

Kinolil-dihidropiridin-észter-származékok, eljárás a vegyületek
 előállítására és ^{alkalmazásuk} ~~gyógyszerkészítményekben történő alkalmazásuk~~ ^{előállítására}

BAYER AG., Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság

70483

A bejelentés napja: 1994. 04. 27.

Elsőbbsége: 1993. 04. 27. (P 43 13 697.4) DE

**KÖZZÉTÉTELI
 FÉLDÁNY**

fellemző képlet: (I) és (a)

K I V O N A T

A találmány tárgya új (I) általános képletű 4-kinolil-dihidropiridin-észterek és sói - ahol

R¹ és R⁵ jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport lehet,

R² jelentése nitro- vagy cianocsoport, vagy

R¹ és R² együtt egy (a) képletű laktongyűrűt képezhet,

R³ jelentése 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve halogénatommal, nitro, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy karboxilcsoporttal, vagy jelenthet továbbá tienil- vagy piridil-csoportot, amelyek adott esetben halogén-szubsztituáltak lehetnek,

R⁴ jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,

vagy

R^4 és R^5 együtt (a) képletű laktongyűrűt képezhet,

vagy

R^4 jelentése ^{carbonyl} $-CO-$ R^8 vagy $-CO-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport,

A vegyületek különösen szív- és vérkeringési megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekben alkalmazhatók.

R^6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy alkil- vagy alkoxy-csoport.

61.

31201

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

**KINOLIL-DIHIDROPIRIDIN-ÉSZTER, ELJÁRÁS A VEGYÜLETEK ELŐÁLLI-
TÁSÁRA ÉS ^{ALKALMAZÁSUK} GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK^{ELŐÁLLÍTÁSÁRA} BEN TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSUK/**

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

- 1) Dr. STOLTEFUSS Jürgen, Haan,
- 2) Dr. GOLDMANN Siegfried, Wuppertal,
- 3) Dr. STRAUB Alexander, Wuppertal,
- 4) Dr. BECHEM Martin, Wuppertal,
- 5) Prof. Dr. GROSS Rainer, Wuppertal,
- 6) Dr. HEBISCH Siegbert, Bottrop,
- 7) Dr. HÜTTER Joachim, Wuppertal,
- 8) Dr. ROUNDING Howard-Paul, Wuppertal,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 04. 27.

Elsőbbsége: 1993. 04. 27. (P 43 13 697.4)

Német Szövetségi Köztársaság

79201-1174 / KY

A találmány új 4-kinolil-dihidropiridin-észter-származékokra, a vegyületek előállítására és gyógyszerkészítményekben történő alkalmazásukra vonatkozik, különösen szív, keringési megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekben történő alkalmazásukra.

Ismert, hogy az 1,4-dihidropiridin-származékok értágító hatásúak, és alkalmazhatók koronáriás és vérnyomáscsökkentő szerként. Ismert továbbá, hogy az 1,4-dihidropiridin-származékok gátolják a sima- és szívmok összehúzódását, és alkalmasak a koronáriás és érrendszeri megbetegedések kezelésére.

Az US 5 100 900 számú szabadalmi leírásból pozitív inotróp hatású 4-kinolil-dihidropiridin-származékok ismertek.

A technika állásából nem volt előre látható, hogy a találmány szerinti vegyületek összehúzó képességet erősítő, a szívmokon pozitív inotróp hatást mutatnak messzemenő érsemleges viselkedés mellett.

A jelen találmány (I) általános képletű új 4-kinolil-dihidropiridin-észterekre és sóira vonatkozik, ahol

R^1 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport lehet,

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport,
vagy

R^1 és R^2 együtt egy (a) képletű laktongyűrűt képezhet, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport,

- R³ jelentése 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve halogénatommal, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy karboxilcsoporttal, vagy jelenthet továbbá tienil- vagy piridil-csoportot, amelyek adott esetben halogén-szubsztituáltak lehetnek,
- R⁴ jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport, vagy
- R⁴ és R⁵ együtt (a) képletű laktongyűrűt képezhet, vagy
- R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰ általános képletű csoport, ahol
- A jelentése közvetlen kötés vagy oxigénatom,
- R⁸ jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben -NR¹¹ csoporttal lehet megszakítva, vagy jelenthet még egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoportot, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal, vagy (b) képletű csoporttal vagy 6 - 10 szénatomos arilidén-csoporttal, ahol az arilidén-csoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi-

vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,
 vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben fenil-
 szubsztituált lehet, vagy fenilcsoporttal lehet
 pótolva, amely önmagában szubsztituálva lehet fluor-
 vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal,
 vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben meg lehet
 szakítva egy $-S(O)_a$ csoporttal vagy $-NR^{11}$ csoporttal,
 ahol a képletben

a értéke 0, 1 vagy 2,

és

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos
 arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal,
 nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó szénláncú,
 legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsop-
 porttal lehet szubsztituálva,
 vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb
 6 szénatomos alkilcsoport vagy 3 - 8 szénatomos
 cikloalkilcsoport, ahol mind az alkil-, mind a
 cikloalkilcsoport adott esetben 6 - 10 szénato-
 mos arilcsoporttal lehet szubsztituálva,
 és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben,
 hogyha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva
 van egyszer vagy kétszer azonos vagy különböző
 szubsztituenssel, mégpedig 3 - 8 szénatomos ciklo-
 alkilcsoporttal, vagy $-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$,
 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ cso-

porttal, ahol

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ és R²⁵

azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a fenti R¹¹ jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

d értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5 és

c értéke megegyezik a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R²⁰ és R²¹ jelentése azonos vagy különböző, és lehet

6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon helyettesített halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,

R²² és R²³ azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy ariloxi-csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek önmagukban legfeljebb kétszer lehetnek szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-,

hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy jelenthetnek még 6 - 10 szénatomos aril-csoportot, amely adott esetben legfeljebb kétszer lehet szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,

vagy

R²² és R²³ a nitrogénatommal együtt 5-7-tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely alkilcsoport is szubsztituálva lehet fenilcsoporttal vagy adott esetben olyan fenilcsoporttal, amely halogénatommal lehet szubsztituálva,

vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet 3-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklussal vagy heterociklusos oxigyűrűvel, amely legfeljebb három kén, nitrogén vagy oxigén heteroatomot vagy -CO vagy -SO₂ csoportot tartalmazhat,

ahol a heterociklus legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, hidroxil- vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy aril-szulfonil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek önmagukban legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy a heterociklusos csoport adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkenil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos vagy különböző $-NR^{26}R^{27}$ csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^{26} és R^{27} a fenti R^{22} és R^{23} jelentésével egyezik, és ezzel azonosak vagy különbözőek, és az összes alkil- és alkenil-csoport adott esetben fenil- vagy fenoxics csoporttal lehet szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva, R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos,

telített vagy telítetlen, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben halogén-atommal, hidroxil-, ciano- vagy 6 - 10 szénatomos aril-, aril-oxi- vagy aril-tio-csoporttal vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén-, nitrogén- vagy oxigén-atomot tartalmazó heterociklusos csoporttal lehet szubsztituálva, ahol a ciklusos csoportok is szubsztituálva lehetnek halogénatommal, ciano- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal, vagy

6 - 10 szénatomos arilcsoport, vagy 5-7-tagú, telített vagy telítetlen, legfeljebb három kén, nitrogén vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, melyek adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, ciano-, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

vagy

R^9 és R^{10} együtt a nitrogénatomot beleértve egy 3-8-tagú telített vagy telítetlen heterociklust képeznek, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal vagy $S(O)_e$, -CO- vagy $-NR^{28}$ csoporttal, ahol

e értéke 0, 1 vagy 2, és

R²⁸ jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, cianocsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy ciklusos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogéncsoport, amely legfeljebb 8 szénatomos, és amely adott esetben hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal, vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen kén-, nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmazó három heteroatomos, heterociklusos csoporttal lehet helyettesítve, melyek önmagukban legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, cianocsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva, és a szénhidrogéncsoport adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, halogénatommal, 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal,

5-7-tagú telített vagy telítetlen legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklussal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely adott esetben 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituált.

A találmány szerinti vegyületek fiziológiailag elfogadható sókat képezhetnek szervetlen vagy szerves savakkal. Előnyösek a szervetlen savak, például sósav, hidrogén-bromid, foszforsav vagy kénsav sói, vagy a szerves karbon- vagy szulfonsavak, így például ecetsav, maleinsav, fumársav, almasav, citromsav, borkősav, tejsav, benzoésav vagy metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, fenil-szulfonsav toluol-szulfonsav vagy naftalin-diszulfonsav sói.

A találmány szerinti vegyületek sztereoizomer alakokban fordulhatnak elő, amelyek vagy mint kép és tükörkép (enantio-
merek), vagy mint nem kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmányunk magában foglalja az antipódokat és a racém alakokat, valamint a diasztereomer elegyeket is. A racém alakokat és a diasztereomereket ismert módon választjuk szét a sztereoizomériai szempontból egységes komponensekké [E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyeknek képletében R^1 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük

egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése nitro- vagy cianocsoport

vagy

R¹ és R² együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,

R⁶ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom,

R³ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy tienil- vagy piridilcsoport, melyek adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal szubsztituáltak,

R⁴ jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,

vagy

R⁴ és R⁵ együtt (a) képletű laktongyűrűt képeznek,

vagy

R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰ általános képletű csoport, amelyben

A jelentése közvetlen kötés vagy oxigénatom,

R⁸ jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, melyek adott esetben -NR¹¹ csoporttal lehet megszakítva, vagy jelenthet még egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos szénhidrogéncsoportot, amely adott esetben fenil-szubsztituált, és amely adott esetben meg lehet

szakítva oxigénatommal, fenilidén-csoporttal vagy $-S(O)_a$ csoporttal vagy $-NR^{11}$ általános képletű csoporttal, ahol a képletben a értéke 0, 1 vagy 2, és R^{11} jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, metil-, metoxi- vagy nitrocsoporttal van szubsztituálva, vagy ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,

és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, hogyha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva van ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoporttal vagy $-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ csoporttal, ahol

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25} azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3 vagy 4,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

c értéke megegyezik a fenti a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, és jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfel-

jebb kétszer azonos vagy különböző fluor-, klór-
 vagy brómatommal, nitro-, hidroxil-, karboxil-
 csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,
 legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy
 alkoxi-karbonil-csoporttal lehet szubsztituálva,
 R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-
 atom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telí-
 tett vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 6
 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott
 esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző
 fluor- vagy klóratommal, ciklopropil-, ciklopen-
 til-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxics csoporttal
 szubsztituált, melyek önmagukban szubsztituálva
 lehetnek fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-,
 amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy
 elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos
 alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,
 vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor-,
 klóratommal, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes
 vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos
 alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal
 lehet szubsztituálva,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt morfolin-,
 piperidin- vagy piperazin-gyűrűt képez, melyek
 adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú,
 legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, fenil-

vagy benzilcsoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet piridil-, tetrahydro-piranyl-, pirazonil-, furil-, kromanil-, piperazinil-, piperidinil-, tetrahydro-izokinolidinil- vagy (c), (d) vagy (e) képletű csoporttal, ahol a heterociklusos csoportok helyettesítve lehetnek fluor- vagy klóratommal, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoporttal, vagy fenil-benzil- vagy fenil-szulfonil-csoporttal, melyek önmagukban fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, vagy fenilcsoporttal szubsztituált, vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált, vagy

R^9 és R^{10} együtt a nitrogénatomot beleértve egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklus csoportot képeznek, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal vagy $-NR^{28}$ csoporttal, ahol R^{28} jelentése hidrogénatom, fenil- vagy ciklusos, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport.

Előnyösek továbbá ezen vegyületek sói.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 és R^5 azonos vagy különböző, és jelentésük metil- vagy etilcsoport,

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport,

vagy

R^1 és R^2 együtt (a) képletű laktongyűrűt képeznek,

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoporttal szubsztituált,

R^4 jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,

vagy

R^4 és R^5 együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,

vagy

R^4 jelentése $-CO-A-R^8$ vagy $-CO-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

A jelentése vegyértékvonal vagy oxigénatom,

- R^8 jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, melyek adott esetben $-NR^{11}$ csoporttal vannak megszakítva, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben egy oxigénatommal, fenilidén-csoporttal vagy $-S(O)_a$ vagy $-NR^{11}$ csoporttal van megszakítva, és amely adott esetben fenil-szubsztituált, ahol
- a értéke 0 vagy 2,
- és
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, mely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált vagy ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,
- és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituált ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoporttal vagy $-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ képletű csoporttal, ahol
- R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25} azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a

fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3 vagy 4,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

c értéke megegyezik a fenti a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, és jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal lehet szubsztituálva,

R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 4 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxi-csoporttal szubsztituált, melyek önmagukban szubsztituálva lehetnek fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, metil- vagy metoxi-csoporttal vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt piperidin- vagy piperazin-gyűrűt képez, mely adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált,

vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A je-

lentése oxigénatom, szubsztituálva lehet piridil-, tetrahydro-piranyl-, pirazonil-, furil-, kromanil-, piperazinil-, piperidinil-, izokinolidinil- vagy (c) vagy (d) képletű csoporttal,

R⁹ és R¹⁰ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált, vagy fenil- vagy piridilcsoport,

és ezen vegyületek sói.

Egész különösen előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol

R¹ és R⁵ jelentése metilcsoport,

R² jelentése ciano- vagy nitrocsoport,

vagy

R¹ és R² együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,

R⁶ jelentése hidrogénatom

és

R³ jelentése adott esetben fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰, ahol

A jelentése vegyértékvonal vagy oxigénatom,

R⁸ jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, melyek adott esetben -NR¹¹ csoporttal vannak megszakítva, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítet-

len, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben egy oxigénatommal vagy kénatommal vagy $-NR^{11}$ csoporttal van megszakítva, ahol R^{11} jelentése metil-, fenil- vagy benzilcsoport, és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva van piri-dil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoporttal vagy $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ képletű csoporttal, vagy (c) vagy (d) képletű csoporttal, ahol R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} és R^{25} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,

b értéke 1 vagy 2,

R^{20} jelentése fenilcsoport, amely adott esetben metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált,

R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, fenilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxics csoporttal szubsztituált, melyek hidroxil-, metil- vagy metoxi-csoporttal lehetnek

szubsztituálva,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt piperidin-gyűrűt képez, mely adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált, és

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, ciklopropil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, vagy ezen vegyületek sói.

A találmány szerinti vegyületek előállítására úgy történik, hogy abban az esetben, ha R^1 és R^2 jelentése a fenti, de nem képeznek együtt laktongyűrűt, akkor

- (a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^3 és R^6 jelentése a fenti - először egy (III) általános képletű acil-származékkal - a képletben R^4 és R^5 jelentése a fenti - adott esetben a megfelelő (IV) általános képletű ilidén-vegyületek izolálása közben - ahol a képletben R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti - reagáltatunk, majd ezt követően (V) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti - ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül egy (VI) általános képletű amino-származékkal - ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti -, adott esetben inert oldószerben jelenlétében reagáltatunk, vagy
- (b) a (II) általános képletű aldehideket először egy (V) általános képletű vegyületekkel, adott esetben a

kapott (VII) általános képletű ilidén-vegyületek izolálása közben - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^6 jelentése a fenti -

reagáltatunk, és egy következő lépésben a fent megadott (III)

általános képletű vegyülettel inert oldószerben ammóniák vagy

ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VIII) általános

képletű N-amino-sav-származékokkal - ahol

R^4 és R^5 jelentése a fenti -

reagáltatjuk,

vagy abban az esetben, hogyha R^1 és R^2 együtt laktongyűrűt képeznek,

(c) először az (a) és (b) pontban felsorolt módszerrel (IX) általános képletű vegyületeket - ahol

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 jelentése a fenti,

D jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és

L jelentése kilépő csoport, például klóratom vagy acetoxi-
-csoport -

állítunk elő, és ismert eljárással egy sav vagy bázis-katalizált gyűrűzárési reakciónak vetjük alá a kapott vegyületet, vagy

(d) abban az esetben, ha R^4 jelentése $-CO-A-R^8$, (azaz A jelentése oxigénatom vagy $-CO-NR^9R^{10}$) (X) általános képletű vegyületeket, ahol

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és R^6 jelentése a fenti -

adott esetben egy reakcióképes sav-származékon keresztül (XI)

vagy (XII) általános képletű alkohollal vagy aminnal reagáltatunk, ahol

A, R⁸, R⁹, R¹⁰ jelentése a fenti,
és asszimmetrikus karbonsavak alkalmazása esetén a megfelelő
asszimmetrikus észtereket vagy amidokat kapjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi reakcióvázlatokkal
szemléltethetjük:

- (a) eljárás - 1. reakcióvázlat,
- (b) eljárás - 2. reakcióvázlat,
- (c) eljárás - 3. reakcióvázlat
- (d) eljárás - 4. reakcióvázlat.

Oldószerként az (a), (b) és (c) eljárásoknál valamennyi
inert szerves oldószert használhatjuk, ide tartoznak előnyösen
az lkoholok, így a metanol, az etanol, n- illetve izopropenol,
az éterek, így a dietil-éter, a tetrahidrofurán, dioxán vagy
glikol-mono- vagy glikol-dimetil-éter, jégecet, piridin,
dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril vagy
hexametil-foszforsav-triamid vagy toluol.

A (d) eljárásnál oldószerként a fent felsorolt oldó-
szereket használhatjuk az alkoholok kivételével.

Az (a), (b), (c) és (d) eljárásoknál a reakció hőmérsék-
letét tág határokon belül változtathatjuk, általában +10 °C és
+200 °C között, előnyösen +20 °C és +150 °C között dolgozunk.

Az eljárásokat atmoszférikus nyomáson, magasabb vagy
alacsonyab nyomáson (például 0,5 - 5 bar közötti nyomáson)
hajthatjuk végre. Előnyös az atmoszférikus nyomás.

A találmány szerinti eljárás során a reakcióban résztvevő
anyagok egymáshoz viszonyított aránya tetszőleges. Általában
azonban a reagensek moláris mennyiségeit használjuk.

A karbonsav aktiválásához a szokásos reagenseket használhatjuk, például szervetlen halogenideket, például tionil-kloridot, foszfor-trikloridot vagy foszfor-pentakloridot, vagy karbonil-diimidazolt, karbodiimideket, például ciklohexil-karbodiimidet vagy 1-ciklohexil-3-[2-(N-metil-morfolino)-etil]-karbodiimid-para-toluolszulfonátot vagy N-hidroxi-ftálimidet vagy N-hidroxi-benztriazolt.

Az enantiomer-tiszta formák előállítása például úgy történhet, hogy az (I) általános képletű vegyületek diasztereomer elegyeit, ahol R^4 jelentése optikailag aktív észtercsoport, ismert módon szétválasztjuk, majd ezt követően előállítjuk az enantiomer-tiszta karbonsavakat, majd például megfelelő alkoholokkal észteresítve az enantiomer-tiszta dihidropiridin-karbonsav-észtereket kapjuk.

Megfelelők mint asszimétrikus észtercsoportok valamennyi enantiomer-tiszta alkohol észterei, például a 2-butanol, az 1-fenil-etanol, a tejsav, a tejsav-észter, a mandulasav, a mandulasav-észter, a 2-amino-alkoholok, a cukor-származékok, és sok más enantiomer-tiszta alkohol.

A diasztereomerek elválasztását általában frakcionált kristályosítással, oszlopkromatográfiásan, vagy Craig-megosztással végezzük. A megfelelő eljárást minden esetben külön kell megválasztani. Elképzelhető, hogy az egyes eljárásokat kombinálni kell. Különösen megfelelő a kristályosítással, illetve a Craig-megosztással, illetve ezek kombinációjával történő elválasztás.

Az enantiomer-tiszta dihidropiridinek észteresítését elő-

nyösen éterekben, például dietil-éterben, vagy tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban, metilén-kloridban, kloroformban, acetonitrilben vagy toluolban végezzük.

A (II) általános képletű aldehidek ismertek, vagy ismert módon előállíthatók, például az 5 100 900 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint.

A (III) általános képletű acil-származékok, a (IV) és (VII) általános képletű ilidén-vegyületek és a (VI) és (VIII) általános képletű enamino-származékok ismertek vagy ismert módon állíthatók elő.

A fenti eljárások csak szemléltetést szolgálnak, az (I) általános képletű vegyületek előállítása nem korlátozódik ezen eljárásokra, hanem ezen eljárások módosítása is a találmány szerinti vegyületekhez vezet.

A találmány szerinti vegyületek előre nem látható értékes farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek. Befolyásolják a szív és a simaizomtónus összehúzó erejét, különösen pozitív inotróp hatásúak.

A vegyületek ezért alkalmazhatók gyógyászati készítményekben, amelyek a patológiai úton megváltozott vérnyomást befolyásolja, alkalmazhatók továbbá koronáriás gyógyszerként, és a szívelégtelenség kezelésére.

A vegyületek ennek következtében alkalmasak a szívritmus zavarok kezelésére, a vércukorszint csökkentésére, a nyálkahártya duzzanatok kezelésére és a só és a folyadékháztartás szabályozására.

A szívre és az érrendszerre kifejtett hatást izolált

perfundált tengerimalac szíveken vizsgáltuk. E célból 250 - 350 g tömegű tengerimalacok szíveit alkalmaztuk. Az állatokat a fejükre való ütéssel megöltük, a mellkasukat felnyitottuk, és a szabaddá preparált aortába fémkanült kötöttünk. A szívet a tüdővel együtt kiemeltük a mellkasból, és aorta kanülön keresztül folyamatos perfúzióval működő perfúziós berendezéshez kötöttük. A tüdőt a tüdőgyökerekről leválasztottuk, perfúziós közegként Krebs-Henseleit-oldatot (118,5 mmól/l NaCl, 4,75 mmól/l KCl, 1,19 mmól/l KH_2PO_4 , 1,19 mmól/l MgSO_4 , 25 mmól/l NaHCO_3 , 0,013 mmól/l Na_2EDTA), alkalmaztunk, amelynek CaCl_2 -tartalma 1,2 mmól/l volt. Energiaszolgáltató anyagként 10 mmól/l glükózt alkalmaztunk. A perfúzió előtt az oldatokból a szemcséket kiszűrtük. Az oldatot karbogénnel (95 % O_2 , 5 % CO_2) kezeltük 7,4 pH-érték fenntartása céljából. A szíveket állandó átfolyással (10 ml/perc) perfundáltuk 32 °C hőmérsékleten görgős zúzószivattyúval.

A szív működés mérése céljából folyadékkal töltött látex ballont használtunk, amelyet folyadék oszlopon keresztül nyomásfelvevő berendezéssel kötöttünk össze, és ezt a látex ballont a bal pitvaron keresztül a bal kamrába vezettük, és az izovolumetrikus összehúzódásokat gyors írószerkezettel regisztráltuk. A perfúziós nyomást nyomásfelvevő segítségével regisztráltuk, ez a szív előtt kapcsolódott a perfúziós rendszerhez. Ilyen körülmények között a perfúziós nyomás csökkenése koronáriás tágulást mutat a bal ventrikuláris összehúzódási amplitúdó növekedése, illetve csökkenése a szív összehúzódás csökkenését, illetve növekedését mutatja. A találmány szerinti

vegyületeket megfelelő hígításokban vezettük a perfúziós rendszerbe röviddel az izolált szívek előtt.

Az új hatóanyagokat ismert módon alakíthatjuk a szokásos készítményekké, így tablettákká, drázsékká, pirulákká, granulátumokká, aeroszolokká, szirupokká, emulziókká, szuszpenziókká és oldatokká, inert nemtoxikus gyógyászatilag megfelelő hordozóanyaggal vagy oldószerrel. A készítményekben a gyógyhatású vegyület koncentrációja az össz-keverékre számítva mintegy 0,5 és 90 tömeg% közötti, ilyen mennyiségek elegendők a megfelelő adagolás eléréséhez.

A készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagokat oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal keverjük össze, adott esetben emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel alkalmazásával. Ha hígítószerként vizet használunk, adott esetben szerves oldószert alkalmazunk segédoldószerként.

A készítményeket ismert módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlinguálisan vagy intravénásan alkalmazzuk.

Intravénás alkalmazás esetén általában 0,001 - 1 mg/kg testtömeg mennyiség, előnyösen mintegy 0,01 - 0,5 mg/kg testtömeg mennyiség elegendő a hatás eléréséhez, orális alkalmazás esetén ez a mennyiség mintegy 0,01 - 20 mg/kg, előnyösen 0,1 - 10 mg/kg testtömeg.

A megadott mennyiségektől bizonyos esetekben el kell térni, így például a kezelt beteg testtömegétől, az alkalmazás módjától, a betegnek a gyógyszerrel szembeni viselkedésétől, a készítmény fajtájától, az adagolás időpontjától és

intervallumától függően. így egyes esetekben a megadott leg-
alacsonyabb mennyiségnél kisebb mennyiség is elegendő, míg más
esetekben a felső határt is át kell lépni. Nagyobb mennyiségű
hatóanyag alkalmazása esetén a napi mennyiséget egységnyi
adagokra osztjuk.

1. Példa

**2-Metil-4-[3-(4-metil-fenil)-kinolin-5-il]-5-oxo-1,4,5,7-
-tetrahidrofuro[3,4-b]piridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-
-N-metil-amino)-etil-észter előállítása**

(1) képletű vegyület

2,3 g, 5,5 mmól 2-[3-(4-metil-fenil)-kinolin-5-ilidén)-4-
-acetoxi-3-oxo-vajsav-etil-észtert 30 ml izopropanolban elegyí-
tünk 1,24 g, 5 mmól 3-amino-krotonsav-2-(N-benzil-4-metil-
-amino)-etil-észterrel, és 24 óra hosszat melegítjük vissza-
folyató hűtő alatt. Lehűtjük, bepároljuk, durván tisztítjuk
gyorskromatografálással, miközben 2,3 g előtisztított olajat
kapunk. Ezt az olajat 1 g kálium-hidroxid 40 ml izopropnaollal
készített elegyében 30 percig melegítjük visszafolyató hűtő
alatt, majd lehűtjük, és 1 n sósavval semlegesítjük, bepároljuk
és etil-acetát és víz elegyében felvesszük. Elválasztjuk, az
etil-acetátos fázist vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A
kapott nyersterméket kovasavgél oszlopon tisztítjuk, to-
luol/etil-acetát elegyével eluálva. A tiszta frakciókat össze-
gyűjtjük, bepároljuk, metanollal átkristályosítjuk. 550 mg
színtelen kristályt kapunk. Olvadáspont: 173-175 °C.

2. Példa

2,6-Dimetil-3-nitro-4-(3-fenil-kinolin-5-il)-1,4-dihidropiridin-5-karbonsav-ciklopropil-amid

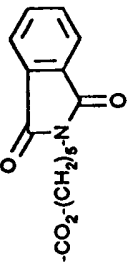
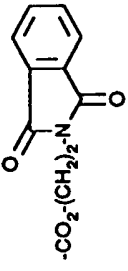

(2) képletű vegyület

2,33 g (10 mmól) 3-fenil-kinolin-5-karbaldehidet 40 ml etanolban 1,4 g (10 mmól) 3-amino-krotonsav-ciklopropil-amiddal, 1,8 g (17,5 mmól) nitro-acetonnal és 0,6 ml (10 mmól) ecetsavval elegyítjük és 4 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtjük, bepároljuk, etil-acetátban feloldjuk. Az etil-acetátos oldatot vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Kovasavgél oszlopon tisztítjuk, etil-acetát és toluol elegyével eluálva. A tiszta frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és etanollal kristályosítjuk. 420 mg sárga kristályt kapunk. Olvadáspont: 179-182 °C.

Az 1. és 2. példa analógiájára az 1. és 2. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő.

1. Táblázat

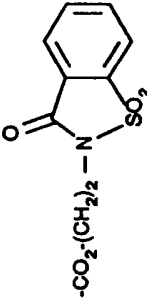
(IA) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ₂	R ₄	Z'	Op. (°C)	Enantiomer
3	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₅ -NH ₂	H	138	
4	-CN	-CO-CH ₃	H	244-249	
5	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	217 (homlik)	
6	-CN		H	118	
7	-CN		H	168	
8	-CN	-CO-NH- 	H	202	






1. Táblázat
(folytatás)

Példa száma	R ₂	R ₄	Z	Op. (°C)	Enantiomer
9	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p-F	186	
10	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$	o-Cl	199	
11	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{I}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	hab	
12	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{I}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	hab	
13	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	o-F	157	
14	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$	H	159	

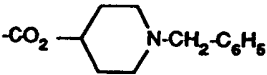
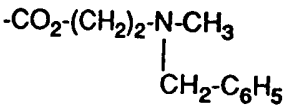
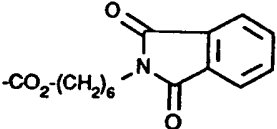
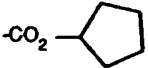
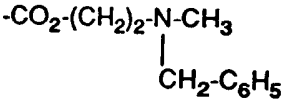
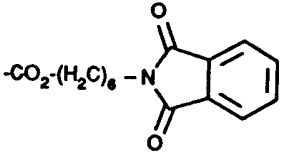
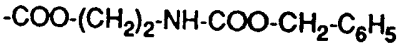
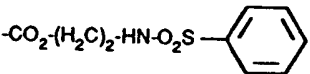
1. Táblázat
(folytatás)

Példa száma	R ₂	R ₄	Z	Op. (°C)	Enantiomer
15	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	hab	(+)
16	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	hab	
17	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	195	
18	-NO ₂	-CO-CH ₃	H	284	
19	-NO ₂	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	220	
20	CN		H	167-168	

2. Táblázat
(IB) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ⁴	Z	Op. (°C)	Enantiomer
21	-CONH-CH ₃	H		
22	-CO-NH-C ₂ H ₅	H	190	
23	-CO-HN 	H	202-204	
24	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N 	H	210-212	
25	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	239-240	
26	-CO ₂  N-CH ₂ -C ₆ H ₅	p-CH ₃	160	(bomlik)
27	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	H	176	
28	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ 	H	172	
29	-CO ₂ -H ₂ C 	H	262	

2. táblázat (folytatás)

Példa száma	R ⁴	Z	Op. (°C)	Enantiomer
30		H	223-230	
31		m-OCH ₃	169-172	
32		H	235 (bomlik)	
33		p-F	>280	
34		p-F	169-170	
35		m-OCH ₃	hab	
36		H	142-144	
37		H	214-216	

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 4-kinolil-dihidropiridin-észterek és sói - ahol

R^1 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport lehet,

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport, vagy

R^1 és R^2 együtt egy (a) képletű laktongyűrűt képezhet, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport,

R^3 jelentése 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve halogénatommal, nitro, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy karboxilcsoporttal, vagy jelenthet továbbá tienil- vagy piridil-csoportot, amelyek adott esetben halogén-szubsztituáltak lehetnek,

R^4 jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport, vagy

R^4 és R^5 együtt (a) képletű laktongyűrűt képezhet,

vagy

R^4 jelentése $-CO-A-R^8$ vagy $-CO-NR^9R^{10}$ általános képletű cso-

port, ahol

A jelentése közvetlen kötés vagy oxigénatom,

R⁸ jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben -NR¹¹ csoporttal lehet megszakítva, vagy jelenthet még egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoportot, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal, vagy (b) képletű csoporttal vagy 6 - 10 szénatomos arilidén-csoporttal, ahol az arilidén-csoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben fenil-szubsztituált lehet, vagy fenilcsoporttal lehet pótolva, amely önmagában szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal, vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben meg lehet szakítva egy -S(O)_a csoporttal vagy -NR¹¹ csoporttal, ahol a képletben

a értéke 0, 1 vagy 2,

és

R¹¹ jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxics-

porttal lehet szubsztituálva,
 vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb
 6 szénatomos alkilcsoport vagy 3 - 8 szénatomos
 cikloalkilcsoport, ahol mind az alkil-, mind a
 cikloalkilcsoport adott esetben 6 - 10 szénato-
 mos arilcsoporttal lehet szubsztituálva,
 és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben,
 hogyha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva
 van egyszer vagy kétszer azonos vagy különböző
 szubsztituenssel, mégpedig 3 - 8 szénatomos ciklo-
 alkilcsoporttal, vagy $-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$,
 $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ cso-
 porttal, ahol
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25}
 azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a
 fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos
 vagy ettől eltérő,
 b értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,
 d értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5 és
 c értéke megegyezik a értékével, és ezzel azonos
 vagy ettől eltérő,
 R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, és lehet
 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott
 esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző
 módon helyettesített halogénatommal, nitro-,
 amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy

elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy ariloxi-csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek önmagukban legfeljebb kétszer lehetnek szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy jelenthetnek még 6 - 10 szénatomos aril-csoportot, amely adott esetben legfeljebb kétszer lehet szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt 5-7-tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartal-

mazó heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely alkilcsoport is szubsztituálva lehet fenilcsoporttal vagy adott esetben olyan fenilcsoporttal, amely halogénatommal lehet szubsztituálva,

vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet 3-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklussal vagy heterociklusos oxigyűrűvel, amely legfeljebb három kén, nitrogén vagy oxigén heteroatomot vagy -CO vagy -SO₂ csoportot tartalmazhat,

ahol a heterociklus legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, hidroxil- vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy aril-szulfonil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek önmagukban legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

vagy a heterociklusos csoport adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkenil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos vagy különböző -NR²⁶R²⁷

csoporttal lehetnek szubsztituálva,

ahol

R^{26} és R^{27} a fenti R^{22} és R^{23} jelentésével egyezik,

és ezzel azonosak vagy különbözőek,

és az összes alkil- és alkenil-csoport adott

esetben fenil- vagy fenoxicsoporttal lehet

szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos

vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-,

hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó

szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-,

alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek

szubsztituálva,

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidro-

génatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos,

telített vagy telítetlen, legfeljebb 8 szénatomos

szénhidrogéncsoport, amely adott esetben halogén-

atommal, hidroxil-, ciano- vagy 6 - 10 szénatomos

aril-, aril-oxi- vagy aril-tio-csoporttal vagy 5-7-

tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három

heteroatomot, mégpedig kén-, nitrogén- vagy oxigén-

atomot tartalmazó heterociklusos csoporttal lehet

szubsztituálva, ahol a ciklusos csoportok is

szubsztituálva lehetnek halogénatommal, ciano- vagy

egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénato-

mos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-,

halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-

-tio-csoporttal, vagy

6 - 10 szénatomos arilcsoport, vagy 5-7-tagú, telített vagy telítetlen, legfeljebb három kén, nitrogén vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport, melyek adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, ciano-, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

vagy

R^9 és R^{10} együtt a nitrogénatomot beleértve egy 3-8-tagú telített vagy telítetlen heterociklust képeznek, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal vagy $S(O)_e$, $-CO-$ vagy $-NR^{28}$ csoporttal, ahol e értéke 0, 1 vagy 2, és

R^{28} jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, ciano-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy ciklusos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogéncsoport, amely legfeljebb 8 szénatomos, és amely adott esetben hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy 6 - 10 szénatomos aril-

csoporttal, vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen kén-, nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmazó három heteroatomos, heterociklusos csoporttal lehet helyettesítve, melyek önmagukban legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, cianocsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva, és a szénhidrogéncsoport adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, halogénatommal, 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal, 5-7-tagú telített vagy telítetlen legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklussal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely adott esetben 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituált.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sói - ahol R^1 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport
 vagy

- R¹ és R² együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,
- R⁶ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom,
- R³ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy tienil- vagy piridilcsoport, melyek adott esetben fluor-, klór- vagy brómatommal szubsztituáltak,
- R⁴ jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,
vagy
- R⁴ és R⁵ együtt (a) képletű laktongyűrűt képeznek,
vagy
- R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰ általános képletű csoport, amelyben
- A jelentése közvetlen kötés vagy oxigénatom,
- R⁸ jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport, melyek adott esetben -NR¹¹ csoporttal lehet megszakítva, vagy jelenthet még egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 10 szénatomos szénhidrogéncsoportot, amely adott esetben fenil-szubsztituált, és amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal, fenilidén-csoporttal vagy -S(O)_a csoporttal vagy -NR¹¹ általános képletű csoporttal, ahol a képletben a értéke 0, 1 vagy 2, és R¹¹ jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

amely adott esetben halogénatommal, metil-, metoxi- vagy nitrocsoporttal van szubsztituálva, vagy ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 5 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,

és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, hogyha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva van ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoporttal vagy $-\text{CO}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{O}-\text{NO}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ vagy $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{25}$ csoporttal, ahol

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25}

azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3 vagy 4,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

c értéke megegyezik a fenti a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, és jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, hidroxil-, karboxil-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy

alkoxi-karbonil-csoporttal lehet szubsztituálva, R²² és R²³ azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző fluor- vagy klóratommal, ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxicsoporttal szubsztituált, melyek önmagukban szubsztituálva lehetnek fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klóratommal, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehet szubsztituálva,

vagy

R²² és R²³ a nitrogénatommal együtt morfolin-, piperidin- vagy piperazin-gyűrűt képez, melyek adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal, fenil- vagy benzilcsoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet piridil-, tetrahydro-piranil-, pirazonil-, furil-, kromanil-,

piperazinil-, piperidinil-, tetrahidro-izokinolidinil- vagy (c), (d) vagy (e) képletű csoporttal, ahol a heterociklusos csoportok helyettesítve lehetnek fluor- vagy klóratommal, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoporttal, vagy fenil-benzil- vagy fenil-szulfonil-csoporttal, melyek önmagukban fluor-, klór- vagy brómatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, vagy fenilcsoporttal szubsztituált, vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoporttal szubsztituált, vagy

R^9 és R^{10} együtt a nitrogénatomot beleértve egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklus csoportot képeznek, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal vagy $-NR^{28}$ csoporttal, ahol

R²⁸ jelentése hidrogénatom, fenil- vagy ciklusos, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sói - ahol R¹ és R⁵ azonos vagy különböző, és jelentésük metil- vagy etilcsoport,

R² jelentése nitro- vagy cianocsoport,
vagy

R¹ és R² együtt (a) képletű laktongyűrűt képeznek,

R⁶ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoporttal szubsztituált,

R⁴ jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,
vagy

R⁴ és R⁵ együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,
vagy

R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰ általános képletű csoport, ahol

A jelentése vegyértékvonal vagy oxigénatom,

R⁸ jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, melyek adott esetben -NR¹¹ csoporttal vannak megszakítva, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben egy oxigénatommal, fenilidén-

-csoporttal vagy $-S(O)_a$ vagy $-NR^{11}$ csoporttal van megszakítva, és amely adott esetben fenil-

-szubsztituált, ahol

a értéke 0 vagy 2,

és

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, mely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált vagy ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,

és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituált ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoporttal vagy $-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ képletű csoporttal, ahol

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25}

azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3 vagy 4,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

c értéke megegyezik a fenti a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R²⁰ és R²¹ jelentése azonos vagy különböző, és jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal lehet szubsztituálva,

R²² és R²³ azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 4 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxi-csoporttal szubsztituált, melyek önmagukban szubsztituálva lehetnek fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, metil- vagy metoxi-csoporttal vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált,

vagy

R²² és R²³ a nitrogénatommal együtt piperidin- vagy piperazin-gyűrűt képez, mely adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált,

vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet piridil-, tetrahydro-piranyl-, pirazonil-, furil-, kromanil-, piperazinil-, piperidinil-, izokinolidinil- vagy (c) vagy (d) képletű csoporttal,

R⁹ és R¹⁰ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,

ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált, vagy fenil- vagy piridilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sói - ahol

R¹ és R⁵ jelentése metilcsoport,

R² jelentése ciano- vagy nitrocsoport,

vagy

R¹ és R² együtt (a) képletű laktongyűrűt képez,

R⁶ jelentése hidrogénatom

és

R³ jelentése adott esetben fluor- vagy klóratommal, hidroxil-, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R⁴ jelentése -CO-A-R⁸ vagy -CO-NR⁹R¹⁰, ahol

A jelentése vegyértékvonal vagy oxigénatom,

R⁸ jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport, melyek adott esetben -NR¹¹ csoporttal vannak megszakítva, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 6 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben egy oxigénatommal vagy kénatommal vagy -NR¹¹ csoporttal van megszakítva, ahol

R¹¹ jelentése metil-, fenil- vagy benzilcsoport,

és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva van piridil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoporttal vagy -NR¹⁴-CO-R¹⁵, -NR¹⁶-SO₂-R¹⁷,

$-O-(CH_2)_b-R^{20}$, $-NR^{22}R^{23}$ vagy $-NR^{24}COR^{25}$ képletű csoporttal, vagy (c) vagy (d) képletű csoporttal, ahol R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} és R^{25} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy fenilcsoport, amely adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil-szubsztituált,

b értéke 1 vagy 2,

R^{20} jelentése fenilcsoport, amely adott esetben metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált,

R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, fenilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, fenil- vagy fenoxicsoporttal szubsztituált, melyek hidroxil-, metil- vagy metoxi-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt piperidin-gyűrűt képez, mely adott esetben benzilcsoporttal szubsztituált, és

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, ciklopropil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport.

5. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és sói - ahol R^1 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport lehet,

R^2 jelentése nitro- vagy cianocsoport,
vagy

R^1 és R^2 együtt egy (a) képletű laktongyűrűt képezhet, ahol R^6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkoxics csoport,

R^3 jelentése 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon lehet helyettesítve halogénatommal, nitro, ciano-, hidroxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-csoporttal, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal vagy karboxilcsoporttal, vagy jelenthet továbbá tienil- vagy piridil-csoportot, amelyek adott esetben halogén-szubsztituáltak lehetnek,

R^4 jelentése ciano-, nitro- vagy formilcsoport,
vagy

R^4 és R^5 együtt (a) képletű laktongyűrűt képezhet,
vagy

R^4 jelentése $-CO-A-R^8$ vagy $-CO-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport, ahol

A jelentése közvetlen kötés vagy oxigénatom,

R^8 jelentése 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely

adott esetben $-NR^{11}$ csoporttal lehet megszakítva, vagy jelenthet még egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos, telített vagy telítetlen, legfeljebb 12 szénatomos szénhidrogéncsoportot, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal, vagy (b) képletű csoporttal vagy 6 - 10 szénatomos arilidén-csoporttal, ahol az arilidén-csoport adott esetben szubsztituálva lehet halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben fenil-szubsztituált lehet, vagy fenilcsoporttal lehet pótolva, amely önmagában szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal, metil- vagy metoxi-csoporttal, vagy a szénhidrogéncsoport adott esetben meg lehet szakítva egy $-S(O)_a$ csoporttal vagy $-NR^{11}$ csoporttal, ahol a képletben

a értéke 0, 1 vagy 2,

és

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, nitro-, fenil-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkoxi-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy 3 - 8 szénatomos

cikloalkilcsoport, ahol mind az alkil-, mind a cikloalkilcsoport adott esetben 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal lehet szubsztituálva, és ahol a szénhidrogéncsoport abban az esetben, hogyha A jelentése oxigénatom, mindig szubsztituálva van egyszer vagy kétszer azonos vagy különböző szubsztituenssel, mégpedig 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, vagy $-\text{CO}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{O}-\text{NO}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ vagy $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{25}$ csoporttal, ahol

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} és R^{25} azonos vagy különböző, és jelentésük azonos a fenti R^{11} jelentésével, és ezzel vagy azonos vagy ettől eltérő,

b értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,

d értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5 és

c értéke megegyezik a értékével, és ezzel azonos vagy ettől eltérő,

R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, és lehet 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon helyettesített halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, R^{22} és R^{23} azonos vagy különböző, és lehet hidrogén-

atom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen vagy ciklusos, legfeljebb 8 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző módon hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoporttal vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy ariloxi-csoporttal lehet szubsztituálva, amelyek önmagukban legfeljebb kétszer lehetnek szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy jelenthetnek még 6 - 10 szénatomos aril-csoportot, amely adott esetben legfeljebb kétszer lehet szubsztituálva azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal,

vagy

R^{22} és R^{23} a nitrogénatommal együtt 5-7-tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet

szubsztituálva, amely alkilcsoport is szubsztituálva lehet fenilcsoporttal vagy adott esetben olyan fenilcsoporttal, amely halogén-atommal lehet szubsztituálva, vagy a szénhidrogéncsoport abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, szubsztituálva lehet 3-7-tagú telített vagy telítetlen heterociklussal vagy heterociklusos oxigyűrűvel, amely legfeljebb három kén, nitrogén vagy oxigén heteroatomot vagy -CO vagy -SO₂ csoportot tartalmazhat,

ahol a heterociklus legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogénatommal, hidroxil- vagy 6 - 10 szénatomos aril- vagy aril-szulfonil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek önmagukban legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-, hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy a heterociklusos csoport adott esetben legfeljebb kétszer azonos vagy különböző, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkenil-csoporttal lehet szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos vagy különböző -NR²⁶R²⁷ csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R²⁶ és R²⁷ a fenti R²² és R²³ jelentésével egyezik,

és ezzel azonosak vagy különbözőek,
és az összes alkil- és alkenil-csoport adott
esetben fenil- vagy fenoxicsoporttal lehet
szubsztituálva, melyek legfeljebb kétszer azonos
vagy különböző halogénatommal, nitro-, amino-,
hidroxil-, karboxil- vagy egyenes vagy elágazó
szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-,
alkoxi- vagy alkoxi-karbonil-csoporttal lehetnek
szubsztituálva,

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidro-
génatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, ciklusos,
telített vagy telítetlen, legfeljebb 8 szénatomos
szénhidrogéncsoport, amely adott esetben halogén-
atommal, hidroxil-, ciano- vagy 6 - 10 szénatomos
aril-, aril-oxi- vagy aril-tio-csoporttal vagy 5-7-
tagú telített vagy telítetlen, legfeljebb három
heteroatomot, mégpedig kén-, nitrogén- vagy oxigén-
atomot tartalmazó heterociklusos csoporttal lehet
szubsztituálva, ahol a ciklusos csoportok is
szubsztituálva lehetnek halogénatommal, ciano- vagy
egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénato-
mos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-,
halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-
-tio-csoporttal, vagy
6 - 10 szénatomos arilcsoport, vagy 5-7-tagú, telí-
tett vagy telítetlen, legfeljebb három kén, nitrogén
vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterociklusos

csoport, melyek adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, ciano-, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva,

vagy

R^9 és R^{10} együtt a nitrogénatomot beleértve egy 3-8-tagú telített vagy telítetlen heterociklust képeznek, amely adott esetben meg lehet szakítva oxigénatommal vagy $S(O)_e$, $-CO-$ vagy $-NR^{28}$ csoporttal, ahol

e értéke 0, 1 vagy 2, és

R^{28} jelentése hidrogénatom vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben legfeljebb két azonos vagy különböző halogénatommal, ciano-csoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehet szubsztituálva, vagy ciklusos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogéncsoport, amely legfeljebb 8 szénatomos, és amely adott esetben hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal, vagy 5-7-tagú telített vagy telítetlen kén-, nitrogén- vagy oxigénatomot tartalmazó három heteroatomos, heterociklusos csoporttal

lehet helyettesítve, melyek önmagukban legfeljebb kétszer azonos vagy különböző halogén-atommal, cianocsoporttal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi- vagy halogén-alkil-tio-csoporttal lehetnek szubsztituálva, és a szénhidrogéncsoport adott esetben egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi- vagy alkiltio-csoporttal, halogén-atommal, 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal, 5-7-tagú telített vagy telítetlen legfeljebb három heteroatomot, mégpedig kén, nitrogén vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklussal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, amely adott esetben 6 - 10 szénatomos arilcsoporttal szubsztituált -

előállítására, azzal jellemezve, hogy abban az esetben, ha R^1 és R^2 jelentése a fenti, de nem képeznek együtt laktongyűrűt, akkor

(a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^3 és R^6 jelentése a fenti -

először egy (III) általános képletű acil-származékkal - a képletben R^4 és R^5 jelentése a fenti - adott esetben a megfelelő (IV) általános képletű ilidén-vegyületek izolálása közben - ahol a képletben R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti - reagáltatunk, majd ezt követően (V) általános képletű vegyü-

lettel - a képletben

R^1 és R^2 jelentése a fenti -

ammónia vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül egy (VI) általános képletű amino-származékkal - ahol

R^1 és R^2 jelentése a fenti -,

adott esetben inert oldószerben jelenlétében reagáltatunk, vagy

(b) a (II) általános képletű aldehideket először egy (V) általános képletű vegyületekkel, adott esetben a kapott (VII) általános képletű ilidén-vegyületek izolálása közben - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^6 jelentése a fenti -

reagáltatunk, és egy következő lépésben a fent megadott (III) általános képletű vegyülettel inert oldószerben ammóniák vagy ammóniumsók jelenlétében vagy közvetlenül (VIII) általános képletű N-amino-sav-származékokkal - ahol

R^4 és R^5 jelentése a fenti -

reagáltatjuk,

vagy abban az esetben, hogyha R^1 és R^2 együtt laktongyűrűt képeznek,

(c) először az (a) és (b) pontban felsorolt módszerrel (IX) általános képletű vegyületeket - ahol

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 jelentése a fenti,

D jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és

L jelentése kilépő csoport, például klóratom vagy acetoxi-csoport -

állítunk elő, és ismert eljárással egy sav vagy bázis-katalizált gyűrűzárási reakciónak vetjük alá a kapott vegyületet, vagy

(d) abban az esetben, ha R^4 jelentése $-CO-A-R^8$, (azaz A jelentése oxigénatom vagy $-CO-NR^9R^{10}$) (X) általános képletű vegyületeket, ahol

R^1, R^2, R^3, R^5 és R^6 jelentése a fenti -

adott esetben egy reakcióképes sav-származékon keresztül (XI) vagy (XII) általános képletű alkohollal vagy aminnal reagáltatunk, ahol

A, R^8, R^9, R^{10} jelentése a fenti,

és asszimmetrikus karbonsavak alkalmazása esetén a megfelelő asszimmetrikus észtereket vagy amidokat kapjuk.

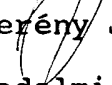
6. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása szív-érkeringési megbetegedések kezelésére.

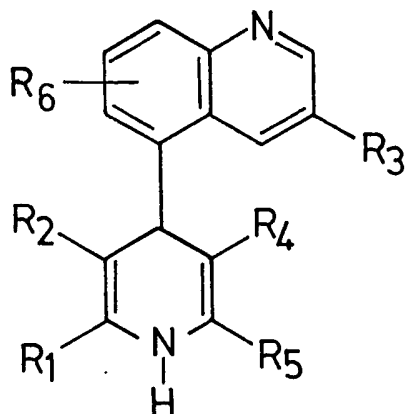
7. Legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények.

8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, adott esetben ismert segéd- és hordozóanyagokkal megfelelő formává alakítunk.

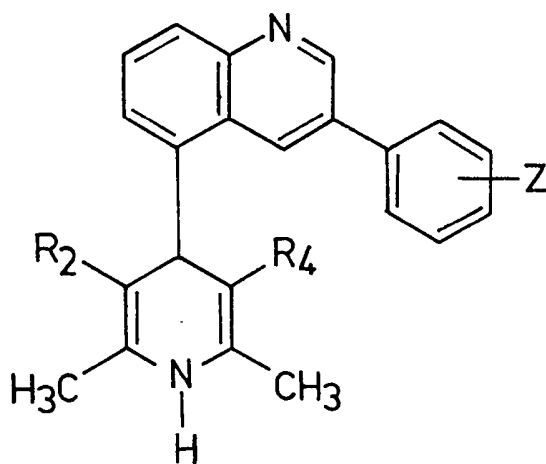
9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása pozitív inotróp hatású gyógyszerkészítményekben.

A meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

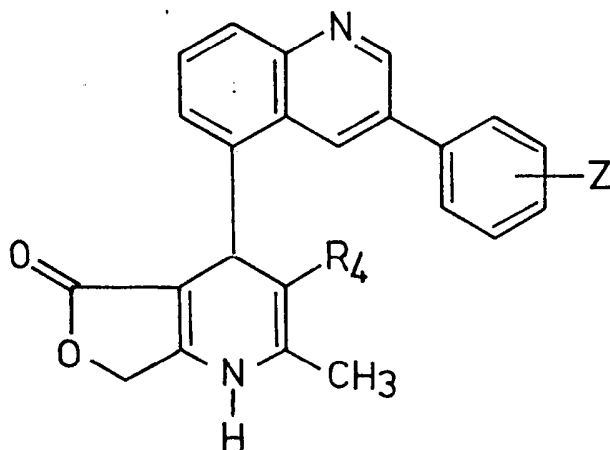

 Kerény Judit
 szabadalmi ügyvivő



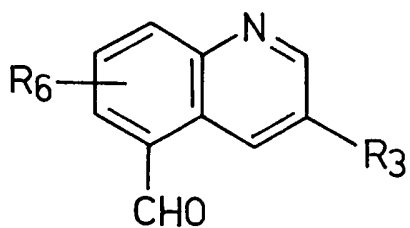
(I)



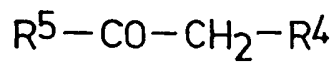
(I A)



(I B)



(II)



(III)

U

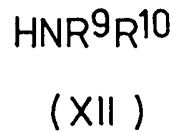
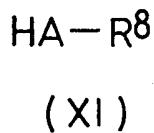
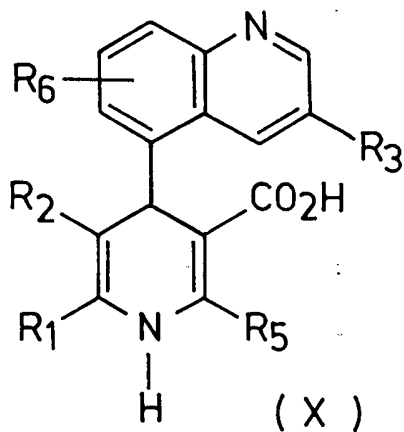
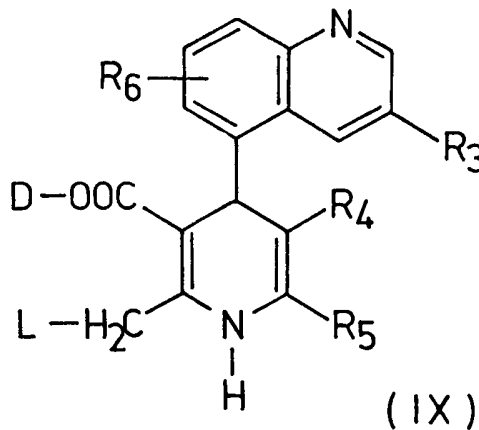
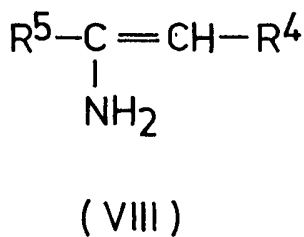
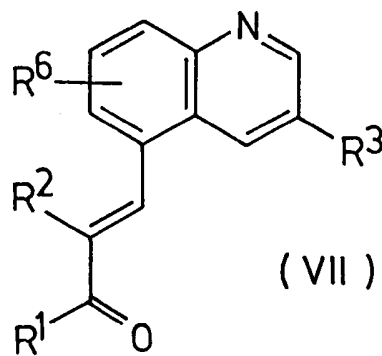
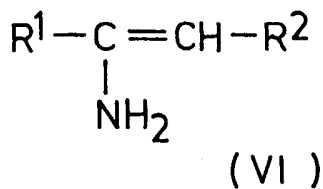
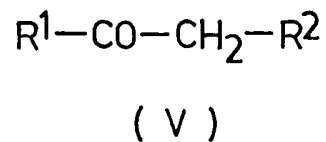
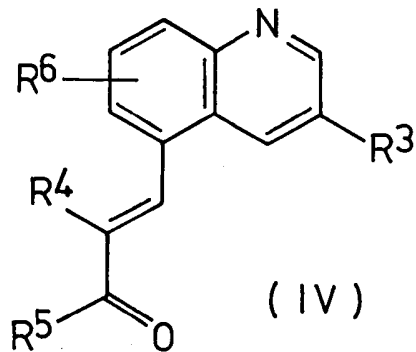
110/17

01231

A

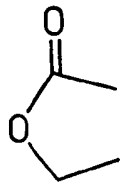
6/2

KÖZZETÉTELI
PÉLDÁNY

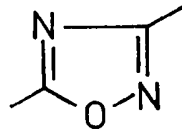


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

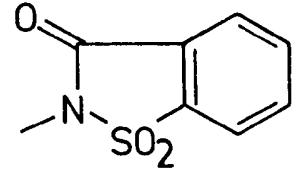
6/3



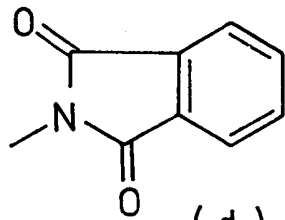
(a)



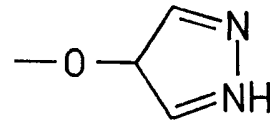
(b)



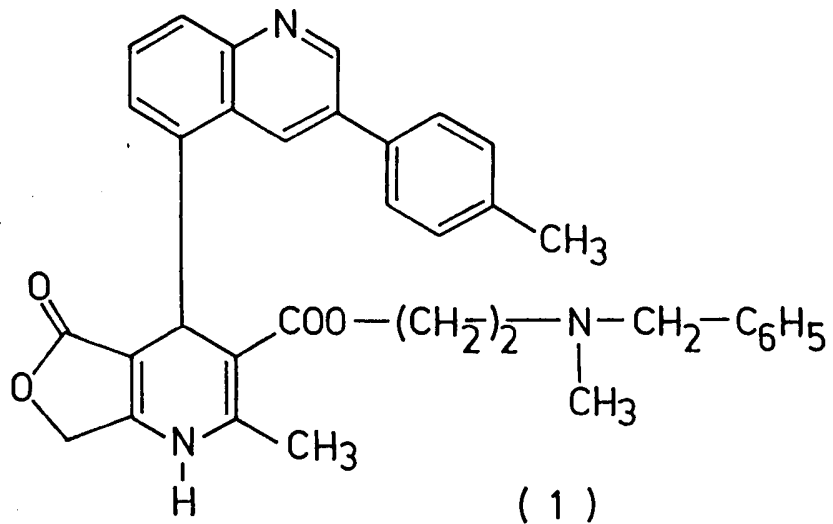
(c)



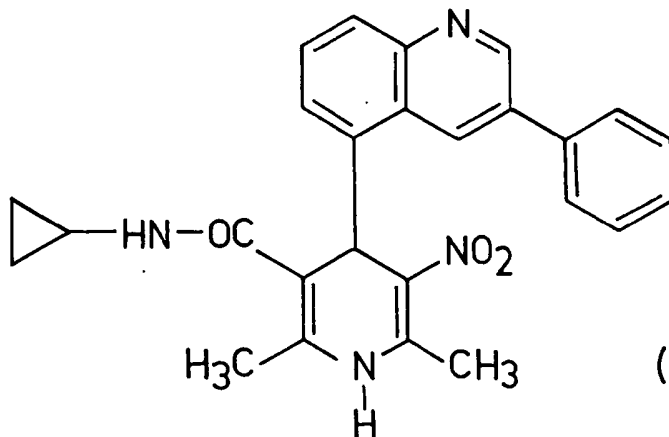
(d)



(e)

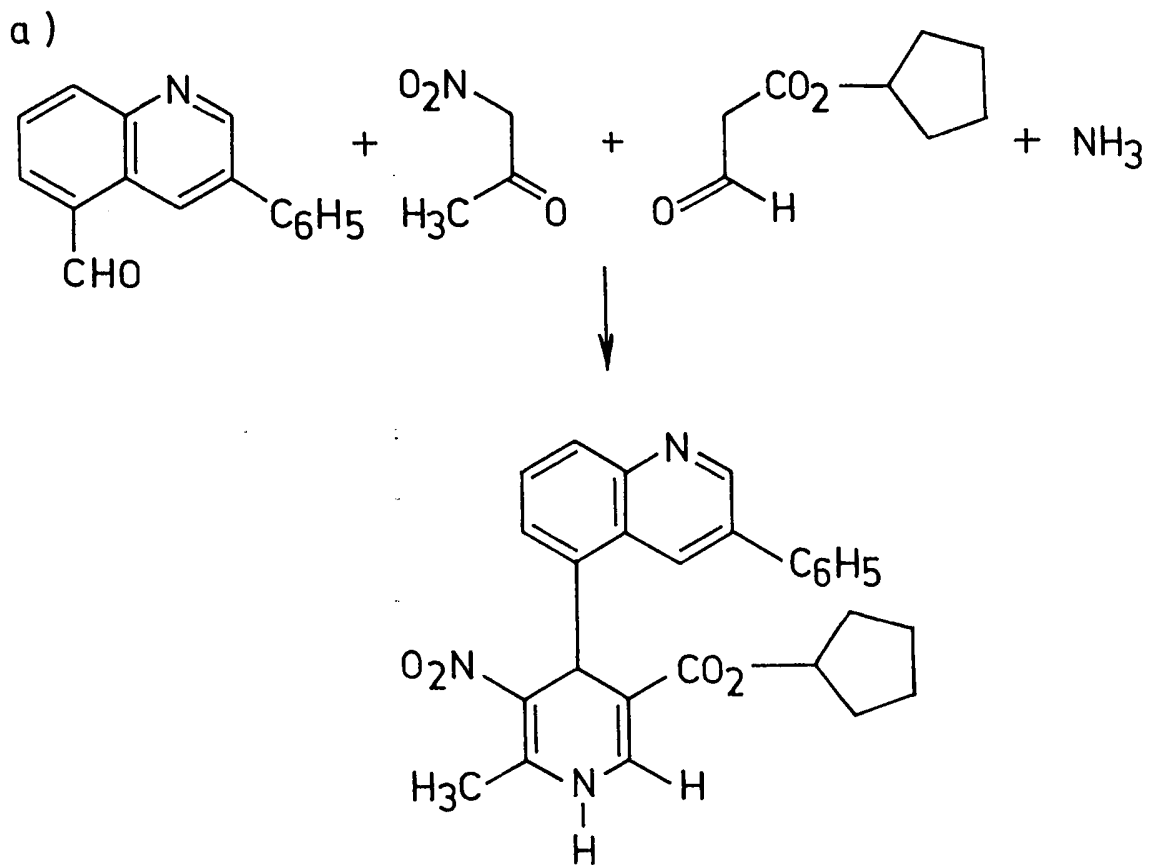


(1)

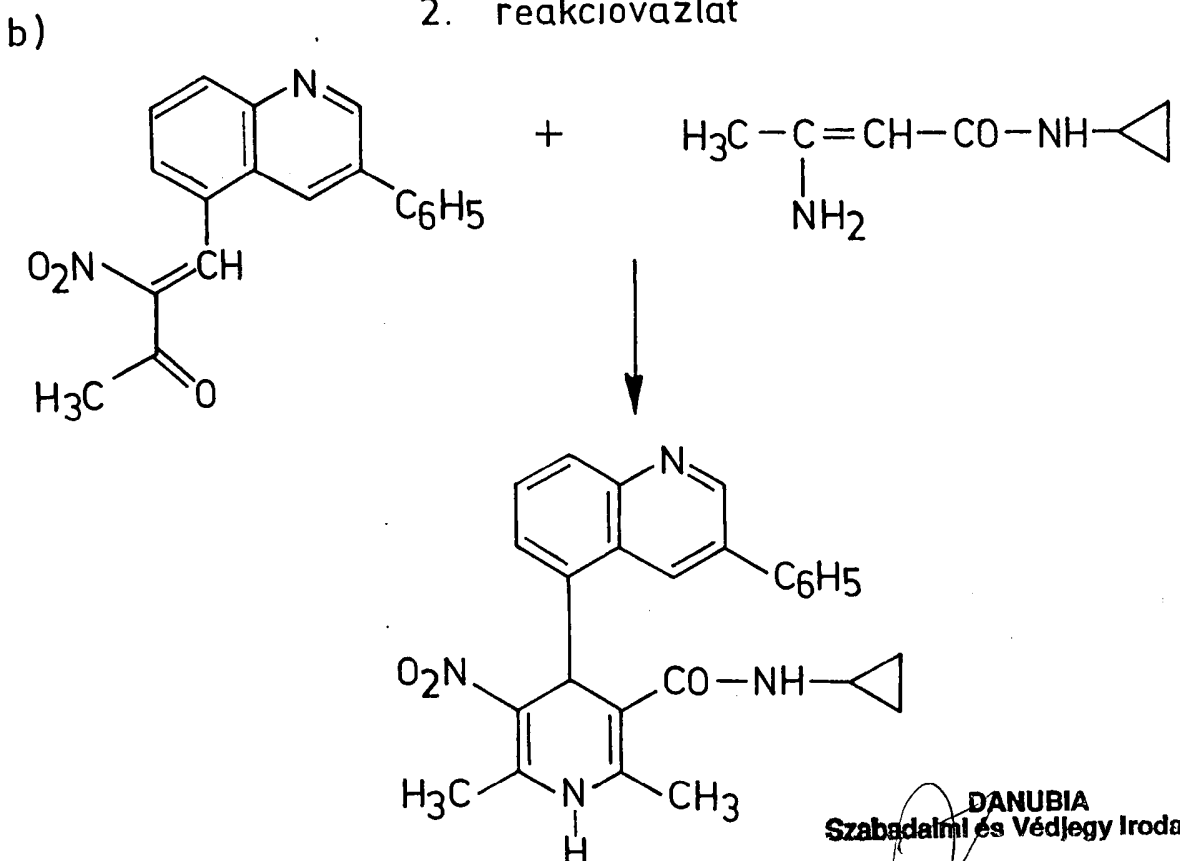


(2)

1. reakcióvázlat

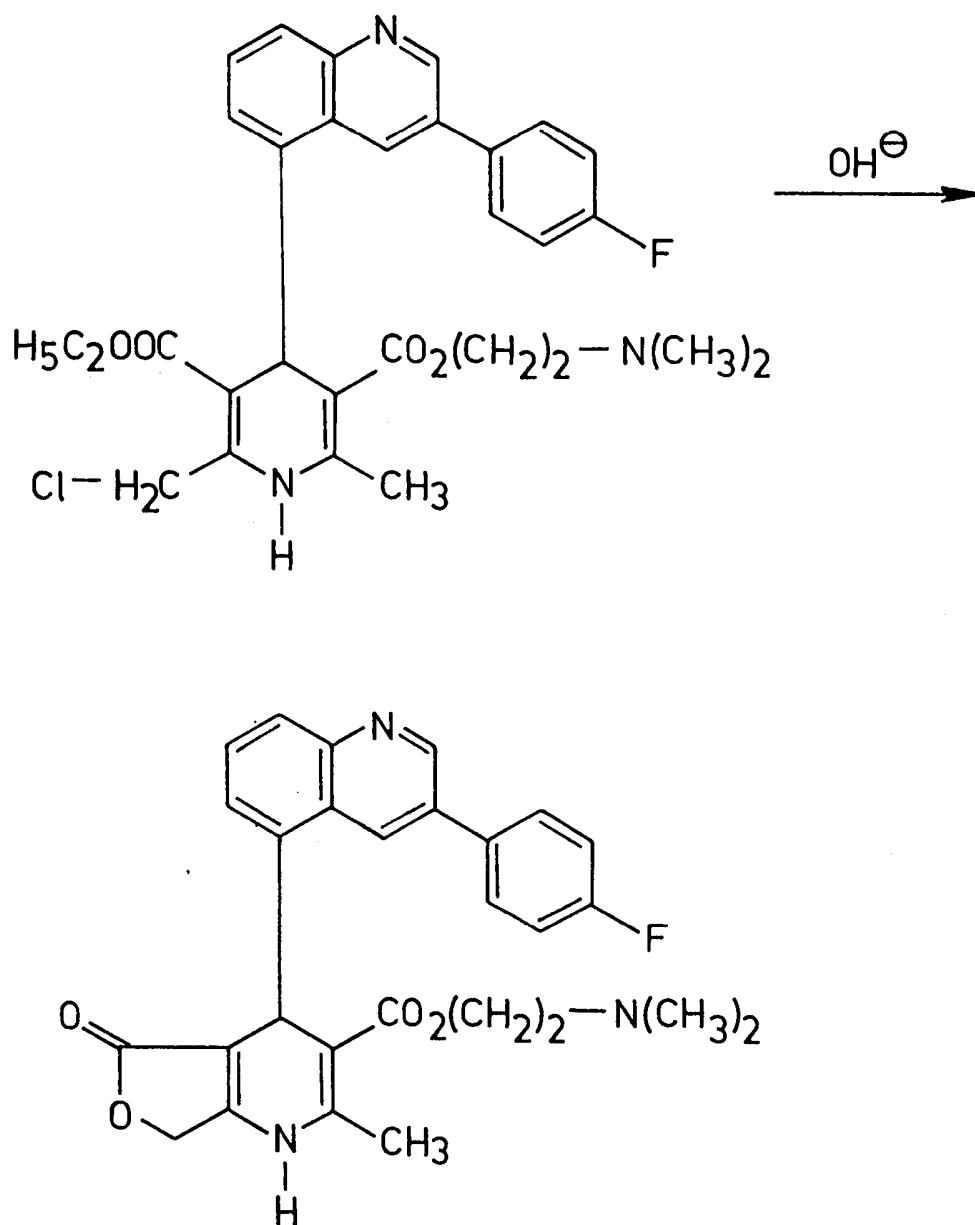


2. reakcióvázlat



c)

3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

6/6

d)

