

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 853304 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **853304**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.08.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.08.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.03.1986**

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

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

01.09.1984	GB	8422139	19.10.1984	GB	8426560
19.10.1984	GB	8426562	19.10.1984	GB	8426559
19.10.1984	GB	8426563	19.10.1984	GB	8426571
19.10.1984	GB	8426569	19.10.1984	GB	8426570
30.11.1984	GB	8430296	20.03.1985	GB	8507163

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fisons plc, Fison House, Princes Street, Ipswich, Suffolk IP1 1QH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Baxter, Andrew John Gilby, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Gould, Kenneth John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Dixon, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Tinker, Alan Charles, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

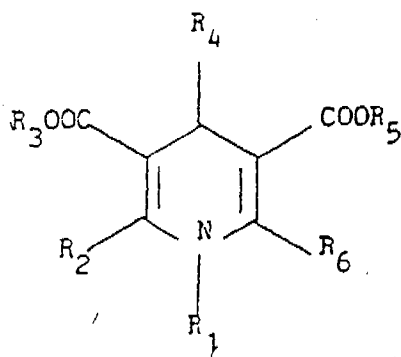
Yhdisteet

Kompositioner

Uudet yhdisteet, menetelmät ja välituotteet niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät seokset. - Nya föreningar, förfarande och mellanprodukter för deras framställning och dessa innehållande blandningar.

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, menetelmät ja välituotteet niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävät seokset.

Keksinnön mukaisesti tuodaan esiin kaavan I mukaiset yhdisteet



I

jossa R_1 on vety tai alkyyli C1-6,

R_3 ja R_5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat

kukin $-(CH_2)_x-(CHR_{34})_yR_{35}$,

x on kokonaisluku 0 - 7,

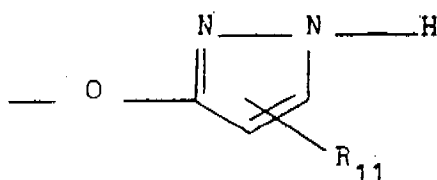
y on 0 tai 1,

R_{34} on vety, alkyyli C1-6 tai sykloalkyyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia,

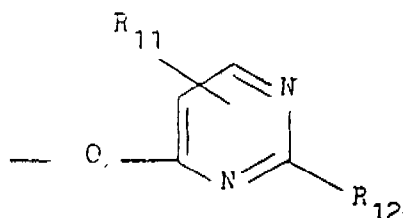
R_{35} on vety; alkyyli C1-6 valinnaisesti substituoituna vedyllä, alkoksi C1-6:lla, alkanoyyli C1-6:lla tai hydroksilla; 4-, 5- tai 6-jäseninen happi-, typpi- tai

$S(O)_n$ -pitoinen heterosyklinen rengas, joka rengas on valinnaisesti substituoitu alkyyli C1-6:lla; sykloalkyyli tai sykloalkenyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia, joka sykloalkyyli on vuorostaan valinnaisesti sillastettu, substituoitu alkyyllillä C1-6 tai fuusioitunut fenyyli- tai fenyylirenkaseen; ryhmä $-CH=CHR_{13}$, jossa R_{13} on sykloalkyyli,

jossa on enintään 8 hiiliatomia; tai on alkyyli C1-6 aminoryhmä, jossa alkyyliryhmä (ryhmät) on valinnaisesti substituoitu fenyyllillä; tai, kun x on kokonaisluku 1 - 7, R_{35} on CN, $-\text{OSO}_2R_{33}$ tai kaavan II tai III mukainen ryhmä

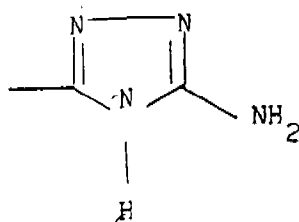


II



III

joissa R_{11} ja R_{12} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin alkyyli C1-6 tai fenyyli, ja R_{33} on alkyyli C1-6 tai alkyyli C1-6 fenyyli, R_2 ja R_6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin CN, CHO tai alkyyli C1-6, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi ja joka valinnaisesti on substituoitu haloqeenilla, hydroksilla, $-\text{COOH}$:lla tai sen alkyyli C1-6 esterillä, C1-6 betaketoesteriryhmällä, 2-amino-6-hydroksipyrimidin-4-yyli-ryhmällä tai ryhmällä $-\text{NR}_{14}R_{15}$, R_{14} ja R_{15} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety, alkyyli C1-6, $-\text{C}(=\text{NCN})\text{Salkyyli}$ C1-6 tai kaavan IV mukainen ryhmä



IV

tai muodostavat yhdessä ketjun $\sim\text{CR}_{16}=\text{N}-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{19})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tai $-\text{CO}(\text{o-fenyleeni})\text{CO}-$,

R_{16} , R_{17} ja R_{18} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin alkyyli C1-6,

R_{19} on vety; alkyyli C1-6 valinnaisesti substituoituna fenyyllillä, joka vuorostaan on valinnaisesti substituoitu halogeenilla; $-\text{CONR}_{20}\text{R}_{21}$; tai 5-jäseninen tyydyttämätön rengas, joka sisältää typpeä ja valinnaisesti myös rikkiä, R_{20} ja R_{21} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai alkyyli C1-6,

R_4 on fenyylliryhmä, jossa on 3 tai 4 substituenttia, tai on tyydyttämätön 5-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on yksi ainoa heteroatomi valittuna hapesta, rikistä ja typestä, jolloin R_4 on substituoitu seuraavilla: CF_3 , XR_{22} , nitro, halogeeni, CN, alkyyli C1-6, formyyl, dioksalanyyli, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{COR}_{24}$, $-\text{CONR}_{25}\text{R}_{26}$, tai amino, joka on valinnaisesti substituoitu fenyyllisulfonyyllillä tai trifluoriasetyyllillä, ja ryhmässä R_4 on substituentti sen atomin vieressä, jonka kautta R_4 on liittynyt muuhun molekyyliin, R_{22} on fenyyli tai alkyyli C1-6 valinnaisesti substituoituna halogeenilla,

X on O tai $\text{S}(\text{O})_n$,

n on 0, 1 tai 2, ja

R_{23} , R_{24} , R_{25} ja R_{26} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai alkyyli C1-6,

edellyttäen, että i) kun R_1 on vety tai metyyli, R_2 on CH_2F , R_3 on metyyli ja R_5 on 1-metyylietyyli tai syklopentyyli, niin R_4 ei ole 2-(trifluorimetyyli)-3-kloori-6-fluorifenyyli,

ii) kun R_1 on vety, R_2 on CH_2F , R_3 on metyyli ja R_5 on 1-metyylietyyli, niin R_4 ei ole 2,3-dikloori-6-fluorifenyyli, ja

iii) kun R_4 on heterosyklinen ryhmä, niin ainakin yksi ryhmistä R_2 ja R_6 on jokin muu kuin alkyyli tai alkoksi-alkyyli,

ja niiden yhdisteiden, jotka sisältävät emäksisen typpiäto-
min, farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaisesti tuodaan myös esiin menetelmä valmistaa
kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävää happoadditiosuolaa, jossa menetelmässä

a) saatetaan reagoimaan kaavojen V, VII, X ja XIV mukaiset
yhdisteet

$R_4\text{CHO}$	V
$R_5\text{OOCCH}_2\text{COR}_6$	VII
$R_3\text{OOCCH}_2\text{COR}_2$	X
$R_1\text{NH}_2$	XIV

tai niiden osittaiskondensaatit,
joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin
edellä,

b) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää
ryhmän $-\text{S}(\text{O})_m-$, jossa m on 1 tai 2, hapettamalla selek-
tiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa
 m on 0 tai 1,

c) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen
tai molemmat ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CHF}_2$ tai $-\text{CH}_2\text{F}$,
saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa
toinen tai molemmat ryhmistä R_2 ja R_6 on vastaavasti
 $-\text{CHO}$ tai $-\text{CH}_2\text{L}$, jossa L on $-\text{OH}$ tai hyvä poistuva ryhmä,
reagoimaan fluorausaineen kanssa,

d) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CHO}-$
substituentti,

i) hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I

mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CH}(\text{OR}_{27})_2$ -substituentti, jossa R_{27} on alkyyli C1-6 tai molemmat R_{27} -ryhmät muodostavat yhdessä $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ketjun, tai

ii) hapettamalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CH}_2\text{OH}$ -substituentti,

e) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2\text{OH}$, hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2^7$ ja 7 on hyvä poistuva ryhmä,

f) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on ryhmä $-\text{CN}$, eliminoimalla ROH vastaavasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa on ryhmä $-\text{CH}=\text{NOR}$, jossa $-\text{OR}$ on hyvä poistuva ryhmä,

g) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on vety, tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{COOH}$ -ryhmä, lohkaisemalla pelkistävästi tai hydrolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on jokin muu kuin vety tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on karboksyylihappoesteriryhmä,

h) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on jokin muu kuin vety tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on karboksyylihappoesteriryhmä tai betaketoesteriryhmä, esteröimällä tai vaihtoesteröimällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on vety tai on jokin muu ryhmä R_3 tai R_5 kuin mitä halutaan lopputuotteen, tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{COOH}$ -ryhmä,

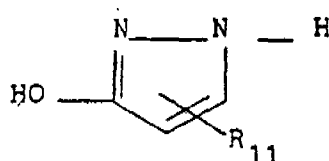
i) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on metyyli, pelkistämällä selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa

ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2\text{Y}$ ja Y on ryhmä, joka voidaan pelkistää vedyksi,

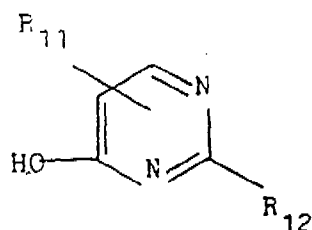
j) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{NH}_2$ -substituentti, poistamalla suojaryhmä vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojattu aminoryhmä,

k) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli substituoituna kaavan II tai III mukaisella ryhmällä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli substituoituna hyvällä poistuvalla ryhmällä, reagoimaan vastaavasti kaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen kanssa

XI



XII



tai sen

joissa R_{11} ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin edellä,

l) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli substituoituna ryhmällä $-\text{CH}(\text{R}_{36})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, jossa R_{36} on vety tai alkyyli, hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli

substituoituna 3-oksetanyylillä, joka vuorostaan on valinnaisesti substituoitu 3-asemassa alkyylillä,

m) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on alkyyli C1-6, C1-6 alkyloimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety,

n) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on kaavan IV mukainen ryhmä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on $-C(=NCN)$ Salkyyli C1-6, reagoimaan hydratsiinin kanssa,

o) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} ja R_{15} muodostavat yhdessä ketjun $-CR_{16}=N-CR_{17}=CR_{18}-$, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} ja R_{15} ovat kumpikin vetyjä, reagoimaan ammoniakin ja alkaanieldehydin ja alkaneenidionin kanssa, jossa molemmat happiatomit ovat viereisissä hiiliatomeissa,

p) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{19} on alkyylimino-karbonyyli tai 5-jäseninen rengas, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{19} on vety, reagoimaan alkyyli-isosyanaatin tai vastaavan 5-jäsenisen rengasyhdisteen kanssa, jossa on hyvä poistuva ryhmä,

q) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} tai R_{15} on ryhmä $-C(=NCN)$ Salkyyli C1-6, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on vety, reagoimaan di-alkyyli(C1-6)N-syanoiminoditiokarbonaatin kanssa,

r) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on substituoitu 2-amino-6-hydroksi-pyrimidin-4-yyliryhmällä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä

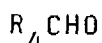
R_2 ja R_6 on substituoitu betaketoesteriryhmällä, reagoimaan guanidiinin kanssa, tai

s) muodostetaan kaavan I mukaisen yhdisteen optinen isomeeri erottamalla yhdisteen optisten isomeerien seos,

ja haluttaessa tai tarvittaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolakseen tai päinvastoin.

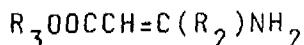
Menetelmän a) reaktiot (Hantzsch'in synteesi) voidaan suorittaa pitämällä reagensseja korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin 20 - 140°C:ssa sopivan liuottimen, esimerkiksi alemman alkanolin läsnäollessa tai ilman liuotinta. Menetelmän a) reaktio voi käsittää seuraavat:

i) kaavan V mukaisen yhdisteen

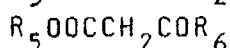


V

reaktio kaavojen VI ja VII mukaisten yhdisteiden kanssa



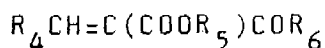
VI



VII

joissa kaavoissa R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

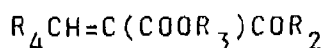
ii) kaavan VIII mukaisen yhdisteen



VIII

jossa R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, reaktio kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, tai

iii) kaavojen VII, IX ja XIV mukaisten yhdisteiden reaktio



IX

tai kaavojen VIII, X ja XIV mukaisten yhdisteiden reaktio tai

kaavojen V, VII, X ja XIV mukaisten yhdisteiden reaktio.

Menetelmässä a)iii) yhdiste (XIV) voi olla suolana, esimerkiksi ammoniumasetaattina. Menetelmässä a) voi muodostua

jonkin verran hydroksi-tetrahydropyridiini-välituotetta, ja halutun dihydropyridiinin saantoa voidaan nostaa dehydraamalla tämä välituote, esimerkiksi käyttämällä dehydrausainetta, kuten trifluorietikkahappoanhydridiä liuotuksessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi metyleenikloridissa.

Menetelmä b) voidaan suorittaa käyttämällä sopivaa hapetinta, esimerkiksi peretikkahappoa tai metaklooriperbentsoehappoa. Reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuotuksessa, esimerkiksi dikloorimetaanissa tai metanolin ja etikkahapon seoksessa.

Menetelmä c) suoritetaan parhaiten lämpötilassa noin -70 - $+100^{\circ}\text{C}$ ja liuotuksessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyssä ja parhaiten metyleenikloridissa. Fluorausaine on parhaiten dialkyyliaminorikkitrifluoridi, esimerkiksi dietyyliamino-rikkitrifluoridi, tai (2-kloori-1,1,2-trifluorietyyli)dietyyliamiini. Ryhmä L voi olla esimerkiksi $-\text{OSO}_2\text{Rx}$, jossa Rx on alkyyli C1-6, esimerkiksi metyyli, tai aryyli, esimerkiksi p-tolyyli.

Menetelmän d) hydrolyysi voidaan suorittaa käyttämällä vesipitoista happoa, esimerkiksi suolahappoa (esimerkiksi 0,5-2-molaarinen) veden kanssa sekoittuvassa orgaanisessa liuotuksessa, esimerkiksi asetonissa tai tetrahydrofuraanissa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin -10 - $+50^{\circ}\text{C}$. Menetelmän d) selektiivinen hapettaminen voidaan suorittaa käyttämällä sopivaa hapetinta, esimerkiksi pyridiniumkloorikromaattia.

Menetelmän e) hydrolyysi voidaan suorittaa veteen sekoittuvassa liuotuksessa, esimerkiksi dioksaanissa, lämpötilassa noin 25 - 100°C . Ryhmä Z voi olla halogeeniatomi, esimerkiksi fluori. Olemme yllättäen havainneet, että fluori on tässä reaktiossa hyvä poistuva ryhmä.

Menetelmän f) eliminointi voidaan suorittaa käyttämällä erilaisia dehydratointiaineita, jotka eivät vaikuta haitallisesti muihin molekyylin substituentteihin, esimerkiksi ylimäärää etikkahappoanhydridiä, tionyylikloridia eetterissä tai N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä pyridiinissä. Ryhmä -OR voi olla esimerkiksi 2,4-dinitrofenoksiryhmä. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa noin 0 - 150°C riippuen käytetystä reagenssista ja liuottimista. Oksiimi voidaan haluttaessa muodostaa in situ vastaavasta formyyliryhdisteestä käyttämällä sinänsä tunnettuja tavanomaisia menetelmiä.

Menetelmän g) pelkistävä lohkaiseminen voidaan suorittaa kemiallisesti, esimerkiksi käyttämällä sinkkiä ja muurahashappoa. Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi asetonitriilissä. Kun menetelmässä i) käytetään hydrolyysiä, hydrolyysi voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla tavanomaisilla tekniikoilla.

Menetelmän h) voi, kun kyseessä on esteröinti, suorittaa käyttämällä sopivaa alkoholia, parhaiten ylimäärä ja dehydratointiaineen, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, tai käyttämällä happohalogenidia, imidatsolia tai seka-anhydridiä (nämä yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla tavanomaisilla menetelmillä). Reaktio voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa käyttämällä vapaan hapon suolaa yhdisteen R_3L tai R_5L kanssa, joissa L on hyvä poistuva ryhmä, esimerkiksi halogeeni. Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi etyyliasetaatissa. Kun kyseessä on transesteröinti, menetelmä voidaan suorittaa käsittelemällä lähtöaineena käytetty esteri haluttua esteriosaa vastaavalla natriumalkoholaatilla.

Menetelmän i) selektiivinen pelkistäminen voidaan suorittaa katalyyttisesti, esimerkiksi käyttämällä jalometallikata-

lyyttiä.

Menetelmässä j) suojaryhmä voi olla esimerkiksi fenyylialkyyli C7-12, erityisesti bentsoyyli, halogeenialkanoyyli C2-6, erityisesti trifluoriasetyyli tai ftalimidi. Muitakin suojaryhmiä tunnetaan yleisesti, ja näihin kuuluvat suojaryhmät, joita on kuvattu teoksissa: Protective Groups in Organic Chemistry, toim. J W F McOmie, Plenum Press (1973), ja Protective Groups in Organic Synthesis, T W Greene, Wiley-Interscience (1981). Suojaryhmien poistaminen riippuu suojaryhmän laadusta; yleensä voidaan kuitenkin käyttää tavanomaisia tekniikoita, mukaanlukien hapanta tai emäksistä lohkaisemista tai hydrogenolyysiä.

Menetelmässä k) hyvä poistuva ryhmä voi olla esimerkiksi p-tolueenisulfonaattiryhmä, ja reaktio voidaan suorittaa emäksen läsnäollessa tai käyttämällä kaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen suolaa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa.

Menetelmän l) selektiivinen hydrolyysi voidaan suorittaa happamissa olosuhteissa, esimerkiksi vesipitoisen suolahapon läsnäollessa, ja liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi etyyliasetaatissa. Reaktio voidaan suorittaa noin 0 - 40°C:ssa.

Menetelmän m) reaktio voidaan suorittaa käyttämällä sopivaa alkylointiaainetta, esimerkiksi alkyylihalogenidia, parhaiten alkyylijodidia, lämpötilassa noin 20 - 100°C sopivan liuottimen, esimerkiksi dimetyyliformamidin tai dimetyylisulfoksidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan parhaiten emäksen, esimerkiksi kaliumhydroksidin tai natriumhydridin läsnäollessa.

Menetelmän n) reaktio voidaan suorittaa korotetussa lämpö-

tilassa, esimerkiksi refluksaamalla, liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi alkanolissa, kuten etanolissa.

Menetelmässä o) on suositeltavaa käyttää symmetristä alkaanidionia. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi metanolissa, lämpötilassa noin $-10 - +20^{\circ}\text{C}$.

Menetelmän p) reaktio voidaan suorittaa liuottimen, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi kloroformin läsnäollessa, tai ilman liuotinta, lämpötilassa noin $0 - 120^{\circ}\text{C}$. Hyvä poistuva ryhmä voi olla halogeeniatomi, esimerkiksi bromi.

Menetelmä q) voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi alkanolissa, kuten isopropanolissa, lämpötilassa noin $0 - 40^{\circ}\text{C}$.

Menetelmän r) reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka on inertti reaktion olosuhteissa, esimerkiksi metanolissa ja ei-nukleofiilisen emäksen läsnäollessa.

Menetelmän s) erottaminen voidaan suorittaa muuntamalla seos, kun R_3 tai R_5 on H, suolaksi optisesti aktiivisen emäksen kanssa tai esteriksi optisesti aktiivisen alkoholin kanssa (esim. $\text{CCl}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CHOH}$ tai $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)\text{CHCH}_2\text{OH}$, tai, kun R_3 tai R_5 on aminoalkyyli, suolaksi optisesti aktiivisen hapon kanssa ja erottamalla tuote selektiivisesti kiteyttämällä tai parhaiten suuren suorituskyvyn nestekromatografialla (HPLC). Erotettu tuote voidaan sen jälkeen muuntaa halutuksi optisesti aktiiviseksi hapoksi tai esteriksi, esimerkiksi menetelmällä g) tai h).

Edellä olevien menetelmien lähtöaineet ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä käyttämällä

yhtä tai useampaa sinänsä tunnettua menetelmävaihetta.

Eräät kaavan V mukaisista yhdisteistä ovat uusia, ja keksintö tuo siten esiin ne kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on fenyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 substituenttia, jolloin R_4 on substituoitu seuraavilla: CF_3 , XR_{22} , nitro, halogeeni, CN, alkyylili-6, formyylili, dioksalanyyli, $-N(R_{23})COR_{24}$, $-CONR_{25}R_{26}$ tai amino, joka on substituoitu fenyylisulfonyylillä tai trifluoriasetyylillä, ja ryhmässä R_4 on fluori- tai CF_3 -substituentti sen atomin viereisessä atomissa, jonka kautta R_4 liittyy -CHO-ryhmään edellyttäen, että R_4 ei ole 2,3-dikloori-6-fluorifenyylili, 3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyylili tai 2,3,5,6-tetrafluorifenyylili.

Niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin, joissa on emäksisiä ryhmiä, kuuluvat suolat orgaanisten tai epäorgaanisten toksittomien anionien kanssa, esimerkiksi hydrokloridi- ja maleaattisuolat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat hyödyllisiä, koska niillä on eläimillä farmakologisia ominaisuuksia. Tarkemmin sanoen ne salpaavat kalsiumin pääsyn verisuoniston ja sydämen lihakseen aiheuttaen verenpainetta, inotropian ja sydämen lyöntinopeuden laskua.

Yhdisteiden käyttöindikaatioita ovat siten tenovaskulaarisen, pahanlaatuisen tai hypertension (mukaanlukien hypertensiiviset hätätilat), pulmonaarisen hypertension, vasospastisen anginan, kroonisen pysyvän anginan ja kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden hoito. Muita hoitoindikaatioita ovat munuaisen toimintavajavuus, sydämen arrytmiat, hypertrofinen kardiomyopatia, serebrovaskulaariset taudit (mukaanlukien aivoverenvuoto, iskemia ja vasospasmi,

migreeni, korkeanpaikantauti ja kuulon heikkeneminen), perifeeriset verisuoniston taudit (mukaanlukien Raynaud'in oireyhtymä, katkokäynti ja sormien ja varpaiden haavaumat); käyttö kardioplegisena aineena kirurgian aikana, esimerkiksi sydämen ohitusleikkauksessa, ja hoidettaessa sydänlihaksen infarktia ja iskemiaa ja näitä vastaan suojautuessa.

Edellä mainituissa käytöissä annostus on yleensä välillä 0,1 - 10 mg/painokilo/päivä. Ihmisellä indikoitu kokonais-päiväannos on noin 5 - 500 mg, parhaiten 5 - 200 mg ja kaikkein parhaiten 5 - 100 mg, joka voidaan antaa parhaiten kerran päivässä tai jaettuina noin 1 - 200 mg, parhaiten 2 - 25 mg annoksina, esimerkiksi 2 - 4 kertaa päivässä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös hyödyllisiä välituotteita valmistettaessa muita farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on edullisia ominaisuuksia verrattuna tunnettuihin, rakenteeltaan samankaltaisiin yhdisteisiin.

Yhdisteet voidaan antaa inhaloimalla suun tai nenän kautta keuhkoihin, poskionteloon, ruokatorven kautta, rektaalisesti, paikallisesti iholle, silmään tai muuhun käytettävissä olevaan ihon pintaan; ruiskeena, esimerkiksi intravenöösisti, intramuskulaarisesti, intraperitoneaalisesti tai kirurgisena siirrosteena.

R_1 on suositellusti metyyli tai parhaiten vety.

R_2 voi olla CN, CHO tai alkyyli C1-6 valinnaisesti substi-tuoituna halogeenilla, esimerkiksi fluorilla, tai hydroksilla.

R_2 on suositellusti metyyli tai parhaiten monofluorimetyyli.

Suositteltavaa on, että ainakin yksi ryhmistä R_3 ja R_5 (ja

parhaiten R_3) on alkyyli C1-6, esimerkiksi metyyli, etyyli, 1-metyylietyyli tai 2-metyylipropyli.

Kun R_3 tai R_5 on valinnaisesti substituoitu alkyyli, alkyyli on parhaiten C1-6, joka voi olla suora tai haarautunut.

Kun R_3 tai R_5 on tai sisältää 4-, 5- tai 6-jäsenisen happi-, typpi- tai $-S(O)_n$ -pitoisen heterosyklisen renkaan, tämä rengas on parhaiten 3-tietanyyli-, 3-tietanyyli-S,S-dioksidi-, 3-tietanyyli-S-okside-, 3-oksetanyyli-, 4-tetrahydropyranyyli- tai 3-atsetidinyylirenga, jotka renkaat on valinnaisesti substituoitu, esimerkiksi 3-asemassa, alkyyli C1-6:lla, esimerkiksi metyyllillä.

Kun R_3 tai R_5 on tai sisältää sykloalkyyli- tai sykloalkeenyyli-ryhmän, tämä ryhmä sisältää parhaiten 3, 4 tai 5 hiili-atomia ja on valinnaisesti substituoitu alkyyli C1-6:lla, esimerkiksi metyyllillä. Kun sykloalkyyli-ryhmä on alkyyliryhmässä, alkyyliryhmä on parhaiten metyyli. Erityisesti tuodaan esiin kaksi sykloalkyyli-ryhmää alkyyliryhmässä (esimerkiksi metyyli-ryhmässä). Kun sykloalkyyli on fuusioitunut fenyyli-ryhmään, se voi olla 2,3-dihydro-2-idenyyli, ja kun se on sillastunut, se voi olla oktahydro-endo-2-pentalenyyli.

Kun R_3 tai R_5 sisältää kaavan II tai III mukaisen ryhmän, R_{11} ja R_{12} ovat suositellusti metyyli tai fenyyli. Edelleen on suositeltavaa, että kaavan II tai III mukainen ryhmä on heksametyleeniryhmässä.

Kun R_3 tai R_5 on halogeenilla substituoitu alkyyli, halogeeni voi olla kloori tai parhaiten fluori.

Kun R_3 tai R_5 on alkyliaminolla substituoitu alkyyli, alkyliaminoryhmä on parhaiten alkyyli-(fenyylialkyyli)aminoryhmä, esimerkiksi metyyli-(fenyylimetyyli)aminoryhmä.

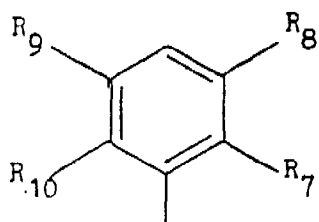
R_6 voi olla alkyyli C1-6, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, esimerkiksi 2-amino-6-hydroksi-pyrimidin-4-yyli-ryhmä tai ryhmä $-NR_{14}R_{15}$.

R_{16} , R_{17} ja R_{18} ovat kukin parhaiten metyyli.

R_{19} on parhaiten vety, p-halogeeni-, esimerkiksi p-klooribentsyyli, $-CONHCH_3$ tai 2-tiatsolyli.

R_6 on parhaiten metyyli, monofluorimetyyli, (2-amino-etoksi)metyyli tai 4-aminobutyli.

Ryhmällä R_4 on parhaiten kaava XIII



XIII

jossa R_7 on trifluorimetyyli, fenyyli- tio, fluori, fenyyli-sulfonyyli, nitro tai kloori,

R_8 on nitrili, kloori, fluori, fenyyli- tio, metyyli- tio, fenyyli- sulfonyyli- amino, trifluori- asetyyli, trifluorimetyyli, metoksi, propyyli- tio, nitro tai amino,

R_9 on vety, fluori- tai kloori, ja

R_{10} on vety, fluori, metoksi tai kloori.

Erityisen suositeltavaa on, että molemmat ryhmistä R_7 ja R_{10} ja erityisen suositeltavaa on, että kaikki ryhmistä R_7 , R_8 ja R_{10} tarkoittavat jotain muuta kuin vetyä. Erityisen hyvänä pidetään yhdisteitä, joissa R_7 on trifluorimetyyli, R_8 on kloori tai nitrili, R_9 on vety ja R_{10} on fluori.

Kun R_4 on heterosyklinen ryhmä, tämä ryhmä on parhaiten aromaattinen. Edelleen on suositeltavaa, että heteroatomi sijaitsee sen atomin vieressä, jonka kautta R_4 yhtyy muuhun molekyyliin.

Erityisen hyvänä pidettyjä yhdisteryhmiä ovat ne, joissa R_1 on vety, R_2 on $-\text{CH}_2\text{F}$ tai CH_3 , R_3 on metyyli, R_5 on 3-tietanyyli, 1-metyylietyyli, syklobutyli, 3-tietanyyli-S,S-dioksidi, 6-(5-fenyyli-3-pyratsolylioksi)heksyyli, syklopropyylimetyyli, 6-((6-metyyli-2-fenyyli-4-pyrimidinyyli)oksi)heksyyli tai etyyli, R_6 on metyyli tai (2-aminoeteoksi)metyyli ja R_4 on 3-nitro-2-tienyyli tai kaavan XIII mukainen ryhmä, jossa R_7 on CF_3 , R_8 on Cl tai CN, R_9 on vety ja R_{10} on F.

Keksinnölle spesifinen ja tunnusomainen piirre on substituutiokuvio ryhmän R_4 ympärillä.

Keksinnön mukaisesti tuodaan myös esiin farmaseuttinen seos, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen, laimentimen tai kantajan kanssa.

Keksintöä havainnollistetaan ei-rajoittavalla tavalla seuraavilla esimerkeillä, joissa lämpötilat ovat Celsius-asteita.

Esimerkki 1

3-metyyli 5-(3-tietanyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti

4-fluori-3-formyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriiliä (1,6 g, 7,4 millimoolia), metyyli 4-fluori-3-oktosbutanoaattia (1,0 g, 7,4 millimooli) ja 3-tietanyyli 3-amino-2-butenoaattia

(1,37 g, 7,4 millimoolia) kuumennettiin 45⁰:ssa kuivassa t-butanolissa (40⁰) typen alla 2 päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (40 ml) ja käsiteltiin trifluorietikkahappoanhydridillä (0,3 ml). 10 minuutin kuluttua liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla etyyliasetaatte/petrolieetterillä (60-80⁰). Kiteyttämällä 2-propanoli/dikloorimetaani/petrolieetteristä (60-80⁰) saatiin otsikkoyhdiste (0,9 g) keltaisina kiteinä, sp. 203-4⁰.

Esimerkki 2

Metyyli 1-metyylietyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

1-metyylietyyli 3-amino-2-butenoaatin (3 g, 21 millimoolia), metyyli 3-oksobutanoaatin (2,26 ml, 21 millimoolia) ja 3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)bentsaldehydin (4,7 g, 21 millimoolia) liuosta kuivassa t-butanolissa (40 ml) kuumennettiin 36 tuntia 60⁰:ssa. Jäähdytetty liuos väkevöitiin tyhjössä ja kromatografoitiin silikalla eluoimalla 2-prosenttisellä etyyliasetaatilla dikloorimetaanissa.

Jatkopuhdistus korkeapainenestekromatografialla silikalla, kun eluoitiin petrolieetterin, dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seoksella (5:5:1), ja kiteyttäminen uudelleen petrolieetteri (60-80⁰)/asetonista tuotti otsikkoyhdisteen (0,8 g), sp. 154-6⁰.

Esimerkki 3

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-4-(3-nitro-2-tienyyli)-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

3-nitro-2-tiofeenikarboksaldehydin (0,735 g, 5 millimoolia), metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaatin (0,67 g, 5 millimoolia) ja 1-metyylietyyli 3-amino-2-butenoaatin (0,715 g, 5 millimoolia) seosta kuumennettiin 4 tuntia 95⁰:ssa. Reaktioseos kromatografoitiin silikalla eluoimalla eetteri/petrolieetterillä (60-80⁰), tuote kiteytettiin petrolieetteristä (60-80⁰) ja kiteytettiin uudelleen 2-propanolista (0,15 g), sp. 123-4⁰.

Esimerkki 4

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

4-fluori-3-formyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriiliä (1,57 g, 7,23 millimoolia), 1-metyylietyyli 3-amino-2-butenoaattia (1,03 g, 7,23 millimoolia) ja metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (0,9 g, 7,23 millimoolia) liuotettiin t-butanoliin (50 ml) ja kuumennettiin 45⁰:ssa typen alla 7 päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetaatti/petrolieetteri (60-80⁰) seoksilla. Otsikkoyhdiste (0,74 g) saatiin kiteyttämällä uudelleen 2-propanolista, sp. 154-5⁰.

Esimerkki 5

5-syklobutyli 3-metyyli-4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

t-butanoliin (25 ml) liuotettua 4-fluori-3-formyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriiliä (1,1 g, 5,1 millimoolia), syklobutyli 3-amino-2-butenoaattia (0,79 g, 5,1 millimoolia) ja metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (0,67 g, 5,1 millimoolia) kuumennettiin 45⁰:ssa typen alla 3

päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin tolueneeniin (10 ml). Trifluorietikkahappoanhydridiä (0,3 ml) lisättiin samalla sekoittaen ja 5 minuutin kuluttua metanolia (10 ml). Liuotin haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 2-propanoli/dikloorimetaanista. Puhdistamalla edelleen kromatograafisesti silikalla, jolloin eluoitiin etyyliasetaatti/petrolieetterin (66-80^o) seoksilla, ja sen jälkeen kiteytettiin 2-propanoli/petrolieetteristä (60-80^o), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,56 g), sp. 188-9^o.

Esimerkki 6

3-metyyli 5-(3-tietanyyli-S,S-dioksidi) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

3-tietanyyli-S,S-dioksidi 3-oksobutanoaattia (1,5 g, 7,3 millimoolia) ja ammoniumasetaattia (0,56 g, 7,3 millimoolia) kuumennettiin t-butanolissa (25 ml) 1 tunti 55^o:ssa. Tähän liuokseen lisättiin 3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)bentsaldehydiä (1,65 g, 7,3 millimoolia) ja metyyli 4-fluori-3-oktobutanoaattia (0,98 g, 7,3 millimoolia) ja reaktioseosta kuumentettiin 4 päivää 55^o:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetaatti/petrolieetterillä (60-80^o). Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteristä (60-80^o) saatiin otsikkoyhdiste (0,65 g) etyyliasetaattikompleksina (1:1), sp. 110-112^oC.

Esimerkki 7

3-metyyli 5-(6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli-4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli) 3-oksobutanoaattia (1,31 g, 3,8 millimoolia), ammoniumasetaattia (0,29 g, 3,8 millimoolia) ja t-butanolia (40 ml) kuumentettiin 6 tuntia 50^o:ssa. Lisättiin 4-fluori-3-formyyli-2-(trifluorimetyyli)bentsonitriiliä (0,8 g, 3,7 millimoolia) ja metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (0,55 g, 4,1 millimoolia) t-butanolissa (35 ml) ja kuumentamista jatkettiin 2 päivää 50^o:ssa. Liuotin haihdutettiin ja dikloorimetaaniin (50 ml) liuotettu jäännös käsiteltiin huoneen lämpötilassa trifluorietikkahappoanhydridillä (0,4 ml). 15 minuutin kuluttua lisättiin metanolia (5 ml) ja sen jälkeen liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla kromatograafisesti (x2), jolloin eluoitiin etyyliasettaatti/petrolieetterillä (60-80^o) ja etyyliasettaatti/dikloorimetaanilla, ja sen jälkeen kiteyttämällä heksaanista saatiin otsikkoyhdiste (0,2 g), sp. 126-30^o.

Esimerkkien 8 - 22 yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkkien 1 ja 5 menetelmää.

Esimerkit 8 - 22

8. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-fenyyli-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 93-5^o (2-propanoli).

9. 5-syklobutyyli 3-metyyli 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 147-9^o (sykloheksaani).

10. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(2,5-difluori-3-(fenyyli-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 149-51^o (sykloheksaani).

11. 5-syklopentyyli 3-metyyli 4-(3-syano-5-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 154-6⁰
(2-propanoli/petrolieetteri (60-80⁰)).

12. 5-(2-syanoetyyli) 3-metyyli 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 165-6⁰
(dikloorimetaani/2-propanoli/sykloheksaani).

13. 3-metyyli 5-(2-metyylipropyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 151-2⁰
(sykloheksaani).

14. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(6-fluori-3-(metyylitio)-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 111-12,5⁰ (sykloheksaani).

15. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(6-fluori-3-((fenyylisulfonyyli)amino)-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 132-4⁰ (2-propanoli/asetoni/petrolieetteri (60-80⁰)).

16. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(6-fluori-3-//2,2,2-trifluoriasetyyli)amino)-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 197-8⁰ (2-propanoli).

17. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(6-fluori-2,3-bis-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 112-3⁰
(petrolieetteri (60-870⁰)).

18. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(6-fluori-3-metoksi-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 159-60° (petrolieetteri (60-80°)).

19. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli-4-(6-fluori-3-(propyyli)-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 124-6° (heksaani).

20. 5-syklobutyyli 3-metyyli 4-(2,6-difluori-3-nitrofenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 142-3° (dikloorimetaani/2-propanoli/petrolieetteri (60-80°)).

21. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli 4-(3-syano-2,6-difluori-fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 144-6° (2-propanoli/petrolieetteri (60-80°)).

22. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-metoksi-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 150-1° (2-propanoli/petrolieetteri (60-80°)).

Esimerkkien 23 - 35 yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkkien 2 ja 4 menetelmää.

23. Dimetyyli 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3,5,6-tetrafluorifenyyli)-2,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 178-9° (2-propanoli).

24. Dimetyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 243° (asetoni/petrolieetteri (60-80°)).

25. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-4-(2,4,5-trikloori-3-tienyyli)-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 102-4⁰ (petrolieetteri 60-80⁰)).
26. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-(fenyylisulfonyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 192-3⁰ (t-butanoli).
27. Di(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 70⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).
28. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-4-(1-metyyli-3-pyrryyli)-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 63-5⁰ (2-propanoli/heksaani).
29. 3-metyyli 5-(3-tietanyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 148-9⁰ (sykloheksaani).
30. 3-metyyli 5-((3-metyyli-3-tietanyyli)metyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 176-7⁰ (etyyliasettaatti/heksaani).
31. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 3-(4-(1,3-dioksolan-2-yyli)-2-tienyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 114-6⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).
32. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(2,6-difluori-3-nitrofenyyli)-2-fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti, sp. 134-6⁰ (petrolieetteri (60-80)).

33. 3-metyyli-5-(1-metyylietyyli) 3-(3-kloori-6-fluori-2-nitrofenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 123-5⁰ (asetoni/petrolieetteri (60-80)).

34. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,5-dikloori-2-fluori-6-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 174-5⁰ (t-butanoli).

35. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-dikloori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti M⁺, 483/5/7; NMR (CDCl₃) delta 3,6 (S,3H) ja 2,4 (S,3H).

Esimerkkin 36 - 45 yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkin 3 menetelmää.

36. Dietyyli 4-(2,3-dikloori-6-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti: sp. 144-6⁰ pehmenee 139⁰:ssa (petrolieetteri (60-80⁰)).

37. Dietyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 135-7⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).

38. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(4,5-dikloori-3-tienyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 121-2⁰ (2-propanoli).

39. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-4-(3-metyyli-2-tienyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 96-8⁰ (2-propanoli).

40. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 125-6⁰

(heksaani).

41. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(6-fluori-3-nitro-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-2,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 184-5⁰ (2-propanoli/heksaani).

42. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(2,5-difluori-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 143-5⁰ (heksaani).

43. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(2-kloori-6-fluori-3-nitrofenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti: sp. 159-61⁰ (asetoni/petrolieetteri (60-80⁰)).

44. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-4-(2,3,6-trifluorifenyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 111-3⁰ (petrolieetteri (60-80)).

45. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(2,5-dikloori-3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti: sp. 158-9⁰ (petrolieetteri (60-80)).

Esimerkkien 46 - 50 yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkin 6 menetelmää.

46. 3-metyyli 5-(3-metyyli-3-oksetanyyli)metyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 170-1⁰ (2-propanoli).

47. 5-(disyklopropyylimetyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 121-2,5⁰ (petrolieetteri (40-60⁰)).

48. 3-metyyli 5-((3-metyyli-3-oksetanyyli)metyyli) 4-(3-syano-6-fluori-(2-trimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti, sp. 198-200° (2-propanoli/petrolieetteri (60-80°)).

49. 3-metyyli 5-(3-oksetanyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti, sp. 209-10° (2-propanoli/asetoni/dikloorimetaani).

50. (E) 5-(4-syklopropyyli-3-butenyyli) 3-metyyli-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti, sp. 110-2° (petrolieetteri (40-60°)).

Esimerkin 51 mukainen yhdiste valmistettiin käyttämällä esimerkin 7 menetelmää.

51. 3-metyyli 5-(3-oksetanyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti, sp. 163-4° (petrolieetteri (60-80°)).

Esimerkki 52

Etyylimetyyli 4-(2,3-dikloori-6-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

2,3-dikloori-6-fluoribentsaldehydin (1,93 g, 10 millimoolia), etyyli 3-oksobutanoaatin (1,27 ml, 10 millimoolia), piperidiinin (0,01 ml) ja heksaanihapon (0,03 ml) seosta kuumennettiin refluksoiden bentseenissä (150 ml) Dean'in ja Stark'in laitteessa. 2 ja 4 tunnin kuluttua lisättiin piperidiiniä (0,01 ml) ja heksaanihappoa (0,03 ml) ja reaktiota jatkettiin vielä 30 minuuttia. Jäähdytetty liuos pestiin suolaliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja liuotin poistettiin

tyhjössä, jolloin jäljelle jäi keltaisena öljynä etyyli 2-((2,3-dikloori-6-fluorifenyyli)metyleen)-3-oksobutanoaattia (3,1 g). Tämä öljy liuotettiin t-butanoliin (12 ml) ja lisättiin metyyli 3-amino-2-butenoaattia (1,15 g, 10 millimoolia). Seosta pidettiin 6 päivää huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin poistettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetaatilla/petrolieetterillä (60-80°). Kiteyttämällä uudelleen 2-propanolista saatiin otsikkoyhdiste (1,0 g), sp. 167-8°.

Esimerkki 53

3-metyyli 5-(3-tietanyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Fosforipentakloridia (2,1 g, 0,011 millimoolia) lisättiin sekoittaen 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksyylihappoon (4,25 g, 0,01 millimoolia) metyleenikloridissa (250 ml). 4 tunnin kuluttua lisättiin 3-tietanolia (1,8 g, 0,02 millimoolia) ja reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia. Vesipitoista natriumkarbonaattia lisättiin sekoittaen; 2 tunnin kuluttua orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin haihdutettiin ja jäännös hierrettiin petrolieetterin (60-80°) kanssa ja saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä (60-80°), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,21 g), sp. 137-9°.

Esimerkki 54

3-metyyli 5-(3-tietanyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti

Fosforipentakloridia (0,5 g, 2,4 millimoolia) lisättiin

sekoittaen 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksyylihappoon (1 g, 2,4 millimoolia) metyleenikloridissa (80 ml). Sekoitettiin 3 tuntia, minkä jälkeen lisättiin 3-tietanolia (0,432 g) ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia. Lisättiin vesipitoista natriumkarbonaattia sekoittaen; tunnin kuluttua orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MnSO_4). Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatograafisesti silikalla eluoimalla etyyliasetaatti/petrolieetteri ($60-80^\circ$) seoksilla. Kiteyttämällä asetoni/petrolieetteristä ($60-80^\circ$) saatiin otsikkoyhdiste (0,27 g), sp. $207-8^\circ$.

Esimerkki 55

5-(syklopropyylimetyyli)-3-metyyli-4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Fosforipentakloridia (0,5 g, 2,4 millimoolia) lisättiin sekoittaen 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksyylihappoon (1,0 g, 2,4 millimoolia) kuivassa dikloorimetaanissa (30 ml). Sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen lisättiin syklopropyylimetanolia (0,25 g, 3,6 millimoolia) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin vesipitoiseen natriumkarbonaattiin ja 10 minuutin sekoittamisen jälkeen orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin (MnSO_4). Liuotin haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 2-propanoli/metyleenikloridista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,58 g), sp. $184-5^\circ$.

Esimerkkien 56 - 60 yhdisteet valmistettiin käyttämällä sopivia lähtöaineita ja esimerkeissä 53-55 kuvattua menetelmää.

56. 5-syklobutyyylimetyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 169-70⁰ (2-propanoli/sykloheksaani).

57. 5-(syklopropyyylimetyyli) 3-metyyli-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 160-1⁰ (2-propanoli/sykloheksaani).

58. 5-(syklopropyyylimetyyli) 3-metyyli 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 140-1⁰ (sykloheksaani).

59. 3-metyyli 5-((1-metyylisyklopropyyli)metyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 157-8⁰ (2-propanoli/dikloorimetaani/petrolieetteri (60-80⁰)).

60. 3-metyyli 5-(2-(metyyli(fennyylimetyyli)amino)etyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)(fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 110-1⁰ (2-propanoli/heksaani).

Esimerkki 61

3-metyyli 5-(6-(5-fennyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-metyyli 5-(6-(5-fennyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti (1,05 g, 1,57 millimoolia) hydrattiin 1 atm. paineessa huoneen lämpötilassa 5% Pd/C-katalyytillä (0,5 g) etanolissa (35 ml). Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuotin

haihdutettiin. Puhdistamalla kromatograafisesti silikalla, jolloin eluoitiin etyyliasetaatti/heksaaniseoksilla, ja sen jälkeen kiteyttämällä etyyliasetaatti/sykloheksaanista saatiin otsikkoyhdiste (0,47 g), sp. 194-5⁰.

Esimerkkien 62 - 68 yhdisteet valmistettiin käyttämällä sopivia lähtöaineita ja esimerkissä 61 kuvattua menetelmää.

62. 3-metyyli 5-(6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti, sp. 175-7⁰ (etyyliasetaatti/sykloheksaani/heksaani).

63. 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti, sp. 188-9 (petrolieetteri (60-80⁰)).

64. 5-syklobutyli 3-metyyli 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti, sp. 181-3⁰ (2-propanoli/petrolieetteri (60-80⁰)).

65. 5-syklobutyli 3-metyyli 4-(3-syano-6-fluori-2-trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 204-5⁰ (2-propanoli/petrolieetteri (60-80⁰)).

66. 3-metyyli 5-(6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 154-6⁰ (etyyliasetaatti/sykloheksaani).

67. 3-metyyli 5-(2-(metyyli(fenyylimetyyli)amino)etyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 60-2⁰ (2-propanoli/heksaani).

68. 3-metyyli 5-(6-(5-metyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-
4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-1,4-
dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp.
 158-60° (etyyliasetatti/sykloheksaani/heksaani).

Esimerkki 69

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-
(trifluorimetyyli)fennyli)-1,4-dihydro-2-hydroksimetyyli)-
6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (2,0 g) dioksaanissa (140 ml) ja vesipitoisessa pH7-puskurissa (dinatriumvetyfosfaatin (23,3 n) ja sitruunahapon (3,46 g) liuos (70 ml) vedessä (1000 ml) kuumennettiin refluksoiden 36 tuntia. Jäähdytetty liuos kaadettiin etyyliasetatti/veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin. Hiertämällä dikloorimetaanin kanssa 0°:ssa ja suodattamalla saatiin 1-metyylietyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-1,4,5,7-tetrahydro-2-metyyli-5-oksofuro/3,4-b/pyridiini-3-karboksylaattia (0,55 g), sp. yli 250°. Dikloorimetaanisuodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen asetoni/petroli-eetteristä (60-80°), jolloin saatiin otsikkoalkoholi (1,2 g), sp. 127-9°.

Esimerkki 70

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(tri-
fluorimetyyli)fennyli)-2-formyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-
3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fennyli)-1,4-dihydro-2-(hydroksimetyyli)-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (1,2 g, 2,6 mil-

limoolia) dikloorimetaanissa (20 ml) lisättiin pyridinium-kloorikromaattiin (0,84 g, 3,9 millimoolia) dikloorimetaanissa (80 ml). Seosta sekoitettiin 1,75 tuntia ja sen jälkeen lisättiin eetteriä (100 ml). Kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos ajettiin aktivoituneen magnesiumsilikaattipylvään läpi pesten hyvin eetterillä. Dikloorimetaani/eetteri haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluomalla etyyliasetaatti/petrolieetteri (60-80°) seoksilla. Otsikkoyhdiste (0,16 g) saatiin kiteyttämisen jälkeen. Sp. 118-9° (petrolieetteri (60-80°)).

Esimerkki 71

3-metyyli 5-(3-tietanyyli-5,5-dioksidi) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti

3-klooriperbentsoehappoa (0,39 g, 2,3 millimoolia) lisättiin 3-metyyli 5-tietanyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)metyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattiin (0,25 g, 0,5 millimoolia) dikloorimetaanissa (25 ml). Sekoitettiin 16 tuntia, minkä jälkeen lisättiin natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. 15 minuutin kuluttua orgaaninen kerros erotettiin, pestiin natriummetabisulfiittiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin. Kromatografoitiin silikalla eluomalla etyyliasetaatti/petrolieetteri (kp. 60-80°) seoksilla ja kiteytettiin asetoni/petrolieetteristä (kp. 60-80°), jolloin saatiin otsikkosulfoni (0,03 g), sp. 174,5-176°.

Esimerkki 72

3-metyyli 5-(cis-3-tietanyyli-5-oksidi) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti ja 3-metyyli 5-(trans-3-tietanyyli-5-oksidi) 4-(3-kloori-6-fluori-2-

(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-klooriperbentsoehappoa (0,34 g, 2 millimoolia) lisättiin sekoittaen 0^o:ssa 3-metyyli 5-tietanyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (0,6 n, 1,2 millimoolia) liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml). Reaktiota seurattiin ohutlevykromatografian avulla. Kun tietanyyliesteri-lähtöainetta ei ollut enää jäljellä, lisättiin kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia. 30 minuutin kuluttua orgaaninen kerros erotettiin, pestiin natriumbisulfiittiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin (Mg^{CO}₄) ja liuotin haihdutettiin. Isomeerit erotettiin käyttämällä HPLC-kromatografiaa ja eluimalla tetrahydrofuraani/heksaani-seoksilla. Ensimmäiseksi eluoitunut isomeeri kiteytettiin uudelleen asetonipetrolieetteristä (60-80^o). Se kiteytyi 0,5 asetonimillimoolin kanssa (0,104 n), sp. 179-81^o, ja stereokemiaksi määritettiin "cis". Toinen isomeeri kiteytettiin uudelleen asetonipetrolieetteristä (60-80^o). Se kiteytyi 0,5 asetonimillimoolin kanssa (0,24 n), sp. 168-70^o ja sen stereokemiaksi määritettiin "trans".

Esimerkki 73

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-syano-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-formyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,46 n, 1 millimooli), hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,08 g, 1,15 millimoolia) ja natriumasetaattia (0,16 g) etikkahapossa (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Liuos kaadettiin vesi/dikloorimetaanin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin

(Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Hiertämällä petrolieetterin ($60-80^\circ$) kanssa saatiin 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1,4-dihydro-2-(hydroksi-iminometyyli)-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaattia (0,31 g), sp. $155-9^\circ$.

Tätä oksiimia (0,3 g, 0,65 millimoolia) ja N-(trifluori-asetyyli)-imidatsolia (0,11 g, 0,67 millimoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) kuumennettiin refluksoiden 1,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös hierrettiin etterin kanssa. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen etyyliastaatti/petrolieetteristä ($60-80^\circ$) saatiin otsikko-vhdiste (0,095 g), sp. $212-4^\circ$.

Esimerkki 74

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-syano-2-tienyyli)-
2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-
karboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 73 menetelmällä käyttämällä esimerkin 81 tuotetta. Sp. $145-6^\circ$ (asetoni/petrolieetteri ($60-80^\circ$)).

Esimerkki 75

3-metyyli 5-(6-(5-fenyli-3-pyratsolylioksi)heksyyli)-
4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-
(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-
karboksylaatti

2,4-dihydro-5-fenyli-3H-pyratsol-3-onia (0,4 g, 2,5 millimoolia) lisättiin natriumhydridin (0,12 g, 50%, 2,5 millimoolia) sekoitettuun liuokseen dimetyylisulfoksidissa (8 ml). 45 minuutin kuluttua lisättiin 3-metyyli 5-(6-(((4-metyylifenyli)sulfonyli)oksi)heksyyli) 4-(3-kloori-

6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (1,7 g, 2,5 millimoolia) dimetyylisulfoksidissa (5 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin 7 tuntia. Reaktioseos kaadettiin laimeaan suolahappoon ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla kromatograafisesti silikalla ja eluoimalla tetrahydrofuraani/heksaaniseoksilla ja sen jälkeen kiteyttämällä 2-propanoli/heksaanilla saatiin otsikkoyhdiste (0,98 g), sp. 141-2°

Esimerkki 76

3-metyyli 5-(6-((6-metyyli-2-fenyyli-4-pyrimidinyyli)oksi)-heksyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti-hydrokloridi-hemieteraatti

Natriumhydridiä (0,13 g, 50%, 2,5 millimoolia) lisättiin 6-metyyli-2-fenyyli-4-pyrimidinolin (0,47 g, 2,5 millimoolia) sekoitettuun liuokseen dimetyylisulfoksidissa (9 ml). Tunnin kuluttua lisättiin 3-metyyli 5-(6-((4-metyylifenyyli)sulfonyyli)oksi)heksyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (1,7 g, 2,5 millimoolia) dimetyylisulfoksidissa (2 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin 16 tuntia. Lisättiin vettä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä (x2) ja suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetaatti/petrolieetterillä (60-80°), jolloin saatiin otsikkoyhdisteen vapaa emäs (0,6 g). Hydrokloridisuola muodostettiin 2-propanoli/etyyliasetaatissa ja liuotin haihdutettiin. Hiertämällä jäännös etterin kanssa saatiin otsikkoyhdiste (0,52 g), sp. 113-5°.

Esimerkki 77

3-metyyli 5-(6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-
4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluori-
metyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

2,4-dihydro-5-fenyyli-3H-pyratsol-3-onia (0,723 g, 4,5 millimoolia) lisättiin natriumhydridin (0,217 g, 50%, 4,5 millimoolia) sekoitettuun liuokseen dimetyylisulfoksidissa (60 ml). Tunnin kuluttua lisättiin 3-metyyli 5-(6-(((4-metyylifenyyli)sulfonyyli)oksi)heksyyli 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (3,0 g, 4,5 millimoolia) dimetyylisulfoksidissa (5 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin 15 tuntia. Reaktioseos kaadettiin laimeaan suolahappoon ja uutettiin etyyliasetaatilla (x3). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla kromatograafisesti silikalla ja eluoimalla kaksi kertaa etyyliasetaatilla/heksaanilla ja sen jälkeen dikloorimetani/etyyliasetaatitiseoksilla ja tämän jälkeen kiteyttämällä etyyliasetaatilla/heksaanista saatiin otsikkoyhdiste. Sp. 126-8°.

Esimerkki 78

3-metyyli 5-(6-(5-metyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-
4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-
(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidi-
karboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 75-77 menetelmällä, sp. 128-30° (etyyliasetaatilla/sykloheksaani).

Esimerkki 79

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-formyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Metyyli 4,4-dimetoksi-3-oksobutanoaattia (6,5 g, 3,7 millimoolia) ja ammoniumasettaattia (2,84 g, 3,7 millimoolia) t-butanolissa (60 ml) kuumennettiin 6 tuntia 55^o:ssa, jolloin saatiin metyyli 3-amino-4,4-dimetoksi-2-butenoaattia. Lisättiin 3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)bentsaldehydiä (7,75 g, 3,7 millimoolia) ja 1-metyylietyyli 3-oksobutanoaattia (5,32 g, 3,7 millimoolia) t-butanolissa (60 ml) ja seosta kuumennettiin 4 päivää 50^o:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin HPLC:llä eluoimalla etyyliasettaatti/heksaaniseoksilla, jolloin saatiin 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(dimetoksimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (3,8 g) öljynä.

Tätä öljyä (3,8 g) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia muurahaishapossa (20 ml). Lisättiin etyyliasettaattia (100 ml) ja tämä liuos pestiin vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivatettiin (Mg^{co}O₄) ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoimalla silikalla ja eluoimalla etyyliasettaatti/heksaaniseoksilla ja sen jälkeen hiertämällä heksaanin kanssa saatiin otsikkoyhdiste (1,2 g), sp. 127-8^o.

Esimerkki 80

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-formyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 79 mukaisella menetelmällä. Identtinen esimerkissä 70 saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 81

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(3-formyyl-
2-tienyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiiniidikarboksy-
laatti

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-(1,3-dioksolan-2-yyli)-
2-tienyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-
pyridiiniidikarboksylaattia (1,4 g) tetrahydrofuraanissa
(25 ml) ja laimeassa suolahapossa (5 ml) sekoitettiin
huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Seos kaadettiin vesi/et-
teriin. Eetteriuute pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella
ja vedellä, kuivatettiin (MnSO_4) ja liuotin haihdutettiin.
Kiteyttämällä etyyliasetaatti/petrolieetteristä ($60-80^\circ$)
saatiin otsikkoaldehydi (1,1 g), sp. $135-7^\circ$.

Esimerkki 82

3-etyyli 5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-4-(3-kloori-
6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-6-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti-maleaatti-hydraatti

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)-
fenyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-
etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiini-
karboksylaattia (2,56 g, 4 millimoolia) ja hydratsiini-
hydraattia (0,58 ml, 12 millimoolia) etanolissa (50 ml)
kuumennettiin refluksoiden 1 tunti. Liuotin poistettiin
ja jäännös hierrettiin eetterin (5 x 50 ml) kanssa. Yhdistetyt
eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivatettiin (MnSO_4) ja
liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikalla eluoimalla
dikloorimetaani/etanoliseoksella, jolloin saatiin otsikko-
yhdistettä (1,5 g) vapaana emäksenä. Kun tämä öljy lisättiin
maleiinihapon (0,34 g, 3 millimoolia) liuokseen etanolissa
(10 ml) ja laimennettiin eetterillä (40 ml), saatiin
otsikkoyhdiste (1,6 g, sp. $161-3^\circ$).

Esimerkki 83

3-etyyli 5-metyyli 2-(4-aminobutyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinikarboksylaatti-maleaatti

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(4-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)butyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (2,9 g, 4,53 millimoolia) ja hydratsiinihydraattia (0,67 ml, 13,6 millimoolia) etanolissa (50 ml) kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos suodatettiin ja etanoli haihdutettiin. Jäännös uutettiin eetterillä (100 ml) ja eetteriliuos pestiin vedellä, kuivatettiin ($MgCO_4$) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin etanoliin ja lisättiin maleiinihappoa (0,525 g, 4,5 millimoolia). Lisäämällä eetteriä saatiin kiinteää suolaa, joka kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,8 g), sp. 161-2°.

Esimerkki 84

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 2-(4-aminobutyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti-maleaatti

Valmistettiin esimerkkien 82 ja 83 menetelmällä käyttämällä sopivaa lähtöainetta, sp. 167-8° (eetteri/etanol).

Esimerkki 85

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-amino-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksylaatti

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(fluorimetyyli)-4-(6-fluori-3-((2,2,2-trifluoriaesityyli)amino)-2-trifluori-

metyyli)fenyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinikarboksy-
laattia (1,0 g, 1,8 millimoolia) ja natriumboorihydridiä
(0,5 n) tetrahydrofuraanissa (30 ml) sekoitettiin huoneen
lämpötilassa 4 päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös
otettiin etyyliasetaatti/veteen. Orgaaninen kerros erotettiin,
kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös tetra-
hydrofuraanissa (30 ml) käsiteltiin natriumboorihydridillä
(0,2 g) ja sekoitettiin yön yli. Jatkokäsiteltiin juuri
edellä kuvatulla tavalla ja kromatografoitiin silikalla
eluoimalla tolueeni/etyyliasetaattiseoksilla, jolloin
saatiin otsikkoyhdiste (0,23 g), sp. 197-8° (2-
propanoli/petrolieetteri (60-80°)).

Esimerkki 86

5-(2-syanoetyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(tri-
fluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-
6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)hentsaldehydiä (68
g, 0,3 moolia), metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (40,2 g,
0,3 moolia) ja 2-syanoetyyli 3-amino-2-butenoaattia (46 g,
0,3 moolia) kuumennettiin kuivassa t.butanolissa (600
ml) typen alla 8 päivää 55°:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin
ja tuote erotettiin suodattamalla. Kiteyttämällä 2-propa-
nolista saatiin otsikkoyhdiste (34 n), sp. 167-8°.

Esimerkki 87

4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(tri-
fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-
3-pyridiinikarboksylihappo

Natriumhydroksidia (3,75 g, 0,094 moolia) vedessä (120
ml) lisättiin 5-(2-syanoetyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-
fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (17,6 g,

0,037 moolia) sekoitettuun liuokseen olyymissä (60 ml). Sekoitettiin 16 tuntia, minkä jälkeen liuos kaadettiin laimeaan suolahappoon (350 ml) ja kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja metanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkohappo (14,0 g), sp. 209-210⁰.

Esimerkki 88

4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinidikarboksylihappo

Natriumhydroksidia (1,42 g, 35 millimoolia) vedessä (30 ml) lisättiin 5-(2-syanoetyyli) 3-(metyyli 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (8,34 g, 17 millimoolia) sekoitettuun liuokseen glyymissä (30 ml). Sekoitettiin 3 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan suolahappoon, kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkohappo (5,3 g). M⁺ 416.

Esimerkki 89

5-(2-syanoetyyli) 3-metyyli 4-(3,6-difluori-2-trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)bentslaldehydiä (21 g, 0,1 moolia), metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (13,4 g, 0,1 moolia) ja 2-syanoetyyli 3-amino-2-butenoaattia (15,4 g, 0,1 moolia) kuumennettiin kuivassa t-butanolissa (100 ml) typen alla 4 päivää 60⁰:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös dikloorimetaanissa (250 ml) käsiteltiin trifluorietikkahappoanhydridillä (5 ml). 15 minuutin kuluttua lisättiin metanolia (20 ml) ja sen jälkeen liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla HPLC:llä ja eluoimalla etyyliasetaatti/petro-

lieetteri (60-80⁰) seoksilla saatiin otsikkoesteri (12,4 g, sp. 143-5⁰ (2-propanoli/petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 90

4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksykarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksylihappo

Natriumhydroksidia (3,2 g, 80 millimoolia) vedessä (70 ml) lisättiin 5-(2-syanoetyyli) 3-metyyli 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (12,4 g, 27 millimoolia) liuokseen olyymissä (70 ml). Sekoitettiin 16 tuntia, minkä jälkeen liuos kaadettiin veteen (600 ml) ja seos uutettiin kerran eetterillä. Vesikerros tehtiin happameksi laimealla suolahapolla ja sakka uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (10,5 g), sp. 187⁰.

Esimerkki 91

3-metyyli 5-(6-(((4-metyylifenyyli)sulfonyyli)oksi)heksyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Fosforipentakloridia (4,88 g, 23,5 millimoolia) lisättiin 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksykarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksylihapon (10 g, 23,5 millimoolia) sekoitettuun suspensioon dikloorimetaanissa (350 ml). Tunnin kuluttua lisättiin hitaasti 6-hydroksiheksyyli 4-metyylibentseenisulfonaattia (5,64 g, 23,5 millimoolia) dikloorimetaanissa (100 ml). 16 tunnin kuluttua lisättiin 5-prosenttista vesipitoista natriumkarbonaattia voimakkaasti sekoittaen, kunnes vesikerroksen pH oli 7-8. Orgaaninen kerros erotettiin,

pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla HPLC:llä silikalla ja eluoimalla etyyliasettaatti/petrolieetteri (60-80^o) seoksilla saatiin otsikkoyhdiste öljynä (11,8 g).

NMR delta (CDCl_3) 2,32 (s,3H), 2,45 (s,3H), 3,56 (s,3H) ja 5,93 (q,1H).

Esimerkki 92

3-metyyli 5-(6-(((4-metyylifenyyli)sulfonyyli)oksi)heksyyli)-4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)bentsaldehydiä (3,32 g, 16 millimoolia) metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (2,3 g, 17 millimoolia) ja 6-(((4-metyylifenyyli)sulfonyylioksi)heksyyli 3-aminko-2-butenoaattia (5,2 g, 16 millimoolia) t.butanolissa (80 ml) kuumennettiin 1 viikko 55^o:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös dikloorimetaanissa (80 ml) käsiteltiin trifluorietikkahappoanhydridillä (0,75 ml) sekoittaen huoneen lämpötilassa. 10 minuutin kuluttua lisättiin metanolia (10 ml) ja sen jälkeen liuotin haihdutettiin. Puhdistamalla HPLC:llä silikalla ja eluoimalla etyyliasettaatti/petrolieetteri (60-80^o) seoksilla saatiin otsikkoyhdiste öljynä (5,8 g).

NMR delta (CDCl_3) 2,32 (s,3H), 2,44 (s,3H), 3,56 (s,3H) ja 5,83 (q,1H).

Esimerkki 93

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Etyyli 4-(2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etok-

si-3-oksobutanoaattia (14,7 g, 46 millimoolia) ja ammonium-asetaattia (3,9 g, 51 millimoolia) t.butanolissa (100 ml) kuumennettiin 2 tuntia 60⁰:ssa. Lisättiin 3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)bentsaldehydiä (10,4 g, 46 millimoolia) ja metyyli 4-fluori-3-oksobutanoaattia (6,2 g, 46 millimoolia) ja kuumentamista 60⁰:ssa jatkettiin 4 päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin eetterillä (200 ml). Eetteri haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetatti/petrolieetteri (60-80⁰) seoksilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (2,6 g), sp. 159-60⁰.

M⁺, 642/4; NMR delta (CDCl₃) 3,63 (s,3H), 6,08 (q,1H) ja 8,2 (d,1H).

Esimerkki 94

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(4-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)butyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 93 menetelmällä käyttämällä sopivia lähtöaineita. Sp. 170-1⁰.

M⁺ 640/2; NMR delta (CDCl₃) 3,55 (s,3H), 5,95 (q,1H), 7,15 (d,1H).

Esimerkki 95

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(4-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)butyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydroksi-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 93 menetelmällä käyttämällä sopivia lähtöaineita. Sp. 142-3⁰.

NMR delta (CDCl_3) 3,57 (s,3H), 6,1 (q,1H), 7,05 (d,1H).

Esimerkki 96

3-etyyli 5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti-maleaatti

3-etyyli 5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti (0,53 g, 1,01 millimoolia) hydrattiin 1 ilmakehän paineessa etanolissa (20 ml) 10% Pd/C-katalyytillä (0,4 g). 3 tunnin kuluttua lisättiin etanolipitoista kloorivetyä (2 ml) ja hydrausta jatkettiin vielä 3 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatin ja kyllästetyn natriumbikarbonaatin seokseen ja orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Kromatografoimalla silikalla ja eluoimalla dikloorimetaani/etanoli/trietyyliamiiniseoksilla ja muodostamalla sen jälkeen suola maleiinihapon kanssa saatiin otsikkoyhdiste maleaattisuolana, sp. 182-3⁰.

Esimerkki 97

5-metyyli 3-(6-(5-fenyyli-3-pyratsolyylioksi)heksyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti, sp. 132-4⁰ (sykloheksaani/dikloorimetaani/etyyliasetatti).

Esimerkki 98

3-etyyli 5-metyyli 2-(4-((5-amino-1H-1,2,4-triaatsol-3-yyli)amino)butyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 100 menetelmällä, sp. 108-10⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)/eetteri).

Esimerkki 99

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-2-(4-(2,4,5-trimetyyli-1H-imidatsol-1-yyli)butyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 101 menetelmällä, sp. 169-71⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)/asetoni).

Esimerkki 100

3-etyyli 5-metyyli 2-((2-((5-amino-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli)amino)etoksi)metyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Dimetyyli N-syanoiminoditiokarbonaattia (0,175 g, 1,2 millimoolia) ja 3-etyyli-5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,51 g, 1 millimooli) 2-propanolissa (5 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Lisättiin eetteriä (10 ml) ja sekoittamista jatkettiin vielä 1,5 tuntia. Suodattamalla saatiin 3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-((syanoimino)metyyli-tio)metyyli)amino)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,5 g), sp. 177-80⁰ (hajoaa).

Tätä kiinteää ainetta (0,5 g) ja hydratsiinihydraattia (0,2 ml) etanolissa (5 ml) kuumennettiin 3 tuntia refluksoiden. Haihduttamalla liuotin ja kromatografoimalla jäännös käyttäen

dikloorimetaani/metanolia saatiin otsikkoyhdiste (0,27 g),
sp. 96-8⁰.

Esimerkki 101

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-((2-
(2,4,5-trimetyyli-1H-imidatsol-1-yyli)etoksi)metyyli)-
3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-etyyli 5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-4-(3-
kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,51 g, 1 milli-
mooli) ja heksahydro-2,4,6-trimetyyli-1,3,5-triatsiini-
trihydraattia (0,365 g, 2 millimoolia) metanolissa (5 ml)
sekoitettiin 0⁰:ssa 1 tunti. Lisättiin 2,3-butaanidionia
(0,35 g, 4 millimoolia) metanolissa (2 ml) ja reaktioseosta
pidettiin 0⁰:ssa 16 tuntia. Lisättiin ammoniakkaa (5 ml),
d 0,88) ja seosta pidettiin 0⁰:ssa 24 tuntia. Kiteinen
tuote erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen
etanoli/vedestä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,49 g),
sp. 76-8⁰.

Esimerkki 102

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-2-((2-(dimetyyliamino)etoksi)metyyli)-
6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikar-
boksylaatti-maleaatti

Ftyyli 4-((2-(dimetyyliamino)etoksi)-3-oksobutanoaattia
(6,47 g, 30 millimoolia), ammoniumasettaattia (2,4 g, 31
millimoolia) ja t-butanolia (150 ml) kuumennettiin 2 tuntia
60⁰:ssa. Lisättiin metyyli 4-fluori-4-oksobutanoaattia (4,03 g,
30 millimoolia) ja 4-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-
tyyli)bentsaldehydiä (6,8 g, 30 millimoolia) ja kuumentamista
jatkettiin 3 päivää. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuo-

tettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja käsiteltiin trifluori-
etikkahappoanhydridillä (2,0 ml). 10 minuutin kuluttua
liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla
eluoimalla tetrahydrofuraani/petrolieetteri (60-80⁰)/
trietyyliamiiniseoksilla. Muodostettiin maleaattisuola
ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin otsikko-
yhdiste (1,95 g), sp. 123-5⁰.

Esimerkki 103

5-syklobutyyli 3-metyyli 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-1,6-di-
metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Jauhemaista kaliumhydroksidia (0,336 g, 6 millimoolia)
lisättiin 5-syklobutyyli 3-metyyli 4-(3-syano-6-fluori-
2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-
dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (0,7 g,
1,5 millimoolia) ja jodimetaanin (0,43 g, 3 millimoolia)
sekoitettuun liuokseen dimetyylisulfoksidissa (14 ml).
15 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen ja tuote
uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin suola-
liuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin.
Kromatografoitiin silikalla eluoimalla etyyliasetaatti/
petrolieetterillä (60-80⁰), jolloin saatiin otsikkoyhdiste
(0,35 g), sp. 110-2⁰.

Esimerkki 104

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-
2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-
dihydro-4-(2,3,6-trifluorifenyyli)-3,5-pyridiinidika-
boksylaatti

Valmistettiin esimerkin 93 menetelmällä, sp. 141-3⁰
(etanoli/eetteri).

Esimerkki 105

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-
6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-4-(2,3,6-trifluorifenyyli)-
3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 82 ja 83 menetelmällä.

NMR delta (CDCl_3) 5,45 (s, 1H) ja 3,60 (s, 3H).

Esimerkki 106

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-2-((2-(4-((4-kloorifenyyli)metyyli)-
1-piperatsinyyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti-bisoksalaatti

Valmistettiin esimerkin 7 menetelmällä ja muunnettiin oksalaattisuolaksi (metanoli).

NMR delta (CDCl_3) 5,89 (q, 1H) ja 5,55 (m, 2H).

Esimerkki 107

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-
metyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2-metyyli-6-((2-(1-piperatsinyyli)etoksi)metyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-(4-((4-kloorifenyyli)metyyli)-1-piperatsinyyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (3,5 q, 4 millimoolia) liuotettiin metanoliin (500 ml) ja etikkahappoon (1 ml). Lisättiin 5% Pd/C-katalyyttiä ja seos hydrattiin $3,15 \text{ kg/cm}^2$ paineessa 16 tunnin ajan. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin

dikloorimetaani/natriumbikarbonaattiliuokseen, orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (1,4 a).

NMR delta (CDCl_3) 5,99 (q,1H), 4,70 (q,2H).

Esimerkki 108

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-metyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2-metyyli-6-((2-(4-((metyyliamino)karbonyyli)-1-piperatsinyyli)etoksi)-metyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-metyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2-metyyli-6-((2-(1-piperatsinyyli)etoksi)metyyli)-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,05 g, 0,9 millimoolia) ja metyyli-isosyanaattia (0,008 ml, 0,9 millimoolia) kloroformissa (1 ml) sekoitettiin 1 tunti. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoimalla dikloorimetaani/metanolilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,025 g).

NMR delta (CDCl_3) 5,97 (q,1H), 2,85 (d,3H), 2,4 (s,3H).

Esimerkki 109

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-metyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 159-61° (asetoni/petrolieetteri (60-80°)).

Esimerkki 110

5-syklobutyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 135-7⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 111

3-metyyli 5-(2-metyylipropyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 158-9⁰ (2-propanoli).

Esimerkki 112

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 135-7⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 113

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 148-50⁰ (2-propanoli).

Esimerkki 114

3-metyyli 5-(3-oksetanyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(tri-
fluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)1,4-dihydro-6-
metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 menetelmällä, sp. 158,5-160⁰
(asetoni/petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 115

3-metyyli 5-(tetrahydro-4H-pyran-4-yyli) 4-(3-kloori-6-
fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 2 ja 4 menetelmällä, sp. 88-90⁰
(asetoni/petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 116

3-metyyli 5-(2,2,2-trifluorietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-
2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-
6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 menetelmällä, sp. 164-6⁰
(asetoni/petrolieetteri (60-80)).

Esimerkki 117

5-(2,3-dihydro-2-indenyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-
2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-
6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 menetelmällä, sp. 169-71⁰ (ase-
toni/petrolieetteri (60-80)).

Esimerkki 118

3-metyyli 5-(2-metyyli-1-(metyylietyyli)propyyli)-4-
(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-
(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-
dikarboksylaatti

Disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,48 g, 2,3 millimoolia) lisättiin 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiinikarboksyylihapon (1,0 g, 2,3 millimoolia) ja 2,4-dimetyyli-pentanolin (2,73 g, 23 millimoolia) sekoitettuun liuokseen dikloorimetaanissa (10 ml). 20 tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin, liuotin haihdutettiin ja lisättiin eetteriä (20 ml). Tunnin kuluttua liuos suodatettiin ja eetteri haihdutettiin. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä ja eluoiden etyyliasetaatti/heksaanilla saatiin otsikkoyhdiste (0,135 g), sp. 179-81⁰ (2-propanoli/sykloheksaani).

Esimerkki 119

5-(2,2-dimetyyllipropyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-
2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-
6-metyyli-3,5-pyridiidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 7 menetelmällä, sp. 169-71⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)).

Esimerkki 120

5-(1,1-dimetyylietyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-
2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-
dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkin 53-55 menetelmällä, sp. 121-2⁰ (heksaani).

Esimerkki 121

5-(2-fluori-1-(fluorimetyyli)etyyli 3-metyyli-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidi-karboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 118 menetelmällä, sp. 124-5⁰ (sykloheksaani).

Esimerkki 122

3-metyyli 5-(2,2,2-trifluori-1-(trifluorimetyyli)etyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidi-karboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 53-55 menetelmällä, sp. 102-4⁰ (petrolieetteri (60-80⁰)). M⁺ 577/5, NMR delta (CDCl₃) 6,00 (q, 1H), 3,59 (s, 3H).

Esimerkki 123

5-(etoksimetyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 124 menetelmällä, sp. 154-5⁰ (2-propanoli).

Esimerkki 124

3-metyyli 5-(2-oksopropyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Natriumhydridiä (0,057 g, 50%, 1,2 millimoolia) lisättiin

4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksykarbonyyli)-2-metyyli-3-pyridiini-2-karboksylaatin (0,5 g, 12, millimoolia) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (20 ml). Tunnin kuluttua lisättiin 1-kloori-2-propanonia (0,088 g, 1 millimooli). Reaktioseosta pidettiin 2 viikkoa huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadettiin laimeaan suolahappoon ja etyyliasetaatettiin. Vesikerros uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä ja suolahuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Haihduttamalla liuotin ja kromatografoimalla silikalla eluoiden etyyliasetaatilla/heksaanilla saatiin otsikkoyhdiste (0,3 g), sp. $142-3^\circ$ (2-propanoli/heksaani).

Esimerkki 125

5-(1-etyylipropyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-2-karboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä, sp. $134-7^\circ$ (petrolieetteri ($60-80^\circ$)).

Esimerkki 126

5-(3-syklopentenyyli) 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-2-karboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 53-55 mukaisella menetelmällä, sp. $169-71^\circ$ (asetoni/petrolieetteri ($60-80^\circ$)).

Esimerkki 127

5-(3-hydroksi-2-(hydroksimetyyli)-2-metyylipropyli)-3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-2-karboksylaatti

3-metyyli 5-((3-metyyli-3-oksetanyyli)metyyli) 4-(3-kloori-6--fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaattia (0,6 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml) ja lisättiin suolahappoa (10 ml 2N). Seisotettiin 16 tuntia, minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na_2CO_3) ja liuotin haih-
dutettiin. Kromatografoitiin silikalla eluomalla etyyli-
asetaatti/petrolieetteri (60-80°) seoksilla, minkä jälkeen
kiteytettiin metanoli/2-propanoli/petrolieetteristä (60-80°),
jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,28 g), sp. 122-4.

Esimerkki 128

3-metyyli 5-(cis-oktahydro-endo-2-pentalenyli)-4-(3-
kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-2-
(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidi-
karboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 53-55 mukaisella menetelmällä,
sp. 205° (hajoaa).

Esimerkki 129

5-(2,2-dimetyyli-3-((metyyli(fenyylimetyyli)amino)-
propyyli)-3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-
(trifluorimetyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-
1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti-hydrokloridi

Valmistettiin esimerkin 7 mukaisella menetelmällä, sp.
115° (hajoaa). M^+ , 616/4, NMR delta (D_6DMSO) 5,76 (q, 1H).

Esimerkki 130

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 2-(difluorimetyyli)-4-(3,6-
difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyli)-1,4-dihydro-6-
metyyli-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Dietyyliaminorikkitrifluoridia (0,36 g, 2,2 millimoolia) lisättiin 3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3,6-difluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-formyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatin (0,9 g, 2 millimoolia) -20⁰:ssa sekoitettuun liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml). Seosta pidettiin 1 tunti 20⁰:ssa ja 1 tunti refluksointilämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden etyyli-asetaatti/heksaanilla. Kun puhtaat haihdutetut jakeet hierrettiin heksaanin kanssa, saatiin otsikkoyhdiste (0,34 g), sp. 136-7⁰.

Esimerkki 131

3-metyyli 5-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(difluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 130 mukaisella menetelmällä, sp. 131-2⁰ (heksaani).

Esimerkki 132

5-(3-atsetidinyyli) 3-metyyli-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti-hydrokloridi

Valmistettiin esimerkkien 53-55 mukaisella menetelmällä, sp. 176⁰ (hajooa) (etanoli/eetteri). M⁺, 480/2; NMR delta (D₆DMSO) 9,3 (s,1H), 5,85 (d,1H), 3,6 (s,3H).

Esimerkki 133

5-metyyli 3-(2,2,2-trikloorietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiini-dikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä. NMR
delta (CDCl_3) 6,05 (q, 1H), 3,56 (s, 3H).

Esimerkki 134

4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)-fenyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-3-pyridiinidikarboksyylihappo

Sinkkipölyä (0,31 g, 4,75 millimoolia) lisättiin 5-metyyli 3-(2,2,2-trikloorietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatin (0,7 g, 0,95 millimoolia) sekoitettuun liuokseen asetonitriilissä (10 ml), joka sisälsi muurahaishappoa (0,18 ml, 4,75 millimoolia). 3 päivän kuluttua reaktioseos kaadettiin suolaliuokseen, tehtiin happameksi 10-prosenttisella vesipitoisella rikkipapolla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros suodatettiin, pestiin 10-prosenttisella vesipitoisella rikkipapolla ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste. M^+ 1, 615/7.

Esimerkki 135

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)etoksi)metyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 53-55 mukaisella menetelmällä. M^+ , 656/8.

Esimerkki 136

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-
4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-6-
(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 82 ja 83 mukaisella menetelmällä.
 (M+1)¹ 527/9 NMR delta (CDCl₃) 825 (d,1H), 60, (q,1H),
 3,57 (s,3H).

Esimerkki 137

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 4-(2,6-difluori-3-nitrofe-
nyyli)-2-((2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-
yyli)etoksi)metyyli-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-
pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 93 mukaisella menetelmällä (M+1)⁺,
 618; NMR delta (CDCl₃) 5,53 (s,1H), 3,60 (s,3H).

Esimerkki 138

5-metyyli 3-(1-metyylietyyli) 2-(2-aminoetoksi)metyyli)-
4-(2,6-difluori-3-nitrofenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-
dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkkien 82 ja 83 mukaisella menetelmällä.
 (M+1) 488.

Esimerkki 139

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-
tyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2-metyyli-6-((2-(4-(2-tiatso-
lyyli)-1-piperatsinyyli)etoksi)metyyli)-3,5-pyridiini-
dikarboksylaatti

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-

tyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2-metyyli-6-((2-(1-piperatsi-nyyli)etoksi)metyyli)-3,5-pyridiiniidikarboksylaattia (0,05 g, 0,1 millimoolia) ja 2-bromitiatsolia (0,02 ml) kuumentettiin 2 päivää 120^o:ssa. Kromatografoitiin silikalla eluoimalla dikloorimetaani/metanoli/trietyyliamiinilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,02 g).

(M+1)⁺ 647/9; NMR delta (CDCl₃) 5,98 (q,1H), 3,58 (s,3H).

Esimerkki 140

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-tyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-(4-metoksi-4-oksobutyli)-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä. M⁺, 539/41.

Esimerkki 141

4-(4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-3-(etoksikarbonyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-pyridiyyli)butaanihappo

Valmistettiin esimerkkien 87, 88 ja 90 mukaisella menetelmällä 5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-tyyli)fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-(4-metoksi-4-oksobutyli)-3,5-pyridiiniidikarboksylaattista. NMR delta (CDCl₃) 6,0 (q,1H), 3,57 (s,3H), 2,5 (t,2H).

Esimerkki 142

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluori-metyyli)fenyyli)-2-(6-etoksi-4,6-dioksoheksyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiiniidikarboksylaatti

Tionylikloridia (0,75 ml) ja dimetyyliformamidia (1 pisara) lisättiin 4-(4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fe-

nyyli)-3-(etoksikarbonyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-5-(metoksikarbonyyli)-2-pyridiyyli)butaanihappoon (1,1 g, 2 millimoolia) dikloorimetaanissa (20 ml). Sekoitettiin 16 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin happokloridi-välituote. Tämä yhdiste dikloorimetaanissa (10 ml) lisättiin 30 minuutin aikana 2,2-dimetyyli-1,3-dioksaani-4,6-dionin (0,36 g, 2,5 millimoolia) ja pyridiinin (0,23 g, 3 millimoolia) -20-asteiseen liuokseen dikloorimeetaanissa (50 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 3 tuntia. Reaktioseos pestiin sen jälkeen suolahapolla ja suolaliuoksella, kuivattiin (MoSO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäännöstä kuumennettiin refluksoiden etanolissa 2 tuntia ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin HPLC:llä metyyliasetatti/petrolieetteri ($60-80^\circ$) seoksilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,46 g).

NMR delta (CDCl_3) 6,0 (q,1H), 3,58 (s,3H), 3,47 (s,2H) ja 2,67 (t,2H).

Esimerkki 143

3-etyyli 5-metyyli 2-(3-(2-amino-6-hydroksi-4-pyrimidi-nyyli)propyyli)-4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)-fenyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,5-dihydro-3,5-pyridiinidi-karboksylaatti

3-etyyli 5-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-(6-etoksi-4,6-dioksoheksyyli)-6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinikarboksylaattia (0,46 g, 0,77 millimoolia), nuanidiinihydrokloridia (0,075 g, 0,79 millimoolia) ja 1,5-diatsabisyklo/4.3.0/non-5-eeniä (0,14 g, 1,1 millimoolia) kuumennettiin refluksoiden etanolissa (15 ml) 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden dikloorimetaani/metanolilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,165 g) ($M+1$)⁺ 591/3.

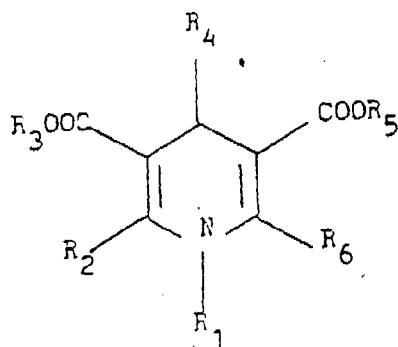
Esimerkki 144

5-etyyli 3-metyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorime-
tyyli)fenyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-((2-
metoksi-2-oksoetoksi)metyyli)-2,5-pyridiinidikarboksylaatti

Valmistettiin esimerkin 6 mukaisella menetelmällä. NMR
delta (CDCl₃) 6,0 (q,1H), 4,81 (q,2H), 3,58 (s,3H).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa kaavan I mukaista yhdistettä



I

jossa R_1 on vety tai alkyyli C1-6,

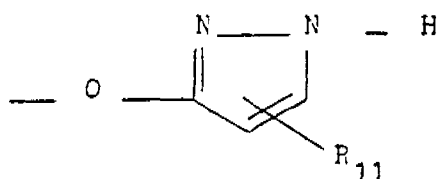
R_3 ja R_5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin $-(CH_2)_x-(CHR_{34})_yR_{35}$,

x on kokonaisluku 0 - 7,

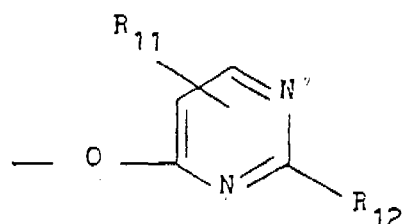
y on 0 tai 1,

R_{34} on vety, alkyyli C1-6 tai sykloalkyyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia,

R_{35} on vety; alkyyli C1-6 valinnaisesti substituoituna vedyllä, alkoksi C1-6:lla, alkanoyyli C1-6:lla tai hydroksilla; 4-, 5- tai 6-jäseninen happi-, typpi- tai $S(O)_n$ -pitoinen heterosyklinen rengas, joka rengas on valinnaisesti substituoitu alkyyli C1-6:lla; sykloalkyyli tai sykloalkenyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia, joka sykloalkyyli on vuorostaan valinnaisesti sillastettu, substituoitu alkyyylillä C1-6 tai fuusioitunut fenyylirenkaseen; ryhmä $-CH=CHR_{13}$, jossa R_{13} on sykloalkyyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia; tai on alkyyli C1-6 aminoryhmä, jossa alkyyyliryhmä (ryhmät) on valinnaisesti substituoitu fenyyylillä; tai, kun x on kokonaisluku 1 - 7, R_{35} on CN, $-OSO_2R_{33}$ tai kaavan II tai III mukainen ryhmä

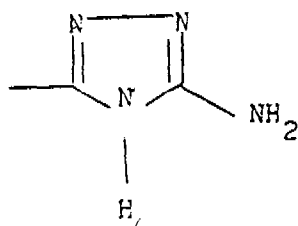


II



III

joissa R_{11} ja R_{12} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin alkyylili Cl-6 tai fenyyli, ja R_{33} on alkyylili Cl-6 tai alkyylili Cl-6 fenyyli, R_2 ja R_6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin CN, CHO tai alkyylili Cl-6, jonka valinnaisesti katkaisee happiatomi ja joka valinnaisesti on substituoitu halogeenilla, hydroksilla, $-COOH$:lla tai sen alkyylili Cl-6 esterillä, Cl-6 betaketoesteriryhmällä, 2-amino-6-hydroksiprimidin-4-yyliiryhmällä tai ryhmällä $-NR_{14}R_{15}$, R_{14} ja R_{15} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety, alkyylili Cl-6, $-C(=NCN)$ alkyylili Cl-6 tai kaavan IV mukainen ryhmä



IV

tai muodostavat yhdessä ketjun $-CR_{16}=N-CR_{17}=CR_{18}-$, $-CH_2CH_2N(R_{19})CH_2CH_2-$ tai $-CO(p\text{-fenyleeni})CO-$, R_{16} , R_{17} ja R_{18} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin alkyylili Cl-6, R_{19} on vety; alkyylili Cl-6 valinnaisesti substituoituna

fenyylillä, joka vuorostaan on valinnaisesti substituoitu halogeenilla; $-\text{CONR}_{20}\text{R}_{21}$; tai 5-jäseninen tyydyttämätön rengas, joka sisältää tyyppeä ja valinnaisesti myös rikkiä, R_{20} ja R_{21} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai alkyyli C1-6,

R_4 on fenyyliryhmä, jossa on 3 tai 4 substituenttia, tai on tyydyttämätön 5-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on yksi ainoa heteroatomi valittuna hapestä, rikistä ja tyydestä, jolloin R_4 on substituoitu seuraavilla: CF_3 , XR_{22} , nitro, halogeeni, CN, alkyyli C1-6, formyyl, dioksalanyyli, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{COR}_{24}$, $-\text{CONR}_{25}\text{R}_{26}$, tai amino, joka on valinnaisesti substituoitu fenyylisulfonyylillä tai trifluoriasetyylillä, ja ryhmässä R_4 on substituentti sen atomin vieressä, jonka kautta R_4 on liittynyt muuhun molekyyliin,

R_{22} on fenyyli tai alkyyli C1-6 valinnaisesti substituoituna halogeenilla,

X on O tai $\text{S}(\text{O})_n$,

n on 0, 1 tai 2, ja

R_{23} , R_{24} , R_{25} ja R_{26} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kukin vety tai alkyyli C1-6,

edellyttäen, että i) kun R_1 on vety tai metyyli, R_2 on CH_2F , R_3 on metyyli ja R_5 on 1-metyylietyyli tai syklopentyyli, niin R_4 ei ole 2-(trifluorimetyyli)-3-kloori-6-fluorifenyyli,

ii) kun R_1 on vety, R_2 on CH_2F , R_3 on metyyli ja R_5 on 1-metyylietyyli, niin R_4 ei ole 2,3-dikloori-6-fluorifenyyli, ja

iii) kun R_4 on heterosyklinen ryhmä, niin ainakin yksi ryhmistä R_2 ja R_6 on jokin muu kuin alkyyli tai alkoksi-alkyyli,

tai kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa on emäksinen typpi-atomi, farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, tunnettu siitä, että

a) saatetaan reagoimaan kaavojen V, VII, X ja XIV mukaiset yhdisteet

$R_4\text{CHO}$	V
$R_5\text{OOCCH}_2\text{COR}_6$	VII
$R_3\text{OOCCH}_2\text{COR}_2$	X
$R_1\text{NH}_2$	XIV

tai niiden osittaiskondensaatit,

joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä,

b) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää ryhmän $-\text{S}(\text{O})_m-$, jossa m on 1 tai 2, hapettamalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa m on 0 tai 1,

c) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen tai molemmat ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CHF}_2$ tai $-\text{CH}_2\text{F}$, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen tai molemmat ryhmistä R_2 ja R_6 on vastaavasti $-\text{CHO}$ tai $-\text{CH}_2\text{L}$, jossa L on $-\text{OH}$ tai hyvä poistuva ryhmä, reagoimaan fluorausaineen kanssa,

d) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CHO}$ -substituentti,

i) hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CH}(\text{OR}_{27})_2$ -substituentti, jossa R_{27} on alkyyli C1-6 tai molemmat R_{27} -ryhmät muodostavat yhdessä $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -ketjun, tai

ii) hapettamalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{CH}_2\text{OH}$ -substituentti,

e) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2\text{OH}$, hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2\text{Z}$ ja Z on hyvä poistuva ryhmä,

f) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on ryhmä $-\text{CN}$, eliminoimalla ROH vastaavasta kaavan I mukaisesta

yhdisteestä, jossa on ryhmä $-\text{CH}=\text{NOR}$, jossa $-\text{OR}$ on hyvä poistuva ryhmä,

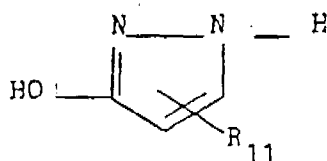
g) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on vety, tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{COOH}$ -ryhmä, lohkaisemalla pelkistävästi tai hydrolysoimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on jokin muu kuin vety tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on karboksyylihapoesteriryhmä,

h) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on jokin muu kuin vety tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on karboksyylihapoesteriryhmä tai betaketoesteriryhmä, esteröimällä tai vaihtoesteröimällä vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on vety tai on jokin muu ryhmä R_3 tai R_5 kuin mitä halutaan lopputuotteen, tai jossa ainakin toisessa ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{COOH}$ -ryhmä,

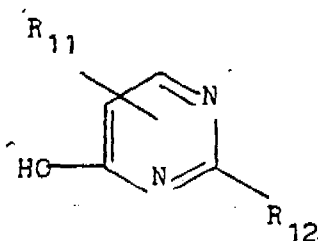
i) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on metyyli, pelkistämällä selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on $-\text{CH}_2\text{Y}$ ja Y on ryhmä, joka voidaan pelkistää vedyksi,

j) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on $-\text{NH}_2$ -substituentti, poistamalla suojaryhmä vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojattu aminoryhmä,

k) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyylisubstituoituna kaavan II tai III mukaisella ryhmällä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyylisubstituoituna hyvällä poistuvalla ryhmällä, reagoimaan vastaavasti kaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen kanssa



XI



XII

tai sen tautomeerin tai suolan kanssa,

joissa R_{11} ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin edellä,

l) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli substituoituna ryhmällä $-\text{CH}(R_{36})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, jossa R_{36} on vety tai alkyyli, hydrolysoimalla selektiivisesti vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_3 ja R_5 on alkyyli substituoituna 3-oksetanyylillä, joka vuorostaan on valinnaisesti substituoitu 3-asemassa alkyylillä,

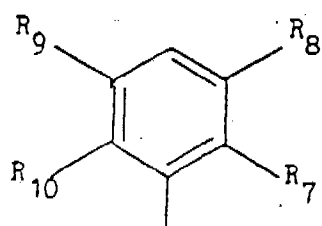
m) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on alkyyli C1-6, C1-6 alkyloimalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety,

n) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on kaavan IV mukainen ryhmä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on $-\text{C}(=\text{NCN})$ alkyyli C1-6, reagoimaan hydratsiinin kanssa,

o) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} ja R_{15} muodostavat yhdessä ketjun $-\text{CR}_{16}=\text{N}-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} ja R_{15} ovat kumpikin vetyjä, reagoimaan ammoniakin ja alkaanieldehydin ja alkaneenidionin kanssa, jossa molemmat happiatomit ovat viereisissä hiiliatomeissa,

- p) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{19} on alkyyliamino-karbonyyli tai 5-jäseninen rengas, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{19} on vety, reagoimaan alkyyli-isosyanaatin tai vastaavan 5-jäsenisen rengasyhdisteen kanssa, jossa on hyvä poistuva ryhmä,
- q) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_{14} tai R_{15} on ryhmä $-C(=NCN)S$ alkyyli C1-6, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_{14} ja R_{15} on vety, reagoimaan di-alkyyli(C1-6)N-syanoiminoditiokarbonaatin kanssa,
- r) muodostetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on substituoitu 2-amino-6-hydroksi-pyrimidin-4-yyli-ryhmällä, saattamalla vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ainakin toinen ryhmistä R_2 ja R_6 on substituoitu betaketoesteriryhmällä, reagoimaan guanidiinin kanssa, tai
- s) muodostetaan kaavan I mukaisen yhdisteen optinen isomeeri erottamalla yhdisteen optisten isomeerien seos, ja haluttaessa tai tarvittaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolakseen tai päinvastoin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että ryhmällä R_4 on kaava XIII



XIII

jossa R_7 on trifluorimetyyli, fenyyliitio, fluori, fenyyli-sulfonyyli, nitro tai kloori,
 R_8 on nitriili, kloori, fluori, fenyyliitio, metyyliitio, fenyyli-sulfonyyliamino, trifluoriasetyyli, trifluorimetyyli, metoksi, propyyliitio, nitro tai amino,

R_9 on vety, fluori tai kloori, ja
 R_{10} on vety, fluori, metoksi tai kloori.

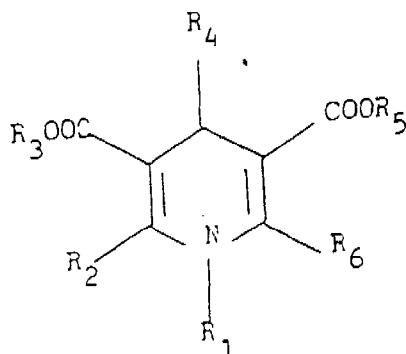
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että R_1 on vety, R_2 on $-\text{CH}_2\text{F}$ tai CH_3 ,
 R_3 on metyyli, R_5 on 3-tietanyyli, 1-metyylietyyli, syklo-
 butyyli, 3-tietanyyli-S,S-dioksidi, 6-(5-fenyyli-3-py-
 ratsolyylioksi)heksyyli, syklopropyyli-metyyli, 6-((6-
 metyyli-2-fenyyli-4-pyrimidinyyli)oksi)heksyyli tai etyyli,
 R_6 on metyyli tai (2-aminoetoksi)metyyli ja R_4 on 3-nitro-
 2-tienyyli tai kaavan XIII mukainen ryhmä, jossa R_7 on
 CF_3 , R_8 on Cl tai CN, R_9 on vety ja R_{10} on F.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että kaavan I mukainen yhdiste on 3-metyyli
 5-(3-tietanyyli) 4-(3-syano-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)-
 fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-
 pyridiinidikarboksylaatti,
 3-metyyli 5-(6-((6-metyyli-2-fenyyli-4-pyrimidinyyli)-
 oksi)heksyyli 4-(3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)-
 fenyyli)-2-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-6-metyyli-3,5-
 pyridiinidikarboksylaatti tai sen farmaseuttisesti hy-
 väksyttävä suola, tai
 3-etyyli 5-metyyli 2-((2-aminoetoksi)metyyli)-4-
 (3-kloori-6-fluori-2-(trifluorimetyyli)fenyyli)-
 6-(fluorimetyyli)-1,4-dihydro-3,5-pyridiinidikarboksylaatti
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Jossakin patenttivaatimuksessa 1 - 4 määritellyn kaavan
 I mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa farmaseuttista
 seosta, jota käytetään kardiovaskulaarisen tilan hoitoon.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I



I

där

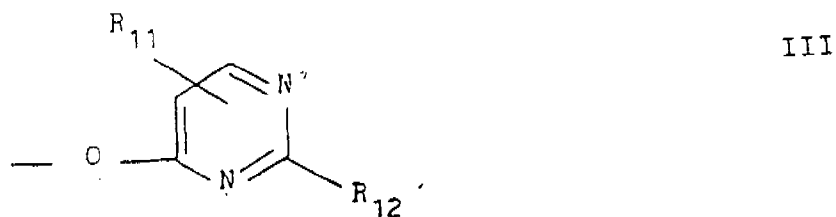
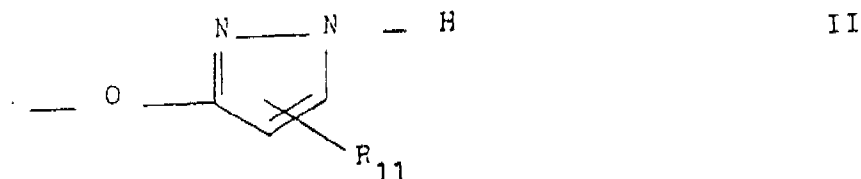
R_1 är väte eller alkyl C1-6,

R_3 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, är envar $-(CH_2)_x-$
 $(CHR_{34})_yR_{35}$,

x är ett heltal 0 - 7,

y är 0 eller 1,

R_{34} är väte, alkyl C1-6 eller cykloalkyl med högst 8 kolatomer,
 R_{35} är väte; alkyl C1-6 selektivt substituerad med väte, alkoxi
 C1-6, alkanoyl C1-6 eller hydroxi; en 4-, 5- eller 6-medlems syre-,
 kväve- eller $S(O)_n$ -haltig heterocyklisk ring, vilken ring är se-
 lektivt substituerad med alkyl C1-6; cykloalkyl eller cykloalkenyl
 med högst 8 kolatomer, vilken cykloalkyl i sin tur selektivt är
 överbryggad, substituerad med alkyl C1-6 eller fusionerad i fenyl-
 ringen; en grupp $-CH=CHR_{13}$, där R_{13} är cykloalkyl med högst 8 kol-
 atomer; eller är en alkyl C1-6-aminogrupp, där alkylgruppen (grup-
 perna) selektivt substituerats med fenyl; eller, då x är ett hel-
 tal 1 - 7, R_{35} är CN, $-OSO_2R_{33}$ eller en grupp med formeln II eller
 III

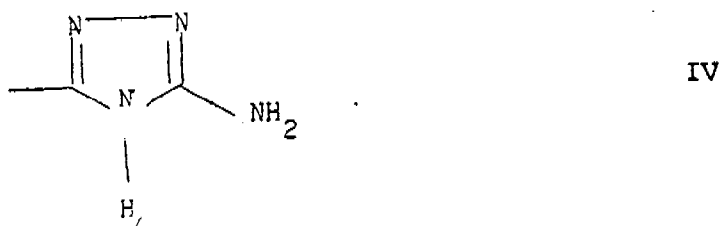


i vilka R_{11} och R_{12} , vilka kan vara likadana eller olika, envar är alkyl C1-6 eller fenyl, och

R_{33} är alkyl C1-6 eller alkyl C1-6-fenyl,

R_2 och R_6 , vilka kan vara likadana eller olika, är envar CN, CHO eller alkyl C1-6, som selektivt avbrytes av en syreatom och som selektivt substituerats med halogen, hydroxi, $-COOH$ eller med dess alkyl C1-6 ester, med en C1-6 beta ketoestergrupp, en 2-amino-6-hydroxypyrimidin-4-ylgrupp eller med en grupp $-NR_{14}R_{15}$,

R_{14} och R_{15} , vilka kan vara likadana eller olika, är envar väte, alkyl C1-6, $-C(=NCN)S$ alkyl C1-6 eller en grupp med formeln IV



eller bildar tillsammans en kedja $-CR_{16}=N-CR_{17}=CR_{18}-$, $-CH_2CH_2N(R_{19})CH_2CH_2-$ eller $-CO(o\text{-fenylen})CO-$,

R_{16} , R_{17} och R_{18} , vilka kan vara likadana eller olika, är envar alkyl C1-6,

R_{19} är väte; alkyl C1-6 selektivt substituerad med fenyl, som i

sin tur selektivt substituerats med halogen; $-\text{CONR}_{20}\text{R}_{21}$; eller en 5-medlems omättad ring, som innehåller kväve och selektivt även svavel, R_{20} och R_{21} , vilka kan vara likadana eller olika, är envar väte eller alkyl C1-6,

R_4 är en fenylgrupp med 3 eller 4 substituenten, eller är en omättad 5-medlems heterocyklisk grupp med endast en heteroatom vald från syre, svavel och kväve, varvid R_4 substituerats med följande: CF_3 , XR_{22} , nitro, halogen, CN, alkyl C1-6, formyl, dioxalanyl, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{COR}_{24}$, $-\text{CONR}_{25}\text{R}_{26}$, eller amino, som selektivt substituerats med fenylsulfonyl eller trifluoracetyl, och i gruppen R_4 finns en substituent bredvid den atom, över vilken R_4 är bunden vid den övriga molekylen,

R_{22} är fenyl eller alkyl C1-6 selektivt substituerad med halogen, X är O eller $\text{S}(\text{O})_n$,

n är 0, 1 eller 2, och

R_{23} , R_{24} , R_{25} och R_{26} , vilka kan vara likadana eller olika, är envar väte eller alkyl C1-6,

förutsatt, att i) då R_1 är väte eller metyl, är R_2 CH_2F , R_3 är metyl och R_5 är 1-metyletyl eller cyklopentyl, så är R_4 icke 2-(trifluormetyl)-3-klor-6-fluorfenyl,

ii) då R_1 är väte, är R_2 CH_2F , R_3 är metyl och R_5 är 1-metyletyl, så är R_4 icke 2,3-diklor-6-fluorfenyl, och

iii) då R_4 är en heterocyklisk grupp, är åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 något annat än alkyl eller alkoxialkyl, eller av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt av en förening med formeln I, som har en basisk kväveatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) bringas att reagera föreningar med formlerna V, VII, X och XIV

$R_4\text{CHO}$	V
$R_5\text{OOCCH}_2\text{COR}_6$	VII
$R_3\text{OOCCH}_2\text{COR}_2$	X
$R_1\text{NH}_2$	XIV

eller deras partiella kondensat,

i vilka R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 och R_6 avser samma som ovan,

b) bildas en förening med formeln I, som innehåller en grupp $-\text{S(O)}_m-$, där m är 1 eller 2, genom selektiv oxidation av en motsvarande förening med formeln I, där m är 0 eller 1,

c) bildas en förening med formeln I, där den ena eller bägge av grupperna R_2 och R_6 är $-\text{CHF}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{F}$, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där den ena eller bägge av grupperna R_2 och R_6 analogt är $-\text{CHO}$ eller $-\text{CH}_2\text{L}$, där L är $-\text{OH}$ eller en god avgående grupp, att reagera med ett fluoreringsämne,

d) bildas en förening med formeln I, som har en $-\text{CHO}$ -substituent,

i) genom selektiv hydrolys av en motsvarande förening med formeln I, som har en $-\text{CH(OR}_{27})_2$ -substituent,

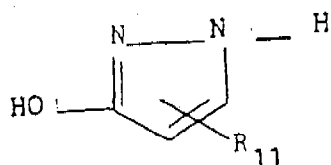
där R_{27} är alkyl C1-6 eller bägge R_{27} -grupperna tillsammans bildar en $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -kedja, eller

ii) genom selektiv oxidation av en motsvarande förening med formeln I, som har en $-\text{CH}_2\text{OH}$ -substituent,

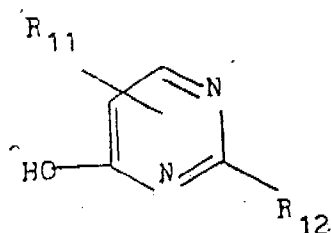
e) bildas en förening med formeln I, där den ena av grupperna R_2 och R_6 är $-\text{CH}_2\text{OH}$, genom selektiv hydrolys av en motsvarande förening med formeln I, där den ena av grupperna R_2 och R_6 är $-\text{CH}_2\text{O}_7$ och 7 är en god avgående grupp,

f) bildas en förening med formeln I med en grupp $-\text{CN}$, genom att eliminera ROH från motsvarande förening med formeln I, som har

- en grupp $-\text{CH}=\text{NOR}$, där $-\text{OR}$ är en god avgående grupp,
- g) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är väte, eller åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 har en $-\text{COOH}$ -grupp, genom att avspjälka reduktivt eller hydrolysera en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är något annat än väte eller åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 har en karboxylsyraestergrupp,
- h) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är något annat än väte eller åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 har en karboxylsyraestergrupp eller en beta keto-estergrupp, genom att förestra eller bytesförestra en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är väte eller är någon annan grupp R_3 eller R_5 än vad som önskas i slutprodukten, eller åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 innehåller en $-\text{COOH}$ -grupp,
- i) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 är metyl, genom selektiv reduktion av en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 är $-\text{CH}_2\text{Y}$ och Y är en grupp, som kan spjälkas till väte,
- j) bildas en förening med formeln I, som har en $-\text{NH}_2$ -substituent, genom att avlägsna skyddsgruppen från motsvarande förening, som har en skyddad aminogrupp,
- k) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är alkyl substituerad med en grupp med formeln II eller III, genom att bringa motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är alkyl substituerad med en god avgående grupp, att reagera analogt med en förening med formeln XI eller XII



XI



XII

eller med dess tautomer eller salt,

där R_{11} och R_{12} avser samma som ovan,

- l) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är alkyl substituerad med en grupp $-\text{CH}(\text{R}_{36})$ $(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, där R_{36} är väte eller alkyl, genom selektiv hydrolys av en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_3 och R_5 är alkyl substituerad med 3-oxetanyl, som i sin tur selektivt substituerats i 3-ställning med alkyl,
- m) bildas en förening med formeln I, där R_1 är alkyl C1-6, genom C1-6-alkylering av en motsvarande förening med formeln I, där R_1 är väte,
- n) bildas en förening med formeln I, där en av grupperna R_{14} och R_{15} är en grupp med formeln IV, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där en av grupperna R_{14} och R_{15} är $-\text{C}(=\text{NCN})\text{Salkyl}$ C1-6, att reagera med hydrazin,
- o) bildas en förening med formeln I, där R_{14} och R_{15} tillsammans bildar en kedja $-\text{CR}_{16}=\text{N}-\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18}-$, genom att bringa motsvarande förening med formeln I, där R_{14} och R_{15} bägge är väte, att reagera med ammoniak och alkanaldehyd och alken^{an}dion, där bägge syreatomerna ligger vid närliggande kolatomer,

p) bildas en förening med formeln I, där R_{19} är alkylamino-karbo-nyl eller en 5-medlems ring, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där R_{19} är väte, att reagera med alkylisocyanat eller med en motsvarande 5-medlems ringförening, som har en god avgående grupp,

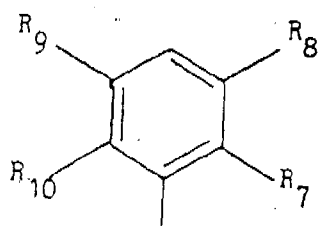
q) bildas en förening med formeln I, där R_{14} eller R_{15} är en grupp $-C(=NCN)Salkyl$ Cl-6, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_{14} och R_{15} är väte, att reagera med di-alkyl(Cl-6)N-cyano-iminoditiokarbonat,

r) bildas en förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 substituerats med en 2-amino-6-hydroxi-pyrimidin-4-ylgrupp, genom att bringa en motsvarande förening med formeln I, där åtminstone en av grupperna R_2 och R_6 substituerats med en beta ketoestergrupp, att reagera med guanidin, eller

s) bildas en optisk isomer av en förening med formeln I genom isolering från föreningens optiska isomerblandning,

och om så önskas eller vid behov öveföres den erhållna föreningen med formeln I till sitt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt eller tvärtom.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att gruppen R_4 har formeln XIII



XIII

där R_7 är trifluormetyl, fenyltio, fluor, fenylsulfonyl, nitro eller klor,

R_8 är nitril, klor, fluor, fenyltio, metyltio, fenylsulfonyl-amino, trifluoracetyl, trifluormetyl, metoxi, propyltio, nitro eller amino,

R_9 är väte, fluor eller klor, och
 R_{10} är väte, fluor, metoxi eller klor.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är väte, R_2 är $-\text{CH}_2\text{F}$ eller CH_3 , R_3 är metyl, R_5 är 3-tietanyl, 1-metyletyl, cyklobutyl, 3-tietanyl-S,S-dioxid, 6-(5-fenyl-3-pyrazolyloxi)hexyl, cyklopropylmetyl, 6-((6-metyl-2-fenyl-4-pyrimidinyl)oxi)hexyl eller etyl, R_6 är metyl eller (2-aminoetoxi)metyl och R_4 är 3-nitro-2-tienyl eller en grupp med formeln XIII, där R_7 är CF_3 , R_8 är Cl eller CN, R_9 är väte och R_{10} är F.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln I är 3-metyl 5-(3-tietanyl) 4-(3-cyano-6-fluor-2-(trifluormetyl)-fenyl)-2-(fluormetyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3,5-pyridindikarboxylat,

3-metyl 5-(6-((6-metyl-2-fenyl-4-pyrimidinyl)-oxi)hexyl 4-(3-klor-6-fluor-2-(trifluormetyl)-fenyl)-2-(fluormetyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3,5-pyridinkarboxylat eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller

3-etyl 5-metyl 2-((2-aminoetoxi)metyl)-4-(3-klor-6-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)-6-(fluormetyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylat eller dess farmaceutiskt godtagbara salt.

5. Användning av en förening med den i något av patentkraven 1 - 4 definierade formeln I vid framställning av en farmaceutisk blandning, vilken användes vid skötsel av kardiovaskulärt tillstånd.