,7; 137,9; 133,5; 129,8; 127,7; 126,9 ppm.

Valmistusesimerkit

Esimerkki 1

6-butyyl-4-metoksikarbonyyli-2-okso-1-{5-[2-(tri-
fenyyylimetyylitetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-2-
yylimetyyli]-1,2-dihydropyridiini



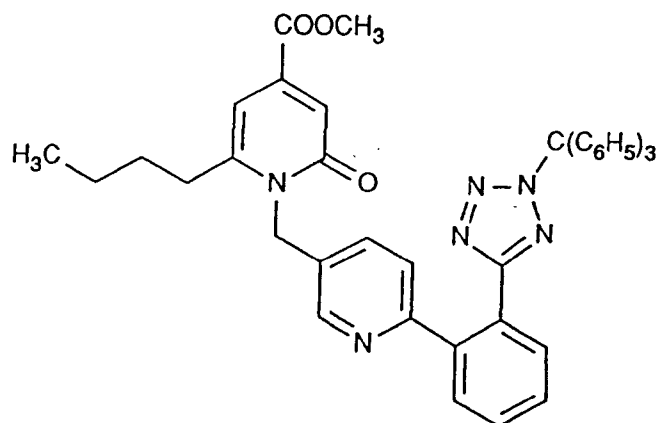
Suspensiota, jossa oli 1,1 g (1,97 mol) esimerkin
III mukaista yhdistettä, 374 mg (1,79 mmol) 6-butyyl-4-
metoksikarbonyyli-2-okso-1,2-dihydropyridiiniä ja 642 mg
(1,97 mol) cesiumkarbonaattia 15 ml:ssa dimetoksietaania,
sekoitettiin yön yli. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja
pestiin kolmesti etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pes-
tiin vedellä ja natriumkloridiliuoksella, kuivattiin nat-
riumsulfaatilla ja kromatografoitiin 70 g:lla silikageeliä
käyttäen etyyliasetaatti/petrolieetteriseosta (1:2), jol-
loin saatiin 45 mg öljyä.

Saanto: 3,3 % teoreettisesta.

R_f (silikageeli, etyyliasetaatti/petrolieetteri 1:1) = 0,40

Esimerkki 2

6-butyyl-2-okso-1-{6-[2-trifenyyylimetyyli(tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yylimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappometyyliesteri

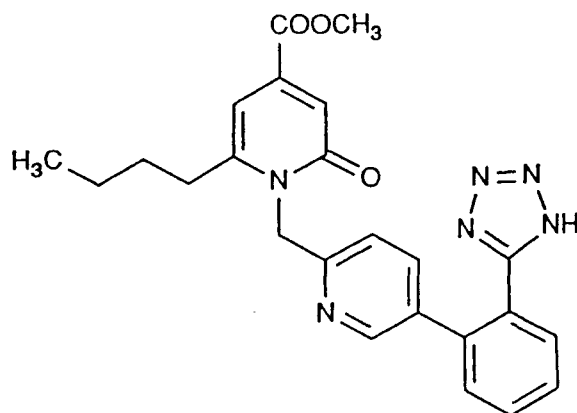


Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin 1,98 g:sta (5,55 mol) esimerkin V mukaista yhdistettä ja 2,59 g:sta (6 mmol) 3-(2'-(trifenyyylimetyyli-2'-H-tetratsol-5'-yyli)-fenyyliboroni happo 2,15 g otsikon mukaista yhdistettä. Saanto: 56 % teoreettisesta.

R_f (silikageeli, etyyliasetaatti) = 0,64

Esimerkki 3

6-butyyl-2-okso-1-{5-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-2-yylimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappometyyliesteri



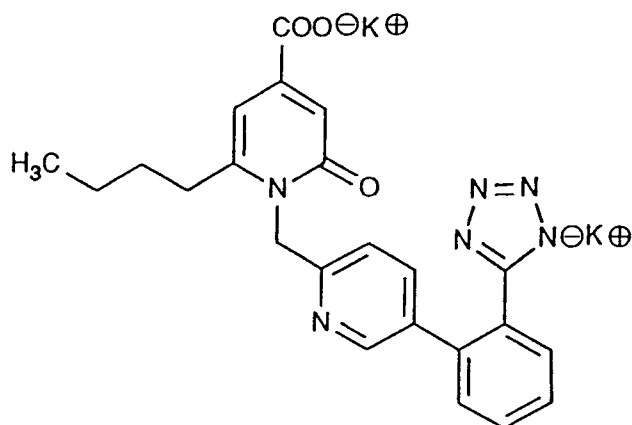
2 ml:aan metanolia lisättiin 40 mg (0,06 mmol) esimerkin 1 mukaista yhdistettä, lisättiin tippa väkevää kloorivetyhappoa ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kromatografoitiin käyttäen 30 g silikageeliä ja dikloorimetaani/metanoliseosta (10:1, 5:1, 0:1), jolloin saatiin 18,6 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 72,4 % teoreettisesta

MS (FAB): 444 (M^+), 445 ($M^+ + 1$)

Esimerkki 4

6-butylyli-2-okso-1-{5-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-2-yyliimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappodikaliumsuola



2 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 0,6 ml:ssa 0,1 N kaliumhydroksidin vesiliuosta sekoitettiin 13,5 mg (0,03 mmol) esimerkin 3 mukaista yhdistettä kaksi tuntia 20 °C:n lämpötilassa. Liuotin tislattiin pois, jäljelle jäänyt jäännös lyofilisoitiin ja kuivattiin vakuuissa fosforipentoksidilla, jolloin saatiin 19,8 g otsikon mukaista yhdistettä.

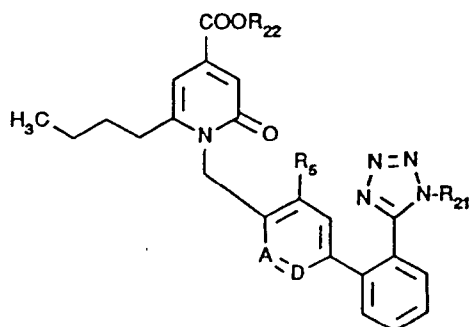
Saanto: 100 % teoreettisesta

MS (FAB): 429 (M^+), 507 ($M^+ + 1 + 2K$)

Samalla tavalla valmistettiin taulukon 1 mukaiset yhdisteet:

Taulukko 1

5



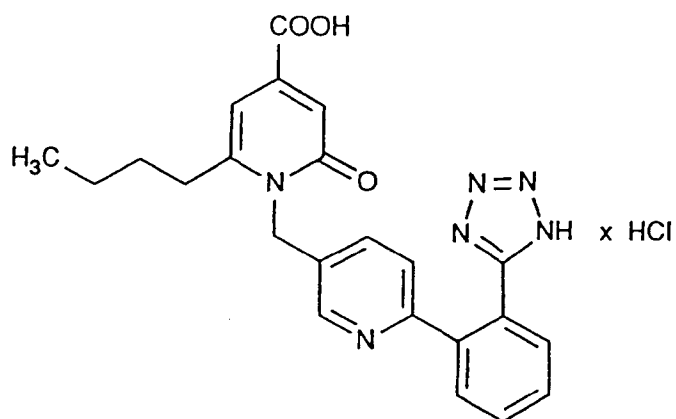
10	Esim. nro	A	D	R ²²	R ²¹	R ⁵	MS(FAB)	Lähtöai- neyhdise
	5	N	CH	CH ₃	H	Br	523/525 (M ⁺ +1)	Esim. IV
	6	N	CH	K	K	Br		Esim. 5
15	7	CH	N	CH ₃	H	H	445 (M ⁺ +1) 467 (M ⁺ +Na)	Esim. 2
	8	CH	N	K	K	H	429 (M ⁺ +1) 507 (M ⁺ +1+2K)	Esim. 7

Esimerkki 9

20

6-butyyl-2-okso-1-{6-[2-(1H-tetratsol-5-yyli) fe-
nyyli]pyridin-3-yyliimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-
4-karboksyylihappohydrokloridi

25



30

Liuokseen, jossa oli 28,5 mg (0,056 mol) esimerkin
8 mukaista yhdistettä 5 ml:ssa vettä, lisättiin 1,69 ml

0,1 N kloorivetyhappoa ja seos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 21,8 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 82,9 % teoreettisesta

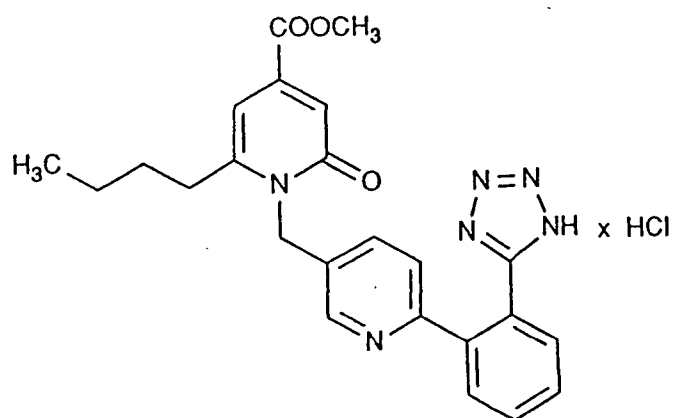
MS (FAB): 431

5

Esimerkki 10

6-butyyl-2-okso-1-{6-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yyliimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksylihappometyyliesterihydrokloridi

10



15

Liuokseen, jossa oli 150 mg (0,24 mol) esimerkin 7 mukaista yhdistettä, johdettiin kloorivetykaasua. Liuotin tislattiin pois ja jäännös kuivattiin kaliumhydroksidin yli, jolloin saatiin 144 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 88,7 % teoreettisesta

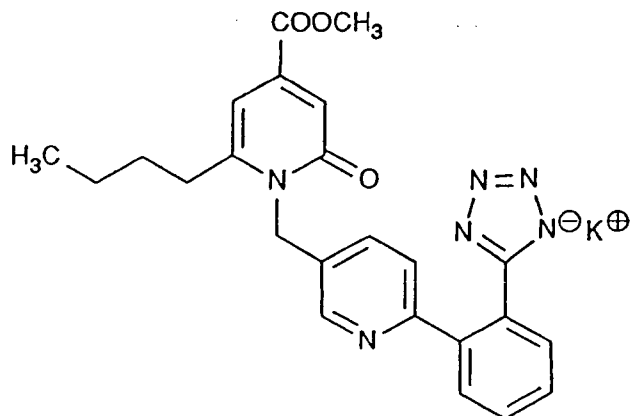
25

MS (FAB): 445

Esimerkki 11

6-butyyl-2-okso-1-{6-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yyliimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksylihappometyyliesterikaliumsuola

30



35

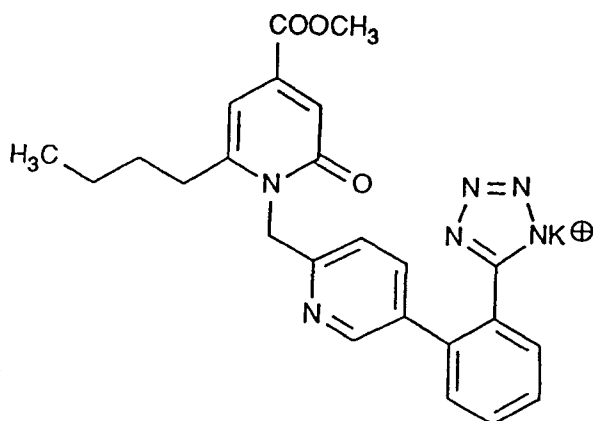
Liuokseen, jossa oli 79,3 mg (0,16 mmol) esimerkin 7 mukaista yhdistettä 6 ml:ssa metanolia ja 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 16 mg (0,16 mmol) kaliumvetykarbonaattia 2 ml:ssa vettä. Liuotin tislattiin pois 20 °C:ssa ja jäännös lyofilisoitiin, jolloin saatiin 84,4 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 51,8 % teoreettisesta

MS (FAB): 483

Esimerkki 12

6-butyyl-2-okso-1-{5-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-2-yyliimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappometyyliesterikaliumsuola



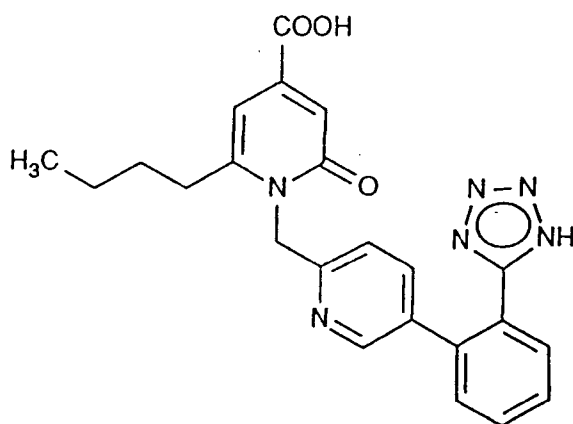
Esimerkin 11 mukaisella tavalla saatiin otsikon mukainen yhdiste esimerkin 3 mukaisesta yhdisteestä.

Saanto: 79 % teoreettisesta

MS (FAB): 445 (M + 1), 467 (M + Na), 483 (M + K).

Esimerkki 13

6-butyryli-2-okso-1-{5-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-2-yylimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappo



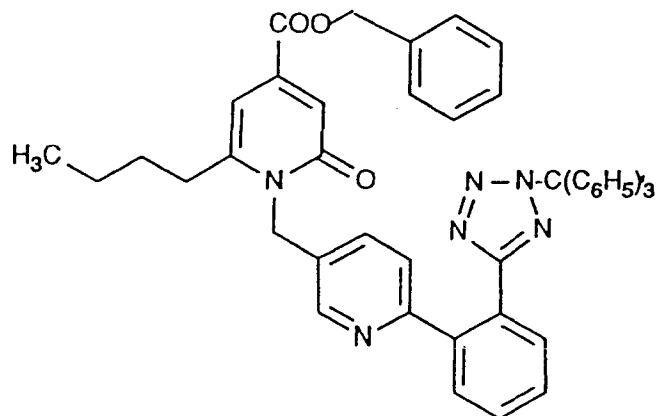
Liuos, jossa oli 5,9 mg (0,1 mmol) esimerkin 4 mukaista yhdistettä 10 ml:ssa vettä, säädettiin 1 N kloorivetyhapolla pH-arvoon 2 ja pestiin kolmesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 38,3 mg otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 76 % teoreettisesta.

MS (FAB): 431 (M + 1)

Esimerkki 14

6-butyryli-2-okso-1-{6-[2-trifenyyylimetyyli-(tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yylimetyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksyylihappobentsyyliesteri



Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin 3,34 g:sta (7,3 mol) esimerkin VII mukaista yhdistettä ja 4,1 g:sta (8 mmol) 3-(2'-(trifenyyylimetyyli-2'-H-tetratsol-5'-yyli)-fenyyliboroni-happo 1,7 g otsikon mukaista yhdistettä.

5 Saanto: 31 % teoreettisesta.

R_f (etyyliasetatti/petrolieetteri 1:1, silikageeli) = 0,30

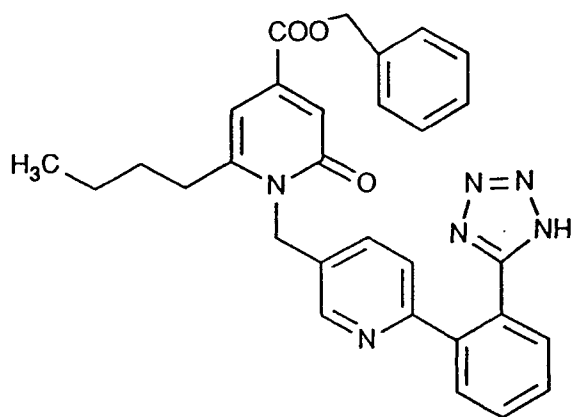
Esimerkki 15

6-butyyli-2-okso-1-{6-[2-1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yyli-metyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksylihappobentsyyli-esteri

10

15

20



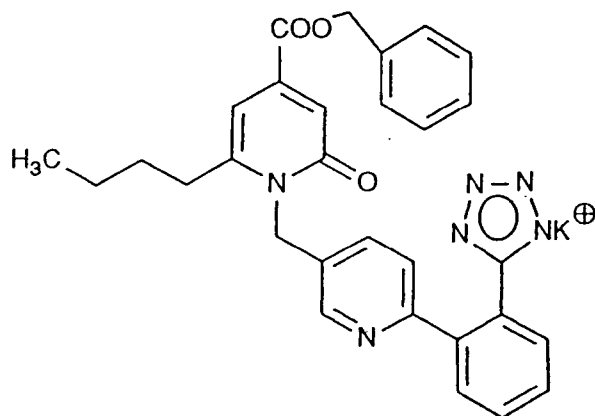
Esimerkin 3 mukaisella tavalla saatiin 1,6 g:sta (2 mol) esimerkin 14 mukaista yhdistettä 1,0 g otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 94 % teoreettisesta.

25 MS (FAB): 521 (M + H)

Esimerkki 16

6-butyyl-2-okso-1-{6-[2-1H-tetratsol-5-yyli)fenyyli]pyridin-3-yyli-metyyli}-1,2-dihydropyridiini-4-karboksylihappobentsyyliesterikaliumsuola



Esimerkin 11 mukaisella tavalla saatiin 948 mg:sta (1,8 mol) esimerkin 15 mukaista yhdistettä 1,0 g otsikon mukaista yhdistettä.

Saanto: 98,3 % teoreettisesta.

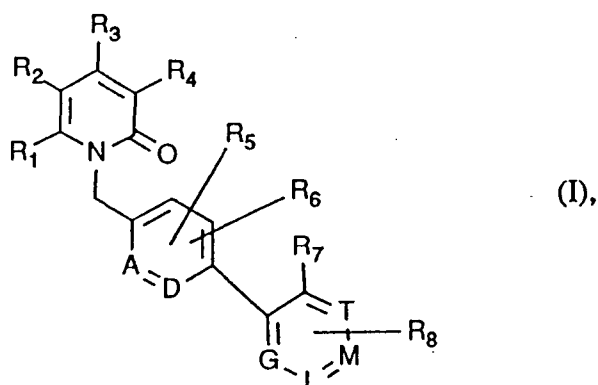
MS (FAB): 521 (M + K), 559 (M + K).

Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan (I) mukaisia substituoituja mono- ja bipyridyylimetyylypyridoneja

5

10



15

20

25

30

35

tunnetut siitä, että

A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin kuitenkin kussakin syklistä ryhmässä korkeintaan yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia,

R¹ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkyyliitiolla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai

sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,

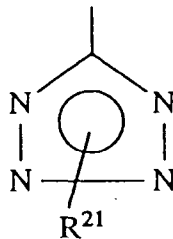
R², R³ ja R⁴ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, nitroa, syaania, formyylia tai halogeenia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkenyyliä, alkinyyliä, alkoksia tai alkyyliitia, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia, ja jotka mahdollisesti on substituoitu jopa kolmella samanlaisella tai erilaisella substituentilla ryhmästä hydroksi, syaani, halogeeni, karboksi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksi, asyyli tai

alkoksikarbonyyli, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatoma,
 tai sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,
 bentsyyllillä, fenyyllillä, fenoksilla, bentsoyyllillä tai
 5 - 7-jäsenisellä, tyydyttyneellä tai tyydyttymättömällä
 5 heterosyklillä, jossa on jopa 3 heteroatomia ryhmästä S, N
 ja O, jolloin sykliset ryhmät puolestaan voivat olla substituoidut
 jopa kaksi kertaa samanlaisella tai erilaisella substituentilla
 ryhmästä trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, halogeeni, nitro,
 syaani, hydroksi, hydroksimetyyli ja suoraketjuinen tai
 10 haaroittunut alkyli tai alkoksi, jossa kulloinkin on jopa 6
 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai
 alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 8 hiiliatomia,
 fenoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai
 15 tetratsolyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu trifenyylimetyyllillä
 tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyllillä, jossa on
 jopa 6 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu
 syaanilla, halogeenilla, karboksilla, fenoksikarbonyyllillä,
 20 hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla
 tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia,
 tai ryhmää, jonka kaava on $\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
 tai $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$,
 jossa
 25 R^9 , R^{10} , R^{11} ja R^{12} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 vetyä, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, tai suoraketjuista
 tai haaroittunutta alkyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka
 mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä,
 30 tai R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa 5 - 6-jäsenisen
 tyydyttyneen heterosyklisen renkaan, jossa on jopa kaksi muuta
 heteroatomia joukosta S, N ja O, R^{13} tarkoittaa suoraketjuista
 tai haaroittunutta asyyliä, 35 jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsoyyliä,

R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, halogeenia, syaania, nitroa, hydroksia, trifluorimetyyliä, amidoa tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkoksia tai alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa
 5 6 hiiliatomia,
 R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-R^{14}$, $-\text{SO}_2R^{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{16}R^{17}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2R^{18}$ tai $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}R^{20}$,
 jossa
 R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia,
 10 R^{15} tarkoittaa hydroksia, trifluorimetyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia tai alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, fenyyliä tai bentsyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu jopa kaksi kertaa samanlaisella tai
 15 erilaisella substituentilla ryhmästä halogeeni, trifluorimetyyli ja suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
 R^{16} ja R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} ja R^{12} edellä,
 20 tai
 R^{16} tarkoittaa vetyä
 ja
 R^{17} tarkoittaa ryhmää $-\text{SO}_2R^{15}$,
 jossa
 25 R^{15} tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R^{18} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,
 R^{19} ja R^{20} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä ja ovat samanlaisia tai erilaisia kuin nämä,
 30 tai
 R^{19} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
 ja
 R^{20} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai
 35 erilainen kuin tämä,
 tai

R^7 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

5



jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliryhmää, ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja mono- ja bipyridyylimetyylipyridoneja, t u n n e t u t siitä, että

A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin kuitenkin kussakin syklisessä ryhmässä korkeintaan yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia,

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkyylitiolla, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, nitroa, syaania, formyyliä, fluoria, klooria, bromia tai jodia, tai

suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkenyyliä, alkinyyliä, alkoksia tai alkyylitioa, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, ja jotka mahdollisesti on substituoitu

hydroksilla, syaanilla, fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksilla, suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, asyyllillä tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai bentsyyllillä, fenyyllillä,

5 fenoksilla, bentsoyyllillä tai tienyyllillä, jolloin sykliiset ryhmät puolestaan voivat olla substituoidut trifluorimetoksilla, trifluorimetyyllillä, fluorilla, kloorilla, bromilla, jodilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä tai alkoksilla, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, tai

10 suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 6 hiiliatomia, fenoksi-karbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai tetratsolyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu trifeenyylimetyyllillä tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkyyllillä, jossa on jopa 5 hiiliatomia, ja joka puolestaan voi olla substituoitu syaanilla, fluorilla, kloorilla, bromilla, karboksilla, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla tai alkoksikarbonyyllillä, joissa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

15 ryhmää, jonka kaava on $\text{HC}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tai $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$,
 jossa

20 R^9 , R^{10} , R^{11} ja R^{12} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä,

tai

30 R^9 ja R^{10} muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa morfoliini-reenkaan,

R^{13} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsoyyliä,

35 R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, bromia, trifluorimetyyliä, hyd-

roksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia,

R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-\text{CO}-R^{14}$, $-\text{SO}_2R^{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{16}R^{17}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2R^{18}$ tai $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}R^{20}$,

5 jossa

R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, bentsyyliä, trifluorimetyyliä tai p-tolyyliä,

R^{16} ja R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^{11} ja R^{12} edellä, tai

R^{16} tarkoittaa vetyä, ja

R^{17} tarkoittaa ryhmää $-\text{SO}_2R^{15}$,

15 jossa

R^{15} tarkoittaa samaa kuin edellä,

R^{18} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

R^{19} ja R^{20} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä ja ovat 20 samanlaisia tai erilaisia kuin nämä, tai

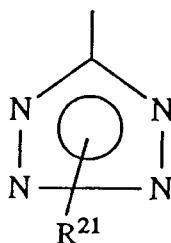
R^{19} tarkoittaa vetyä tai metyyliä,

R^{20} tarkoittaa samaa kuin R^{15} edellä ja on samanlainen tai erilainen kuin tämä,

25 tai

R^7 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

30



jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, ja joka mahdolli- 35

sesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliryhmää, ja niiden suolat.

5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja mono- ja bipyridyylimetyylipyridoneja, t u n n e t u t siitä, että

A, D, G, L, M ja T ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat CH-ryhmää tai typpiatomia, jolloin kuitenkin
10 vähintään yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia, jolloin kuitenkin kussakin syklisessä ryhmässä korkeintaan yksi tähteistä tarkoittaa typpiatomia,

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia,

15 syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, syaania, formyyliä, fluoria, klooria, bromia tai jodia, tai

20 suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä tai alkoksia, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, tai

suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksikarbonyyliä, jossa kulloinkin on jopa 4 hiiliatomia, fenoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai

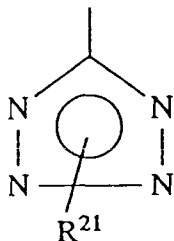
25 R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, hydroksia, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä,

R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-R^{14}$, jossa

R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

30 tai

R^7 tarkoittaa tetratsolyylitähdettä, jonka kaava on



jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu suoraketjuisella tai haaroittuneella asyyllillä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliryhmää, ja niiden suolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia substituoituja mono- ja bipyridylimetyylipyridoneja, t u n n e t u t siitä, että

A tai D tarkoittavat typpiatomia ja muut substituentit tarkoittavat CH-ryhmää,

R^1 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R^2 , R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, karboksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksikarbonyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia tai bent-syylioksikarbonyyliä

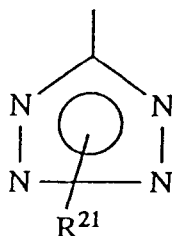
R^5 , R^6 ja R^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä,

R^7 tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on $-CO-R^{14}$, jossa

R^{14} tarkoittaa hydroksia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

tai

R^7 tarkoittaa tetratsolyylitähdettä, jonka kaava on



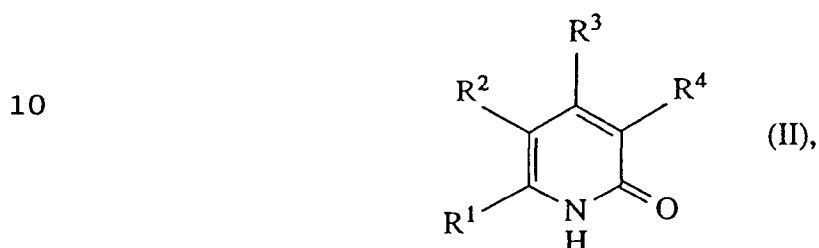
jossa

R^{21} tarkoittaa vetyä tai trifenyylimetyyliryhmää, ja niiden suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia mono- ja bipyridyylimetyylypyridoneja, t u n n e t u t siitä, että niitä käytetään terapeuttisesti.

6. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaisen mono- ja bipyridyylimetyylypyridonin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

[A] yleisen kaavan (II) mukainen pyridoni



jossa

15 R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa,



jossa

A, D, R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä,
V tarkoittaa halogeenia, edullisesti bromia, ja
W tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



jossa

30 G, L, M, T ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 $R^{7'}$ tarkoittaa C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä tai edullisesti tähdettä, jonka kaava on

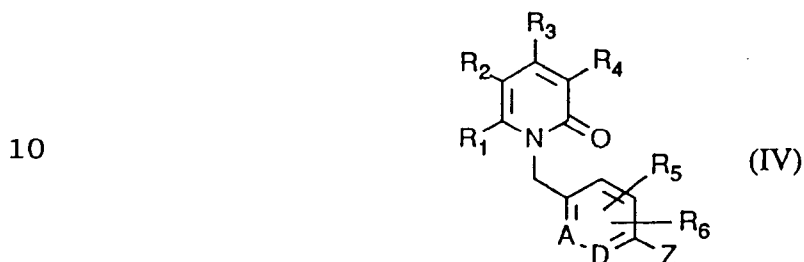


jossa

X tarkoittaa trifenyylimetyyliyryhmää tai vetyä,
inerteissä liuottimissa, emäksen ja mahdollisesti katalyy-
tin läsnä ollessa,

5 tai

[B] yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste,

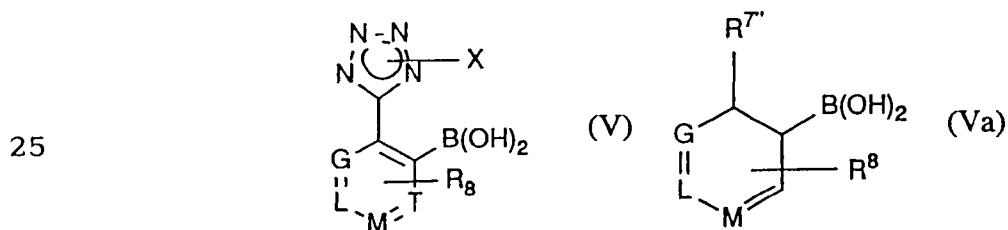


jossa

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A ja D tarkoittavat samaa kuin edel-
lä,

ja

Z tarkoittaa tyypillistä lähtevää ryhmää, kuten esim. bro-
mia, jodia, metaani-, tolueeni-, fluori- tai trifluorime-
taanisulfonyylioksia, edullisesti bromia,
20 saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V) tai (Va) mukaisen
yhdisteen kanssa,



jossa G, L, M, T, R^8 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,
ja

30 $R^{7'}$ tarkoittaa samaa kuin R^7 edellä, mutta ei tetratsolyy-
litähdettä,

inerteissä liuottimissa, emäksen ja metallikatalyytin läs-
nä ollessa,

ja sitten siinä tapauksessa, että X = trifenyylimetyyli-
ryhmä, lohkaistaan tämä hapoilla orgaanisessa liuottimessa
35 ja/tai vedessä tavanomaisissa olosuhteissa,

ja mahdollisesti siinä tapauksessa, että substituenttien R^7 ja/tai $R^{7'}$ kohdalla mainitut karbonyyliset tähteet, kulloistenkkin estereiden saippuoitumisen jälkeen, derivatisoidaan tavanomaisin menetelmin esim. amidoimalla tai sulfoamidoimalla,

ja vapaiden suolojen tapauksessa saatetaan edullisesti lähtien vapaasta tetratsolista ($R^{21}/X = H$) reagoimaan happojen tai emästen kanssa,
 ja vapaan hapon ($R^7 = CO_2H$) ja vapaan tetratsolin ($R^{21} = H$) tapauksessa saatetaan lähtien suoloista reagoimaan happojen kanssa,
 ja mahdollisesti vaihdellaan myös muita substituentteja tunnetuin menetelmin.

7. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaista substituotua mono- ja bipyridyyylimetyylipyridonia sekä sopivia formulointiapuaineita.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että sitä käytetään korkean verenpaineen ja ateroskleroosin hoitamiseksi.

9. Patenttivaatimusten 1 - 4 mukaisten mono- ja bipyridyyylimetyylipyridonien käyttö lääkeaineiden valmistamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö valtimo-antihypertensiivisten ja antiateroskleroottisten aineiden valmistamiseksi.