

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 932105 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 932105

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.05.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.05.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.11.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

12.05.1992 DE 4215587

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • **Dressel, Jürgen**, Germany, SAKSA, (DE)
- 2 • **Fey, Peter**, Wuppertal, SAKSA, (DE)
- 3 • **Hanko, Rudolf H.**, 40237 Düsseldorf, SAKSA, (DE)
- 4 • **Hübsch, Walter**, 42113 Wuppertal, SAKSA, (DE)
- 5 • **Krämer, Thomas**, Germany, SAKSA, (DE)
- 6 • **Müller, Ulrich E.**, Germany, SAKSA, (DE)
- 7 • **Müller-Gliemann, Matthias**, 42697 Solingen, SAKSA, (DE)
- 8 • **Beuck, Martin**, Germany, SAKSA, (DE)
- 9 • **Kazda, Stanislav**, 42115 Wuppertal, SAKSA, (DE)
- 10 • **Wohlfeil, Stefan**, 40724 Hilden, SAKSA, (DE)
- 11 • **Knorr, Andreas**, 40699 Erkrath, SAKSA, (DE)
- 12 • **Stasch, Johannes-Peter**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Sulfonylibentsyylisubstituoituja bentso- ja pyridopyridoneja

Sulfonylbensylsubstituerade benso- och pyridopyridoner

Sulfonyyllibentsyyllisubstituoituja bentso- ja pyridopyridoneja

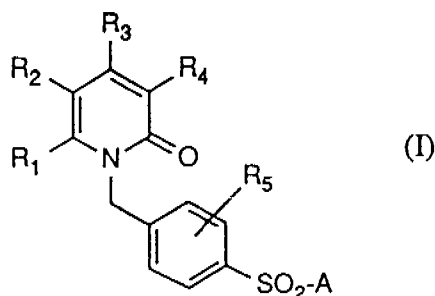
Keksintö koskee sulfonyyllibentsyyllisubstituoituja bentso- ja pyridopyridoneja, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääkeaineissa, erityisesti verenpainetta laskevina ja valtimon haurauskovetustaudin vastaisina aineina.

On tunnettua että reniini, joka on proteolyyttinen entsyymi, in vivo lohkaisee angiotensinogeenistä dekapeptidiä angiotensiini I:tä, joka taas hajoaa keuhkoissa, munuaisissa ja muissa kudoksissa verenpainetta korottavaksi oktapeptidiksi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II:n erilaiset vaikutukset kuten esimerkiksi verisuonten supistuminen, Na^+ -retentio munuaisissa, aldosteronin vapautuminen lisämunuaisissa ja sympaattisen hermoston tonuksen lisäys vaikuttavat synergistisesti verenpaineen korotuksen suhteen.

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

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

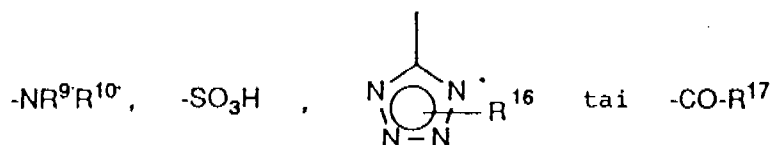
Keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia sulfonyyllibentsyyllisubstituoituja bentso- ja pyridopyridoneja,



jossa

- R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, alkenyyliä tai alkinyyliä, jossa kussakin on jopa
- 5 8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu sykloalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 6 hiiliatomia tai fenyyllillä, tai sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,
- 10 suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai fenyyliä, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä halogeeni, nitro,
- 15 syaani, hydroksi, hydroksimetyyli, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi ja suoraketjuinen tai haaroittunut alkyylili tai alkoksi, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ tai $-NR^9R^{10}$, jossa R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä,
- 20 liä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä, B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 8 hiiliatomia,
- 25 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa R^{11} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, bentsyyliä tai fenyyliä, joka
- 30 mahdollisesti on substituoitu metyyllillä, R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa fenyyli- tai pyridyyliarenkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä hydroksi, formyyli, karboksi, halogeeni,
- 35 suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbo-

nyyli, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut perfluorialkyyli, jossa on jopa 6 hiiliatomia tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on jopa 8 hiiliatomia, joka voi olla substituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai ryhmällä, jonka kaava on $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^5 tarkoittaa vetyä, nitroa, halogeenia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluorialkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ tai $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, jossa R^{12} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä, R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, A tarkoittaa typpiä atomin kautta sidottua 3- - 8-jäsenistä, tyydyttynyttä heterosyklistä ryhmää, jossa on jopa kaksi muuta heterosyklistä atomia ryhmästä S, N ja O, ja joka joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samalla tai erilaisella tähteellä, jonka kaava on



jossa R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä, ja ovat samanlaisia tai erilaisia, R^{16} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliä, ja

R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 8 hiiliatomia, fenoksia tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^{18}R^{19}$, jossa

5 R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, ja niiden suoloja.

Keksinnön mukaiset sulfonyylibentsyyli-substituoidut bentso- ja pyridopyridonit voivat myös esiintyä suoloinaan. Yleensä tarkoitetaan tässä yhteydessä orgaanisten tai epäorgaanisten emästen tai happojen suoloja.

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

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

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeerisinä muotoina, enantiomeereinä tai diastereoisoi-

meereinä. Keksintö koskee sekä enantiomeerejä että diastereoisomeerejä ja niiden kaikkia seoksia. Rasemaattiseokset kuten diastereomeerit voidaan tunnetuilla menetelmillä erottaa stereoisomeerisesti yksittäisiksi aineosiksi [vrt. 5 E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

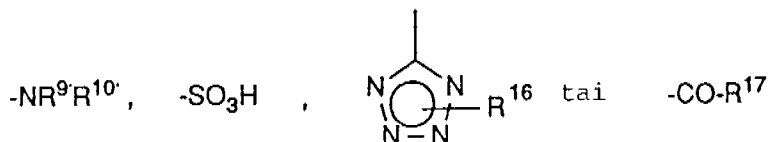
Typpiatomin kautta sidottu 3- - 8-jäseninen, tyydyttynyt heterosyklinen ryhmä, jossa heteroatomeina lisäksi voi olla jopa kaksi happi-, rikki- ja/tai typpiatomia 10 tarkoittaa yleensä atsetidyyliä, piperidyyliä, morfolinyyliä, piperatsinyyliä tai pyrrolidinyyliä. Edullisia ovat 5- ja 6-jäseniset renkaat, joissa on happiatomi ja/tai jopa kaksi typpiatomia kuten esim. piperidyyli, morfolinyyli, tai pyrrolidinyyli. Erityisen edullisia ovat piperidyyli ja pyrrolidinyyli. 15

Edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkenyyliä tai alkinyyliä, jossa kussakin on jopa 20 6 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, hydroksilla, tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyllillä, tai 25 syklopropyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai fenyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai fenyyliä, joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samoilla 30 tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, hydroksimetyyli tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi, jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, tai 35 ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ tai $-NR^9R^{10}$, jossa

- R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai bentsyyliä, B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,
- 5 R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa
- 10 R^{11} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenyyliä tai toluyyliä, R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa fenyyli- tai pyridyyliarenkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituen-
- 15 teillä ryhmästä hydroksi, formyyl, karboksi, fluori, kloori, bromi, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut perfluoriaalkyyli, jossa on jopa 4 hiiliatomia tai suoraketjuinen tai haaroittunut
- 20 alkyyli, jossa on jopa 6 hiiliatomia, joka puolestaan voi olla substituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai ryhmällä, jonka kaava on $-CONR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä,
- 25 R^5 tarkoittaa vetyä, nitroa, fluoria, klooria, bromia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluoriaalkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ tai $-NR^{13}-CO-R^{15}$, jossa
- 30 R^{12} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
- 35 jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä,

A tarkoittaa typpiatomin kautta sidottua piperidyyliä, pyrrolidinyyliä tai morfolinyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu tähteellä, jonka kaava on

5



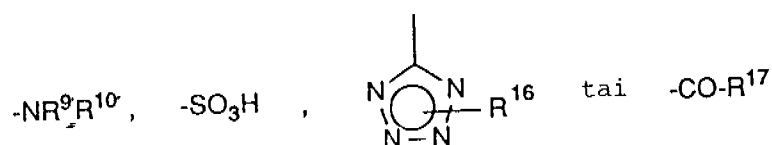
jossa

- 10 R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä, ja ovat samanlaisia tai erilaisia, R^{16} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliä, ja
- 15 R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia, fenoksia tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^{18}R^{19}$, jossa R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja niiden suolat.
- 20

Erityisen edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa

- R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, tai syklopropyyliä tai fenyyliä, tai suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikarbonyyliä, jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, bentsyylioksikarbonyyliä tai karboksia, tai ryhmää, jonka kaava on
- 25 $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ tai $-NR^9R^{10}$, jossa R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyyliä, etyyliä tai bentsyyliä, B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,
- 30

- R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,
 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai
- 5 R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa R^{11} tarkoittaa metyyliä, fenyyliä tai toluyyliä, R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa kondensoituneen fenyyli- tai pyridyyliarenkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla
- 10 substituentteilla ryhmästä hydroksi, karboksi, fluori, kloori, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut perfluorialkyyli, jossa on jopa 3 hiiliatomia tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli,
- 15 jossa on jopa 4 hiiliatomia, joka puolestaan voi olla substituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai ryhmällä, jonka kaava on $-CONR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä,
- 20 R^5 tarkoittaa vetyä, nitroa, fluoria, klooria, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluorialkyylä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ tai $-NR^{13}-CO-R^{15}$, jossa
- 25 R^{12} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylä,
- 30 jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, A tarkoittaa typpiä kautta sidottua piperidyyliä tai pyrrolidinyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu tähteellä, jonka kaava on



5

jossa

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

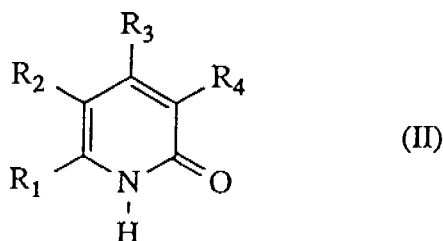
10 R^{16} tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä tai trifenyylimetyyliä, ja

R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenoksia tai ryhmää, jonka kaava on $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, jossa

15 R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, ja niiden suolat.

Lisäksi keksittiin menetelmä keksinnön mukaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yleisen kaavan II mukainen pyridoni

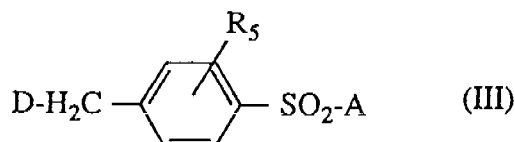
20



25

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

30



jossa R^5 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä ja

D tarkoittaa halogeenia, edullisesti bromia, orgaanisissa liuottimissa, emäksen ja mahdollisesti katalysaattorin läsnä ollessa,

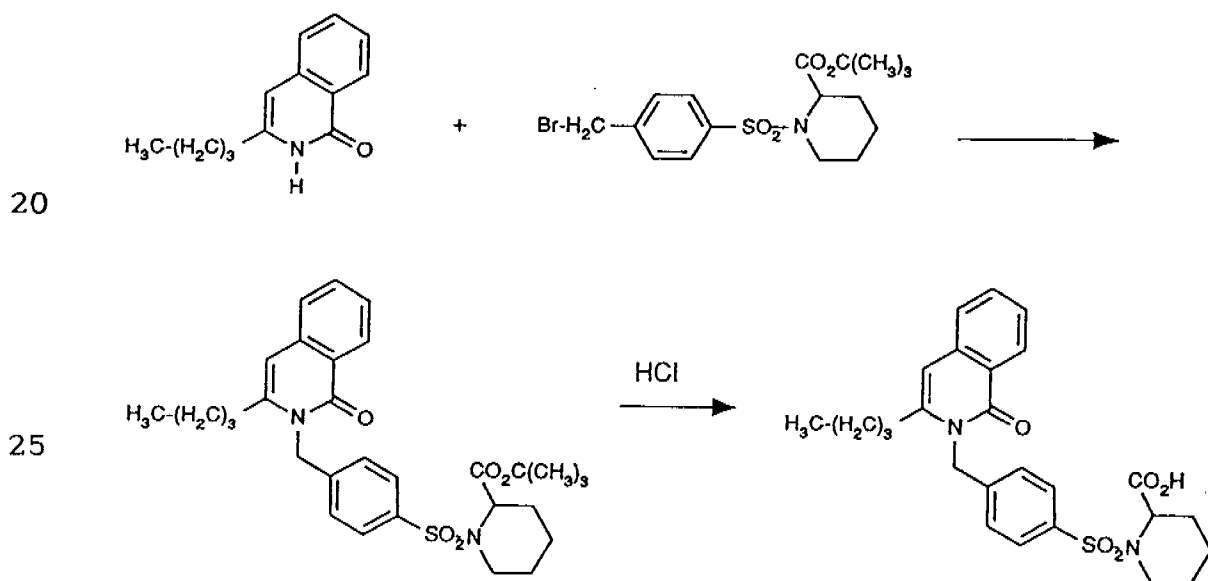
ja siinä tapauksessa, että R^{16} ei tarkoita vetyä, suoritetaan tämän jälkeen alkylointi,

ja happojen ollessa kysymyksessä ($R^{17} = OH$) saippuoitetaan vastaavat esterit,

ja estereiden ja amidien ollessa kysymyksessä suoritetaan, mahdollisesti aktivoidun karboksyylihappovaiheen kautta, esteröinti tahi amidointi,

jolloin sekä substituentit R^1 , R^2 ja R^5 , kuten myös fenyyli- ja pyridyyliin (R³/R⁴) substituentit vaihdetaan tavanomaisin menetelmin.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan havainnollistaa esimerkiksi seuraavan kaavion avulla:



30 Liuottimiksi menetelmässä sopivat tavanomaiset orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti eetterit kuten dietyyli-eetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolidimetyyli-eetteri, 1,2-dimetoksietaani tai hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, heksaani, sykloheksaani tai maaöl-

35 jyfraktiot tai halogeenihiilivedyt kuten dikloorimetaani,

trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietyleeni, trikloorietyleeni tai klooribentseeni, tai etikkaesteri, trietyyliamiini, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyylliformamidi, heksametyyllifosforihappotriamidi, asetoni-
 5 triili, asetoni tai nitrometaani. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Edullisesti käytetään tetrahydrofuraania ja 1,2-dimetoksietaania.

Emäksinä voidaan keksinnön mukaisessa menetelmässä yleensä käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit kuten
 10 esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai litiumhydroksidi, bariumhydroksidi, alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatit kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kalsiumkarbonaatti tai cesiumkarbonaatti, tai alkalimetalli-
 15 tai maa-alkalimetallialkoholaatit kuten natrium- tai kaliummetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti, tai litiumdi-isopropyliamidi (LDA), tai orgaaniset amiinit (trialkyyli-(C₁₋₆)amiinit) kuten trietyyliamiini, tai heterosyklit kuten 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsa-
 20 bisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, diaminopyridiini, metyylipyridiini tai morfoliini. On myös mahdollista käyttää emäksinä alkalimetalleja kuten natriumia ja niiden hydridejä kuten natriumhydridiä. Kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, kalium-tert-butylaatti ja cesiumkarbonaat-
 25 ti ovat edullisia.

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

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä
 30 lämpötilavälillä -100 °C - +100 °C, edullisesti 0 - +40 °C:ssa.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää menetelmää ylipaineessa tai alipaineessa esim. välillä 0,5 -
 35 5 bar (50 - 500 kPa).

Trifenyyylimetyyliryhmän lohkaus suoritetaan etikahapon tai trifluorietikkahapon ja veden tai jonkin edellä mainitun alkoholin tai vesipitoisen kloorivetyhapon avulla asetonin läsnä ollessa tai myös alkoholien avulla.

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

Katalysaattoreiksi sopivat kalium- tai natriumjodidi, edullisesti natriumjodidi.

- 10 Alkylointi suoritetaan yleensä alkylointiaineilla kuten (C₁₋₆)-alkyylihydrogenideilla, sulfonihappestereillä tai substituoiduilla tai substituomattomilla (C₁₋₆)-dialkyyli- tai (C₁₋₆)-diaryylisulfonaateilla, edullisesti metyylijodidilla tai dimetyylisulfaatilla.

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

- 20 Emäksinä voidaan saippuoimisessa käyttää tavanomaisia epäorgaanisia emäksiä. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit ja maa-alkalimetallihydroksidit kuten esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi, tai alkalimetallikarbonaatit kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti tai natriumvetykarbonaatti, 25 tai alkalimetallialkoholaatit kuten natriummetanolaatti, natriumetanolaatti, kaliummetanolaatti, kaliumetanolaatti tai kalium-tert-butylaatti. Erityisen edullisesti käytetään natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai litiumhydroksidia.

- 30 Liuottimiksi saippuoimisessa sopivat vesi tai saippuoimisessa tavanomaiset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai butanoli, tai eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dimetyyliformamidi, 35 tai dimetyylisulfoksidi. Erityisen edullisesti käytetään

alkoholeja kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia. On myös mahdollista käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Tetrahydrofuraani ja metanoli ovat edullisia.

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

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

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

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

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

25 Reaktiota suoritettaessa syntyvät ensimmäisessä vaiheessa keksinnön mukaisten yhdisteiden karboksylaattit välituotteina, jotka voidaan eristää. Keksinnön mukaiset hapot saadaan käsittelemällä karboksylaatteja tavanomaisilla epäorgaanisilla hapoilla. Näihin kuuluvat edullisesti mineraalihat kuten esim. kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo ja fosforihappo. Tällöin on valmistettaessa karboksyylihappoja osittautunut edulliseksi tehdä saippuoinnin emäksinen reaktioseos happamaksi toisessa vaiheessa karboksylaatteja eristämättä. Hapot voidaan tämän jälkeen eristää tavalliseen tapaan. Emäksisten heterosyklisen tapauksissa voidaan karboksylaattiluoksia käsitte-

35

lemällä edellä mainituilla hapoilla myös saada heterosyklarisen suoloja epäorgaanisten happojen kanssa.

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

Amidointi ja sulfonamidointi voidaan mahdollisesti suorittaa aktivoituneen happohalogenidivaiheen kautta, jolloin tämä voidaan valmistaa saattamalla vastaava happo reagoimaan tionyylikloridin, fosforitrikloridin, fosforipentakloridin, fosforitribromidin tai oksalyylikloridin kanssa.

Amidointi ja sulfonamidointi suoritetaan yleensä lämpötilavälillä $-20 - +80\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-10 - +30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja normaalipaineessa.

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

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

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

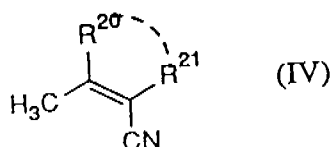
Dehydraatioreagensseiksi sopivat karbodiimidit kuten esim. di-isopropyylikarbodiimidi, disykloheksyylikarbodiimidi tai N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodiimidihydrokloridi tai karbonyyliyhdisteet kuten karbonyylidiimidatsoli tai 1,2-oksatsoliumyhdisteet kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3-sulfonaatti tai pro-

paanifosforihappoanhydridi tai isobutyryliklooriformiaatti tai bentsotriatsolyylioksi-tris-(dimetyyliamino)fosfoniumheksyylifluorifosfaatti tai fosfonihappodifenyyliesteriamidi tai metaanisulfonihappokloridi, mahdollisesti emästen, kuten trietyyliamiinin tai N-etyylimorfoliinin tai N-metyylipiperidiinin tai disykloheksyylikarbodi-imidin ja N-hydroksimeripihkahappoimidin läsnä ollessa [vrt. J.C. Sheehan, S.L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 (1973); F.E. Frerman et al., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) ja N.B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)].

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

Yleisen kaavan (II) mukaiset pyridonit ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa

[A] siinä tapauksessa, että R^3 ja R^4 muodostavat fenyylirenkkaan, siten, että yleisen kaavan (IV) mukainen yhdiste



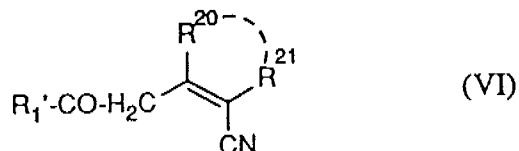
jossa R^{20} ja R^{21} muodostavat mahdollisesti substituoidun fenyylirenkkaan, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa

$R^{1'}-CO_2-E$ (V)

jossa

$R^{1'}$ tarkoittaa alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyylitähdettä, ja

E tarkoittaa C₁₋₄-alkyyliä, edullisesti metyyliä, suojakaasuatmosfäärissä, jossakin edellä mainitussa liuottimessa ja jonkin siinä mainitun emäksen ja/tai katalysaattorin läsnä ollessa, edullisesti ammoniakkin ja kaliumamidin läsnä ollessa, yleisen kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi



10

jossa

R^{1'}, R²⁰ ja R²¹ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja tämän jälkeen syklisoidaan happojen kanssa alkoholissa, edullisesti rikkihapon kanssa etanolissa, ja

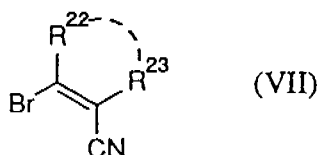
15

siinä tapauksessa että R¹ ei tarkoita alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyliähdettä, derivatisoidaan substituentti R^{1'} tavanomaisin menetelmin,

[B] siinä tapauksessa, että

20

R³ ja R⁴ yhdessä muodostavat fenyyli- tai fenyylirenkaan, siten, että esimerkiksi yleisen kaavan (VII) mukainen pyridiini



25

jossa

R²² ja R²³ muodostavat mahdollisesti substituoidun pyridiylirenkaan, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa

30

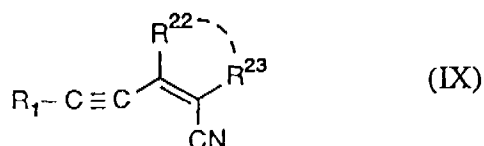


jossa

R¹ tarkoittaa samaa kuin edellä,

autoklaavissa suojakaasuatmosfäärissä katalysaattorin/apu-
 aineen läsnä ollessa, edullisesti bis-(trifenyylifosfii-
 ni)-palladium(II)kloridi/kupari(I)jodidi-systeemissä ylei-
 sen kaavan (IX) mukaiseksi yhdisteeksi

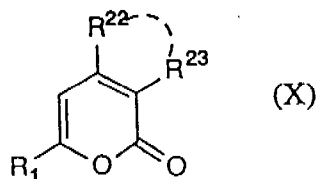
5



10 jossa

R^1 , R^{22} ja R^{23} tarkoittavat samaa kuin edellä ja tämän jäl-
 keen syklisoidaan joko suoraan kohdan [A] mukaisesti tai
 ensin yleisen kaavan (X) mukaisen vaiheen kautta

15



jossa

20 R^1 , R^{22} ja R^{23} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja tämän jäl-
 keen saatetaan syntynyt tuote reagoimaan ammoniakkin kans-
 sa,
 ja siinä tapauksessa, että R^2 ei tarkoita vetyä, derivati-
 soidaan tavanomaisin menetelmin, ja
 25 jolloin myös fenyyli- ja pyridyyli-substituentit (R^3/R^4)
 mahdollisesti vaihdetaan.

Katalysaattoria/apuainetta käytetään yleensä
 0,001 - 0,5 moolia, edullisesti 0,01 - 0,3 moolia, 1 moo-
 lia yleisten kaavojen (IV) ja (VII) mukaista yhdistettä
 30 kohti.

Emästä käytetään yleensä 1 - 5 moolia, edullisesti
 1 - 3 moolia, 1 moolia yleisen kaavan (IV) mukaista yhdis-
 tettä kohti.

Eri reaktiovaiheiden reaktiolämpötilat ovat lämpö-
 35 tilavälillä 0 - +180 °C, edullisesti +20 - +150 °C.

Eri reaktiovaiheet voidaan suorittaa sekä normaali-
paineessa että korotetussa paineessa, esim 0,5 - 5 bar
(50 - 500 kPa) ja mahdollisesti suojakaasuatmosfäärissä.

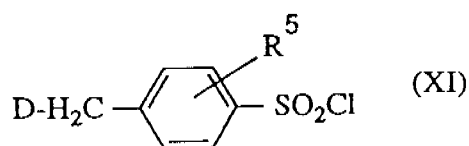
Yleisten kaavojen (IV), (V) ja (VI) mukaiset yhdis-
teet ovat suuremmaksi osaksi tunnettuja tai niitä voidaan
valmistaa tavanomaisin menetelmin (vrt. esim. J. Org.
Chem. 1966, 31, 3807).

Yleisen kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat osit-
tain uusia ja niitä voidaan valmistaa esim. siten, että
vastaavat 3-bromisubstituoidut pyridiinit saatetaan rea-
goimaan vetyperoksidin kanssa etikkahapossa vastaaviksi
pyridiini-N-oksideiksi ja toisessa vaiheessa viedään syaa-
niryhmä paikalleen tavanomaisin menetelmin, esim. trime-
tyylisilyylisyanidin avulla asetonitriilissä trietyyliam-
iinin läsnä ollessa, lämpötilavälillä +20 - +120 °C, edul-
lisesti +60 - +100 °C (vrt. J. Org. Chem. 1958, 23, 1616,
Chem. Pharm. Bull. 1985, 35, 565).

Yleisen kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet ovat si-
nänsä tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin
menetelmin.

Yleisten kaavojen (IX) ja (X) mukaiset yhdisteet
ovat osittain uusia ja niitä voidaan valmistaa esim. kuten
edellä on kuvattu tai julkaistujen menetelmien mukaisesti
(vrt. esim. Chem. Pharm. Bull. 34 (7), 2760 - 5; 33 (2),
626 - 33; Heterocycles 32 (5), 1013 - 16, Indian. J.
Chem., Sect. B, 20B (5), 376 - 9; Chem. Pharm. Bull. 1988,
36, 1890).

Yleisen kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat uusia
ja niitä voidaan valmistaa siten, että yleisen kaavan (XI)
mukainen substituoitu bentsyylisulfonihappokloridi



jossa

R⁵ tarkoittaa samaa kuin edellä ja

D tarkoittaa halogeenia, edullisesti bromia, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa

5



jossa

A tarkoittaa samaa kuin edellä, jossakin edellä mainitussa liuottimessa ja emäksessä, edullisesti dikloorimetaanissa ja trietyyliamiinissa.

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

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

Reaktiota suoritettaessa käytetään emästä yleensä 1 - 3 moolia, edullisesti 1 - 1,5 moolia, 1 moolia yleisen kaavan (IV) mukaista yhdistettä kohti. Erityisen edullisesti käytetään ekvimolaariset reaktanttimäärät.

Reaktio suoritetaan yleensä lämpötilavälillä -10 - +40 °C, edullisesti -10 - 0 °C ja normaalipaineessa.

Yleisten kaavojen (XI) ja (XII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

Keksinnön mukaisilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on ennalta aavistamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on spesifinen A II-antagonistinen vaikutus koska ne inhiboivat angiotensiini II:n sitoutumista reseptoreihin. Ne estävät angiotensiini II:n vasokonstriktoriset ja aldosteronin erittymistä lisäävät vaikutukset. Tämän lisäksi ne estävät siileiden lihassolujen lisääntymistä.

Niitä voidaan sen tähden käyttää lääkeaineissa hoidettaessa valtimoiden kohunnutta verenpainetta ja haurauskovetustautia. Lisäksi niitä voidaan käyttää hoidettaessa sepelvaltimoiden sairauksia, sydämen vajaatoimintaa, aivo-

5 toiminnan häiriöitä, verettömyydestä johtuvia aivosairauksia, perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, munuaisten ja lisämunuaisten toimintahäiriöitä, hengitystiehyeiden keuhkoputken kouristuksia ja verisuonisairauksia, Na^+ -retentiota ja vesipöhöjä.

10 **Agonisteilla aikaansaatuja supistusten estämisen tutkiminen**

Molempia sukupuolia olevia kaniineja tapettiin lyömällä niskaan ja niistä valutettiin veri pois, tai ne nukutettiin nembutaalilla (noin 60 - 80 mg/kg i.v.) ja tapettiin avaamalla rintakehä. Rintavaltimo poistettiin, se

15 vapautettiin sidekudoksesta ja jaettiin 1,5 mm leveisiin rengassuikaleihin, jotka erikseen laitettiin kuormituksella noin 3,5 g 10 ml:aan karbogeeniä sisältävää elinkylpyä, jonka lämpötila oli 37 °C ja jossa oli Krebs-Henseleit-

20 elatusliuosta, jonka koostumus oli: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$; 1,2 mmol/l KH_2PO_4 ; 10 mmol/l glukosia; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ ja 25 mmol/l NaHCO_3 .

Supistukset mitattiin isometrisesti Statham UC2

25 -soluilla siltavahvistimen avulla (ifd Mulheim tahi DSM Aalen) ja ne digitalisoitiin ja analysoitiin A/D-Wandlerilla (System 570, Keithley München). Agonistiannosvaikutuskäyrien mittaus (DWK) suoritettiin kerran tunnissa. Jokaista DWK:ta kohti laitettiin kylpyyn 3 tahi 4 yksittäiskonsentraatiota 4 minuutin välein. DWK:n ja sitä seuraavien pesusyklien jälkeen (16 kertaa 5 sekuntia/minuutti

30 yllä mainitulla elatusliuoksella) oli 28-minuuttinen lepo- tahi inkubaatiofaasi, jolloin supistukset yleensä saavuttivat lähtöarvot.

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

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

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

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

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät angiotensiini II:lla aikaansaatuja kaniinin valtimon supistuksia suhteessa annokseen. Kaliumdepolarisaatiolla tai muilla agonisteilla aikaansaatu supistus ei estynyt tai estyi vain heikosti.

Taulukko A

Eristetyn kaniinin aortarenkaan astiasupistuksen estäminen in vitro

Esimerkki 2 $IC_{50} = 660$ nM

Verenpainemittaukset rotilla, joille oli ruiskutettu angiotensiini II:ta

Urospuoliset Wistarrotat (Moellegaard, Kööpenhamina, Tanska), joiden ruumiinpaino oli 300 - 350 g, aneste-soitiin tiopentaalilla. Trakeotomian jälkeen sijoitettiin femoraalivaltimoon katetri angiotensiini II-infuusiota varten ja katetri yhdisteen antoa varten. Kun vegetatiiviset hermot oli salvattu antamalla pentoliinia (5 mg/kg

i.v.), aloitettiin angiotensiini II-infuusio (0,3 µg/kg/min). Kun verenpaine arvot olivat stabiloituneet annettiin testattavaa yhdistettä joko laskimoon tai suspensiona tai liuoksena 0,5-%:isessa tyloosissa. Yhdisteen vaikutuksesta johtuneet verenpaineen muutokset on taulukossa ilmoitettu keskiarvoina $\pm$ SEM.

Verenpainetta laskevan vaikutuksen määrittäminen rotilla, joilla on korkea verenpaine

Keksinnön mukaisten yhdisteiden verenpainetta laskeva vaikutus suun kautta annettuina tutkittiin hereillä olevien rottien avulla, joille kirurgisesti oli aiheutettu munuaisvaltimon ahtautuma. Tällöin oikeanpuolinen munuaisvaltimo ahtautettiin 0,18 mm:n hopeaclipsillä. Tämän laatu-
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995
 1000
 1005
 1010
 1015
 1020
 1025
 1030
 1035
 1040
 1045
 1050
 1055
 1060
 1065
 1070
 1075
 1080
 1085
 1090
 1095
 1100
 1105
 1110
 1115
 1120
 1125
 1130
 1135
 1140
 1145
 1150
 1155
 1160
 1165
 1170
 1175
 1180
 1185
 1190
 1195
 1200
 1205
 1210
 1215
 1220
 1225
 1230
 1235
 1240
 1245
 1250
 1255
 1260
 1265
 1270
 1275
 1280
 1285
 1290
 1295
 1300
 1305
 1310
 1315

Reseptorisitoutumista koskevat tutkimukset suoritettiin osittain puhdistetulla naudan lisämunuaisen kuorella radioaktiivisella angiotensiini II:lla 0,25 ml:n koetilavuuksilla, joissa oli osittain puhdistetut membraanit (50 - 80 µg), ^3H -angiotensiini II:ta (3 - 5 nM), testipuskuriliuosta (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2 , 0,25 % BSA) ja tutkittavaa yhdistettä. 60 minuutin inkubaatioajan jälkeen huoneenlämpötilassa erotettiin näytteen ei-sitoutunut radioaktiivisuus kostutetulla lasisuodattimella (Whatman GF/C) ja sitoutunut radioaktiivisuus mitattiin spektrofotometrisesti skintillaatioseoksessa sen jälkeen kun proteiini oli pesty jääkylmällä puskuriliuoksella (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 5 % PEG 6000). Raaka-arvot analysoitiin tietokoneella K_i - ja IC_{50} -arvoiksi (K_i : käytetyn radioaktiivisuuden suhteen korjatut IC_{50} -arvot; IC_{50} -arvot: konsentraatio, jolloin tutkittava yhdiste aikaansaa radioligandin kokonaissitoutumisen 50-%:isen inhibition).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus sileiden lihassolujen lisääntymisen estoon

Tutkittaessa yhdisteiden lisääntymistä estävää vaikutusta käytettiin sileitä lihassoluja, jotka oli saatu rotalta Media-Explantat-tekniikalla (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Solut kylvettiin sopiviin viljelymaljoihin, joissa pääsääntöisesti oli 24 reikää, ja niitä viljeltiin 2 - 3 vuorokautta medium 199:ssa, jossa oli 7,5 % FCS ja 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamiinia ja 15 mM HEPES, pH 7,4 5-%:isessä hiilidioksidissa 37 °C:ssa. Tämän jälkeen solut synkronoitiin 2 - 3 vuorokautta poistamalla seerumia ja niitä stimuloitiin tämän jälkeen kasvuun A II:n seerumin ja muiden tekijöiden avulla. Samanaikaisesti lisättiin tutkittavia yhdisteitä. 16 - 20 tunnin kuluttua lisättiin 1 µCi ^3H -tymidiiniä ja 4 tunnin kuluttua määritettiin tämän aineen rakentuminen solujen TCA:lla saostettavissa olevaan DNA:han.

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

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

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

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

Yleensä on osoittautunut edulliseksi käytettäessä laskimonsisäistä antoa, käyttää määriä 0,001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,4 mg/kg ruumiinpainosta tehokaiden tulosten saavuttamiseksi, ja käytettäessä suun kautta tapahtuvaa antoa on annostus noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainosta.

Voi kuitenkin välillä olla tarpeen poiketa mainituista määristä, riippuen ruumiinpainosta tahi antotavasta, yksittäisestä suhtautumisesta lääkeaineeseen, antomuodosta ja -ajasta tahi aikavälistä, jolloin anto tapahtuu. Siten voi joissakin tapauksissa pienempikin määrä kuin edellä mainittu vähimmäismäärä olla riittävä ja joissakin tapauksissa voi olla tarpeen ylittää yläraja. Annettaessa

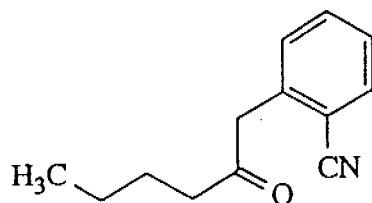
suurempia määriä voi olla edullista jakaa nämä päivän mitaan annettaviksi pienemmiksi annoksiksi.

Lähtöaineet

Esimerkki I

5 2-(oksoheksyyli)bentsonitriili

10



15

20

25

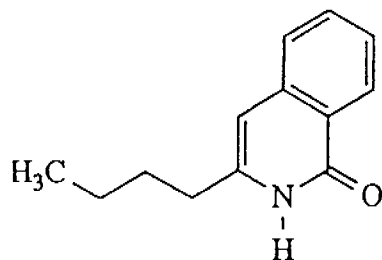
Kaliumia (3,8 g, 0,10 mol) liuotettiin argonin alla ammoniakkiin (150 ml), minkä jälkeen siihen lisättiin veitsenkärjellinen rauta(III)nitraattia ja seosta refluksoitiin 15 minuuttia. Liuos, jossa oli 2-toluyylinitriiliä (12 ml, 0,10 mol) etterissä (25 ml) lisättiin tipoittain ja 10 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli vale-
riaanahappometyyliesteriä (6,6 ml, 0,05 mol) etterissä (25 ml). Tunnin kuluttua lisättiin ammoniumkloridia
20 (6,1 g, 0,12 mol) ja eetteriä (25 ml) ja ammoniakkaa haihdutettiin yön yli. Suspensiota lämmitettiin vähän aikaa, se tehtiin happamaksi 6 N kloorivetyhapolla ja se uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeelillä (heksaani:etyyliasetatti = 5:1), jolloin
25 saatiin 3,1 g keltaista öljyä (31 % teoreettisesta).

$R_f = 0,52$ (heksaani:etyyliasetatti = 3:1).

Esimerkki II

3-butyyli-isokinoliini-1(2H)-oni

30



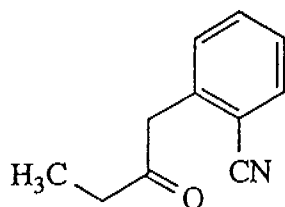
35

Jäähdyttäen samalla jäällä lisättiin esimerkin I mukaisen yhdisteen (3,1 g, 15 mmol) etanoli/vesi-seoksessa (19:1, 600 ml) väkevää rikkihappoa (60 ml). Seitsemän tunnin refluksoinnin jälkeen kaadettiin reaktioseos jään päälle ja se haihdutettiin. Saostunut tuote imettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin 1,8 g valkoista kiintoainetta (57 % teoreettisesta). Sp. 137 °C.

$R_f = 0,28$ (heksaani:etyyliasettaatti = 3:1).

Esimerkki III

2-(oksobutylyli)bentsonitriili

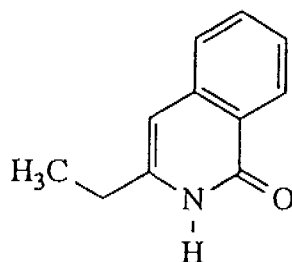


Analogisesti esimerkin I mukaisesti saatiin asyloimalla 2-toluyylinitriiliä (12 ml, 0,10 mol), propionihappometyyliesterillä (4,8 ml, 50 mmol) 3,1 g keltaista öljyä (36 % teoreettisesta).

$R_f = 0,46$ (heksaani:etyyliasettaatti = 3:1).

Esimerkki IV

3-etyyli-isokinoliini-1(2H)-oni

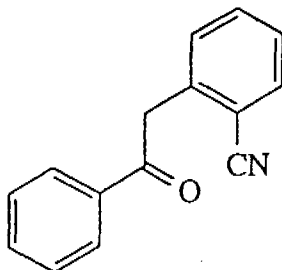


Analogisesti esimerkin I mukaisesti saatiin esimerkin III mukaisesta yhdisteestä (3,1 g, 18 mmol), 1,6 g kiintoainetta (52 % teoreettisesta). Sp. 136 °C.

$R_f = 0,13$ (heksaani:etyyliasettaatti = 3:1).

Esimerkki V**2-(bentsoyylimetyyli)bentsonitriili**

5



10

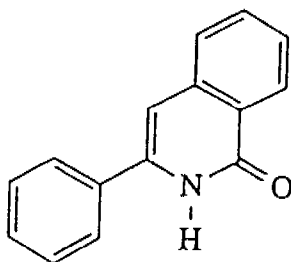
Analogisesti esimerkin I mukaisesti saatiin asyloimalla 2-toluyylinitriiliä (12 ml, 0,10 mol) bentsoehappometyyliesterillä (6,3 ml, 50 mmol), 3,1 g valkoista kiintoainetta (50 % teoreettisesta). Sp. 109 °C.

$R_f = 0,42$ (heksaani:etyyliasetatti = 3:1).

15

Esimerkki VI**3-fenyyli-isokinoliini-1(2H)-oni**

20



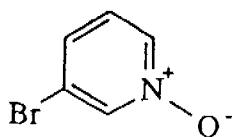
25

Analogisesti esimerkin II mukaisesti saatiin esimerkin V mukaisesta yhdisteestä (4,3 g, 19 mmol), 2,0 g kiintoainetta (46 % teoreettisesta). Sp. 105 °C.

$R_f = 0,15$ (heksaani:etyyliasetatti = 3:1).

Esimerkki VII**3-bromipyridiini-N-oksidi**

30



35

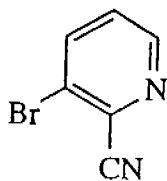
Liuokseen, jossa oli 3-bromipyridiiniä (3 ml, 0,32 mol) jäätikassa (250 ml) lisättiin vetyperoksidi:ve-

si-seosta (30:70, 50 ml) ja seosta sekoitettiin 100 °C:ssa. Kolmen ja 19 tunnin jälkeen lisättiin vielä vetyperoksidi:vesi-seosta (30:70, 25 ml kerralla) ja seosta lämmitettiin neljä tuntia 100 °C:ssa. Reaktioliuos
 5 haihdutettiin kolmannekseen tilavuudestaan, vettä lisättiin alkuperäiseen tilavuuteen asti ja liuos haihdutettiin kokonaan. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja pestiin natriumkarbonaattiliuoksella. Vesifaasi kyllästettiin natriumkloridilla, se uutettiin metyleenikloridilla
 10 ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 43 g öljyä (77 % teoreettisesta).
 $R_f = 0,37$ (metyleenikloridi:metanoli = 20:1).

Esimerkki VIII

3-bromi-2-syaanipyridiini

15



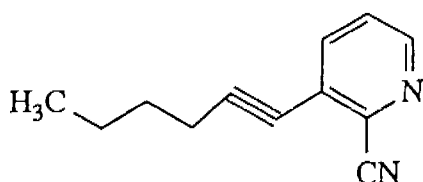
20 Liuosta, jossa oli esimerkin VII mukaista yhdistettä (22 g, 0,12 mol), trimetyylisilyylisyanidia (45 ml, 0,36 mol) ja trietyyliamiinia (33 ml, 0,24 mol) asetonitriilissä (120 ml) refluksoitettiin neljä tuntia, se haihdutettiin ja kaadettiin 3 N natriumkarbonaattiliuokseen.
 25 Seos uutettiin metyleenikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja haihdutettiin ja tuote kiteytettiin uudelleen heksaani/etyyliasetatti-seoksesta, jolloin saatiin 17 g kiintoainetta (79 % teoreettisesta). Sp. 92 °C.

30 $R_f = 0,31$ (heksaani:etyyliasetatti = 3:1).

Esimerkki IX

2-syaani-3-heks-1-ynyyliipyridiini

35



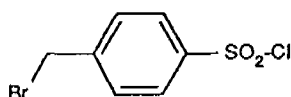
Autoklaaviin laitettiin esimerkin VIII mukaista yhdistettä (4,8 g, 26 mol), 1-heksyyniä (3,6 ml, 31 mmol), bis-(trifenyylifosfiini)-palladium(II)kloridia (0,42 g, 0,60 mmol) ja kupari(I)jodidia (0,21 g, 1,1 mmol) ja huuhdeltiin typellä ja kuumennettiin viisi tuntia 120 °C:ssa. Reaktioseos jaettiin veden ja eetterin välillä, orgaaninen faasi kuivatettiin ja haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piigeeelillä (heksaani:etyyliasetaatti = 4:1), jolloin saatiin 0,76 g öljyä (16 % teoreettisesta).

10 $R_f = 0,60$ (heksaani:etyyliasetaatti = 3:1).

Esimerkki X

4-(bromimetyyli)bentseenisulfokloridi

15



4-metyylibentseenisulfonyylikloridia (38,1 g, 0,2 mol) liuotettiin hiilitetrakloridiin (300 ml) ja siihen lisättiin N-bromisukkinimidia (35,6 g, 0,2 mol) ja atsobisisovoihaponitriiliä (ABN) (0,2 g, 1,2 mmol) ja seosta refluksoitiin neljä tuntia. Jäähdyneestä seoksesta suodatettiin kiintoaineet pois ja suodoksesta poistettiin liuotin. Flashkromatografoimalla (petrolieetteri/tolueeni 4:1, raekoko 50 µm) ja kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista (100 ml) saatiin 24,0 g (45 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

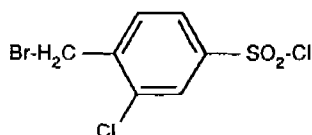
25

$R_f = 0,75$ (tolueeni).

Esimerkki XI

4-(bromimetyyli)-3-klooribentseenisulfokloridi

30



3-kloori-4-metyylibentseenisulfonihapponatriumsuolaa (45,9 g, 0,2 mol) sekoitettiin fosforipentakloridin (83,3 g, 0,4 mol) kanssa ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia 140 °C:ssa öljyhauteessa. Kuumaan seokseen lisättiin 5 tolueenia (500 ml) ja syntynyt liuos lämmitettiin kiehumispisteeseen saakka ja kaadettiin jäähtymisen jälkeen jään päälle. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin vedellä (2 x 200 ml). Liuos kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja kaikki haihtuvat aineosat haihdutettiin 10 vakuuissa. Syntynyt jäännös puhdistettiin flashkromatografoimalla (petrolieetteri/tolueeni 4:1, raekoko 50 µm). Saatiin 24,9 g tuotetta, mikä heti käytettiin edelleen:

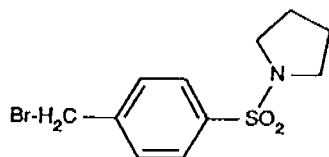
Tuote liuotettiin hiilitetrakloridiin (200 ml), 15 johon lisättiin N-bromisukkinimidia (19,6 g, 0,11 mol) ja atsobisisovoihapponitriiliä (ABN) (0,1 g, 0,6 mmol) ja seosta refluksoitiin kuusi tuntia. Jäähtyneestä seoksesta suodatettiin kiintoaineet pois ja suodoksesta poistettiin liuotin. Flashkromatografoimalla (petrolieetteri/tolueeni 20 4:1, raekoko 50 µm) saatiin 21,2 g (35 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

$R_f = 0,32$ (petrolieetteri/dikloorimetaani 4:1).

Esimerkki XII

4-(bromimetyyli)bentseenisulfonyyli-N-pyrrolidinidi

25



30

Esimerkin X mukaista yhdistettä (5,3 g, 0,02 mol) liuotettiin dikloorimetaaniin (200 ml) ja trietyyliamiiniin (4,0 g, 0,04 mol), seokseen lisättiin 0 °C:ssa pyrrolidiiniä (1,4 g, 0,02 mol) dikloorimetaanissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa. Seos uutettiin 35 2 N kloorivetyhapolla (2 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml),

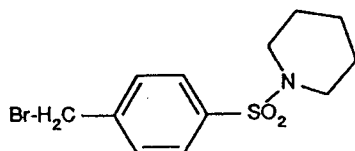
kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja kaikki haihtuvat aineosat haihdutettiin vakuumissa. Saanto: 5,4 g (89 % teoreettisesta).

$R_f = 0,09$ (tolueeni).

5

Esimerkki XIII

4-(bromimetyyli)bentseenisulfonyyli-N-piperidinidi



10

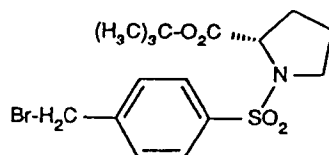
Analogisesti esimerkin XII mukaisen menetelmän mukaan saatiin esimerkin I mukaisesta yhdisteestä (1,1 g, 4 mmol) ja piperidiinistä (0,34 g, 4 mmol), 1,0 g (81 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

15

$R_f = 0,14$ (tolueeni).

Esimerkki XIV

(S)-4-(bromimetyyli)bentseenisulfonyyli-N-2-(tert-butoksykarbonyyli)pyrrolidinidi



20

Analogisesti esimerkin XII mukaisen menetelmän mukaan saatiin esimerkin I mukaisesta yhdisteestä (7,25 g, 27 mmol) ja S-proliini-tert-butyyliesteristä (4,6 g, 27 mmol), 9,1 g (84 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

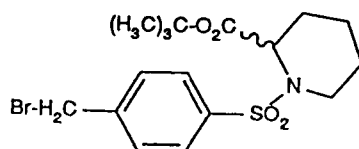
25

$R_f = 0,66$ (petrolieetteri/etyyliasetatti 7:3)

Esimerkki XV

30

rac-4-(bromimetyyli)bentseenisulfonyyli-N-2-(tert-butoksykarbonyyli)piperidinidi



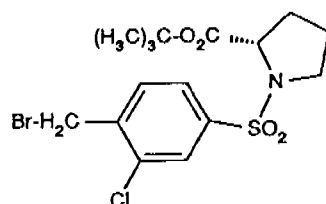
35

Analogisesti esimerkin XII mukaisen menetelmän mukaan saatiin esimerkin I mukaisesta yhdisteestä (8,0 g, 30 mmol) ja rac-piperoliinihappo-tert-butyylesteristä (5,5 g, 30 mmol), 7,4 g (59 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

$R_f = 0,53$ (petrolieetteri/etyyliasettaatti 5:1)

Esimerkki XVI

(S)-4-(bromimetyyli)-3-klooribentseenisulfonyyli-N-2-(tert-butoksykarbonyyli)pyrrolidinidi

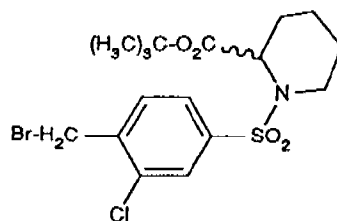


Analogisesti esimerkin XII mukaisen menetelmän mukaan saatiin esimerkin II mukaisesta yhdisteestä (10,0 g, 33 mmol) ja S-proliini-tert-butyylesteristä (5,7 g, 33 mmol), 13,9 g (96 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

$R_f = 0,55$ (petrolieetteri/etyyliasettaatti 7:3)

Esimerkki XVII

rac-4-(bromimetyyli)-3-klooribentseenisulfonyyli-N-2-(tert-butoksykarbonyyli)piperidinidi



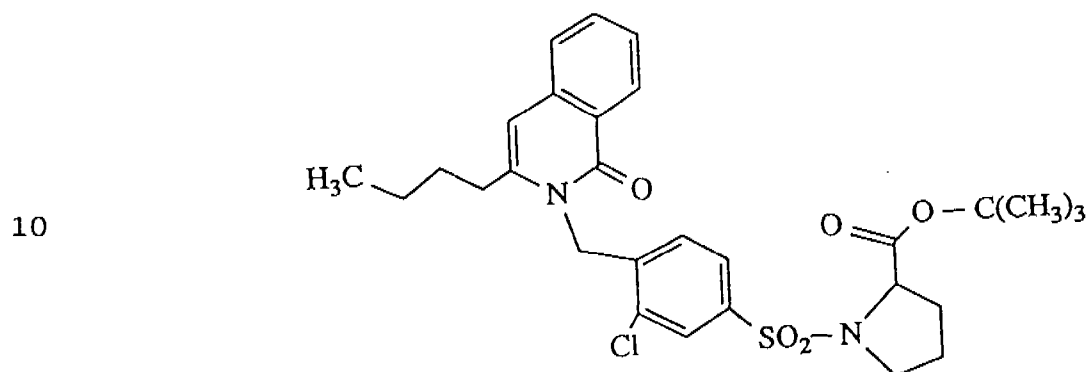
Analogisesti esimerkin XII mukaisen menetelmän mukaan saatiin esimerkin II mukaisesta yhdisteestä (10,0 g, 33 mmol) ja rac-piperoliinihappo-tert-butyylesteristä (6,1 g, 33 mmol), 14,6 g (98 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

$R_f = 0,6$ (petrolieetteri/etyyliasettaatti 7:3)

Valmistusesimerkit

Esimerkki 1

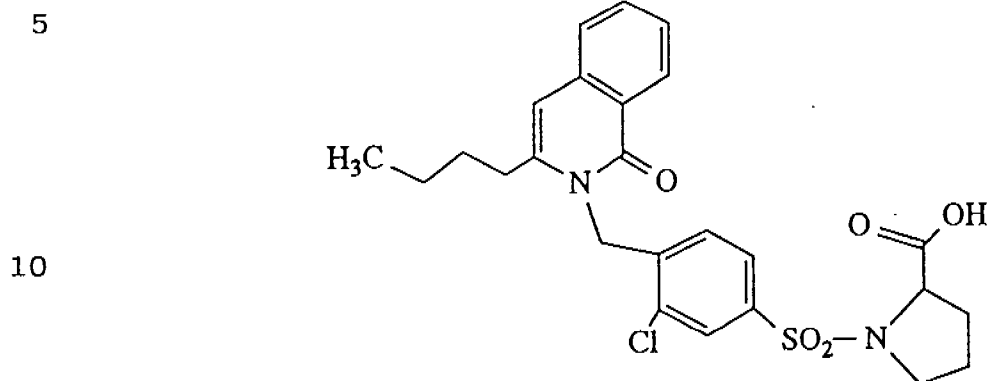
N-4-[3-butylyli-1,2-dihydro-1-oksoisokinolin-2-yyli-
 metyyli]-3-kloorifenyyliisulfonyliproliini-tert-butyylies-
 5 teri



15 Esimerkin II mukaista yhdistettä (710 mg, 1,35 mmol) liuotettiin dimetoksietaaniin (25 ml) ja seokseen lisättiin esimerkin XVI mukaista tuotetta (1,86 g, 4,24 mmol) ja cesiumkarbonaattia (1,38 g, 4,24 mmol) ja seosta sekoitettiin yön yli. Kun seokseen oli kaksi kertaa
 20 lisätty sama määrä cesiumkarbonaattia ja seosta oli sekoitettu vielä kaksi päivää, seos haihdutettiin ja jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen faasi kuivat-
 tiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös kromato-
 grafoitiin piigeeilillä (heksaani:etyyliasetaatti = 4:1),
 25 jolloin saatiin 0,8 g kiintoainetta (40 % teoreettisesta).
 $R_f = 0,28$ (heksaani:etyyliasetaatti = 3:1).

Esimerkki 2

N-4-[3-butyyl-1,2-dihydro-1-oksoisokinolin-2-yyli-
metyyli]-3-kloorifenyyli-sulfonyliproliini



Esimerkin 1 mukaista yhdistettä (756 mg, 1,35 mmol)

15 liuotettiin metyleenikloridiin (40 ml) ja seokseen lisät-
tiin trifluorietikkahappoa (40 ml). Kahden tunnin kuluttua
reaktioliuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyyliase-
taattiin, pestiin 1 N kaliumvetysulfaattiliuoksella ja
kuivattiin natriumsulfaatilla. Haihduttamalla saatiin

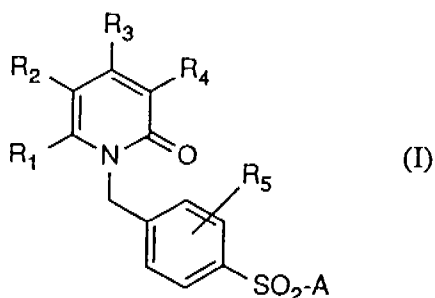
20 0,68 g kiintoainetta (100 % teoreettisesta).
 $R_f = 0,34$ (metyleenikloridi:metanoli = 10:1).

Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan I mukaisia sulfonyylibentsyyli-
substituoituja bentso- ja pyridopyridoneja,

5

10



15

20

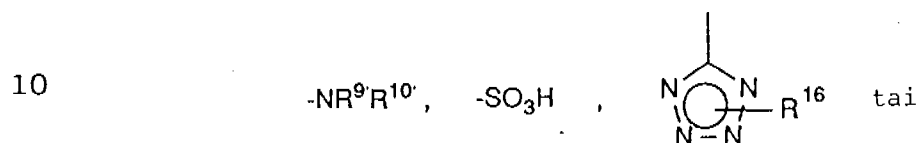
25

30

t u n n e t u t siitä, että
 R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta al-
kyyliä, alkenyyliä tai alkinyyliä, jossa kussakin on jopa
8 hiiliatomia, ja joka mahdollisesti on substituoitu syk-
loalkyyllillä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, hydroksilla, tai
suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on
jopa 6 hiiliatomia tai fenyyllillä, tai
sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,
suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikar-
bonyyliä, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, bentsyy-
lioksikarbonyyliä tai karboksia, tai fenyyliä, joka mah-
dollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoil-
la tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä halogeeni,
nitro, syaani, hydroksi, hydroksimetyyli, trifluorimetyy-
li, trifluorimetoksi ja suoraketjuinen tai haaroittunut
alkyyli tai alkoksi, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia,
tai
ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ tai $-NR^9R^{10}$, jossa

- R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä, B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,
- 5 R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa
- 10 R^{11} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, bentsyyliä tai fenyyliä, joka mahdollisesti on substituoitu metyyllillä, R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa fenyyli- tai pyridyylirenkkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme
- 15 kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituen-teillä ryhmästä hydroksi, formyyl, karboksi, halogeeni, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbo-nyyli, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut perfluorialkyyli, jossa on jopa 6
- 20 hiiliatomia tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on jopa 8 hiiliatomia, joka voi olla substituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alk-oksilla, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai ryhmällä, jonka kaava on $-CONR^6R^7$, jossa
- 25 R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^5 tarkoittaa vetyä, nitroa, halogeenia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluorialkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai
- 30 ryhmää, jonka kaava on $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ tai $-NR^{13}-CO-R^{15}$, jossa R^{12} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyliä, R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja

R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyylä,
 A tarkoittaa typpiä atomin kautta sidottua 3- - 8-jäsenistä, tyydyttynyttä heterosyklistä ryhmää, jossa on jopa kaksi
 5 muuta heterosyklistä atomia ryhmästä S, N ja O, ja joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samalla tai erilaisella tähteellä, jonka kaava on

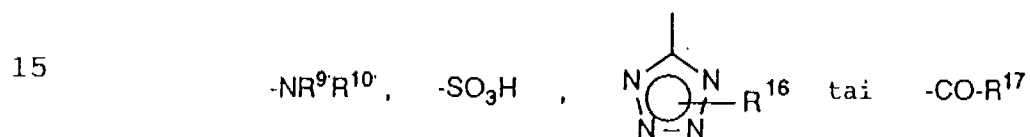


jossa
 R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä, ja ovat samanlaisia tai erilaisia,
 15 R^{16} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliä, ja
 R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 8 hiiliatomia, tai fenoksia tai
 20 ryhmää, jonka kaava on $-NR^{18}R^{19}$, jossa R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyylä, ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia sulfonyylibent-
 25 sylisubstituoituja bentso- ja pyridopyridoneja, tunnetut siitä, että
 R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, alkenyyliä tai alkinyyliä, jossa kussakin on jopa
 30 6 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklopropyyllillä, syklopentyyllillä, sykloheksyyllillä, hydroksilla, tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai fenyyllillä, tai syklopropyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä,

suoraketjuista tai haaroittunutta asyyliä tai alkoksikar-
 bonyyliä, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia, bentsyyli-
 oksikarbonyyliä tai karboksia, tai fenyyliä, joka mahdol-
 lisesti voi olla jopa kaksi kertaa substituoitu samoilla
 5 tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä fluori, kloori,
 bromi, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, hydroksimetyyli
 tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli tai alkoksi,
 jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, tai
 ryhmää, jonka kaava on $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ tai $-NR^9R^{10}$, jossa
 10 R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 vetyä, fenyyliä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyy-
 liä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai bentsyyliä,
 B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,
 R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
 15 jossa on jopa 6 hiiliatomia,
 R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai
 R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa
 R^{11} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
 20 jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenyyliä tai toluyyliä,
 R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa fenyyli- tai
 pyridyylirenkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kaksi
 kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituen-
 teilla ryhmästä hydroksi, formyyl, karboksi, fluori,
 25 kloori, bromi, suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai
 alkoksikarbonyyli, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia,
 suoraketjuinen tai haaroittunut perfluorialkyyli, jossa on
 jopa 4 hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut
 alkyyli, jossa on jopa 6 hiiliatomia, joka voi olla subs-
 30 tituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittu-
 neella alkoksilla, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai ryh-
 mällä, jonka kaava on $-CONR^6R^7$, jossa
 R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä,
 R^5 tarkoittaa vetyä, nitroa, fluoria, klooria, bromia, suo-
 35 raketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6

hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluorialkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai ryhmää, jonka kaava on $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ tai $-NR^{13}-CO-R^{15}$, jossa R^{12} tarkoittaa vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä, A tarkoittaa typpiä kautta sidottua piperidyyliä, pyrrolidinyyliä tai morfolinyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu tähteellä, jonka kaava on



jossa R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä, ja ovat samanlaisia tai erilaisia, R^{16} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai trifenyylimetyyliä, ja R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 6 hiiliatomia, fenoksia tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^{18}R^{19}$, jossa R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, ja niiden suolat.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia sulfonyylibent-syyli-substituoituja bentso- ja pyridopyridoneja, t u n n e t u t siitä, että R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 4 hiiliatomia ja joka mahdollisesti

on substituoitu syklopropyyllillä, tai syklopropyyliä tai fenyylimä, tai

suoraketjuista tai haaroittunutta asyylimä tai alkoksikarbonyylimä, jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, bentsyylimä-

5 oksikarbonyylimä tai karboksia, tai ryhmä, jonka kaava on $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ tai $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, jossa R^6 ja R^7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä, fenyylimä, etyylimä tai bentsyylimä,

B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,

10 R^8 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylimä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, R^9 ja R^{10} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, tai R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ -ryhmä, jossa

15 R^{11} tarkoittaa metyylimä, fenyylimä tai toluylimä, R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa kondensoituneen fenyylimä- tai pyridyylimä-

20 kloon, suoraketjuinen tai haaroittunut asyylimä tai alkoksikarbonyylimä, jossa kussakin on jopa 4 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut perfluorialkyylimä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyylimä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, joka puolestaan voi olla

25 substituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittuneella alkoksilla, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai ryhmällä, jonka kaava on $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, jossa R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, suoraketjuista tai

30 haaroittunutta alkyylimä, jossa on jopa 4 hiiliatomia, tai suoraketjuista tai haaroittunutta perfluorialkyylimä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, tai ryhmä, jonka kaava on $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ tai $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, jossa R^{12} tarkoittaa vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta

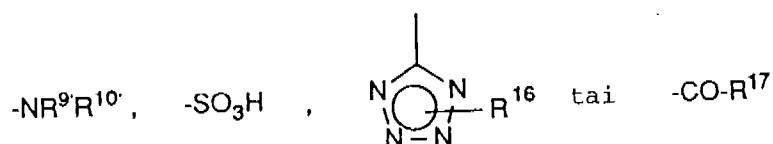
35 alkyylimä, jossa on jopa 4 hiiliatomia,

R^{13} ja R^{14} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat samaa kuin R^6 ja R^7 edellä, ja

R^{15} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai fenyyliä,

5 A tarkoittaa typpiatomin kautta sidottua piperidyyliä tai pyrrolidinyyliä, joka mahdollisesti voi olla substituoitu tähteellä, jonka kaava on

10



jossa

R^9 ja R^{10} tarkoittavat samaa kuin R^9 ja R^{10} edellä, ja

15 ovat samanlaisia tai erilaisia,

R^{16} tarkoittaa vetyä, metyyliä, etyyliä tai trifenyylimetyyliä, ja

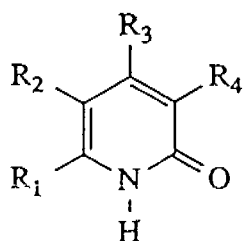
R^{17} tarkoittaa hydroksia, suoraketjuista tai haaroittunutta alkoksia, jossa on jopa 4 hiiliatomia, fenoksia tai ryhmää, jonka kaava on $-NR^{18}R^{19}$, jossa

20

R^{18} ja R^{19} ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä, jossa on jopa 3 hiiliatomia, ja niiden suolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia sulfonyylibentsyyli-
25 syyli-
substituoituja bentso- ja pyridopyridoneja, t u n n e t t u siitä, että niitä käytetään terapeuttisesti.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten sulfonyylibentsyyli-
substituoitujen bentso- ja pyridopyridonien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaa-
30 van (II) mukainen pyridoni

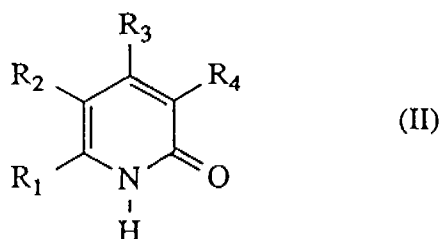


(II)

35

9. Yleisen kaavan

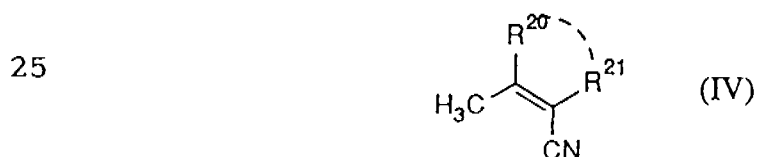
5



mukaiset pyridonit t u n n e t u t siitä, että
 10 R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 vetyä, syaania tai suoraketjuista tai haaroitettunutta al-
 kyyli , alkenyyliä tai alkinyyliä, jossa kussakin on jopa
 8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu syklo-
 alkyylill , jossa on 3 - 6 hiiliatomia, hydroksilla, tai
 15 suoraketjuisella tai haaroituneella alkoksilla, jossa on
 jopa 8 hiiliatomia, tai fenyyllillä, tai
 sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia,
 suoraketjuista tai haaroitettunutta asyyliä tai alkoksikar-
 bonyyliä, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, bentsyy-
 20 lioksidikarbonyyli  tai karboksia, tai fenyyliä, joka mah-
 dollisesti voi olla jopa kolme kertaa substituoitu samoil-
 la tai erilaisilla substituentteilla ryhmästä halogeeni,
 nitro, syaani, hydroksi, hydroksimetyyli, trifluorimetyy-
 li, trifluorimetoksi tai suoraketjuinen tai haaroitettunut
 25 alkyyli tai alkoksi, jossa kussakin on jopa 6 hiiliatomia,
 tai
 ryhmää, jonka kaava on -CO-NR⁶R⁷, B-R⁸ tai -NR⁹R¹⁰, jossa
 R⁶ ja R⁷ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 vetyä, fenyyliä, suoraketjuista tai haaroitettunutta alky-
 30 yli , jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai bentsyyliä,
 B tarkoittaa happi- tai rikkiatomia,
 R⁸ tarkoittaa suoraketjuista tai haaroitettunutta alkyyliä,
 jossa on jopa 8 hiiliatomia,
 R⁹ ja R¹⁰ ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat
 35 samaa kuin R⁶ ja R⁷ edellä, tai

R^9 tai R^{10} tarkoittavat $-SO_2R^{11}$ -ryhmää, jossa
 R^{11} tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliä,
 jossa on jopa 6 hiiliatomia, bentsyyliä tai fenyyliä, joka
 mahdollisesti on substituoitu metyyllillä,
 5 R^3 ja R^4 muodostavat kaksoissidoksen kanssa fenyyli- tai
 pyridiylirenkaan, joka mahdollisesti voi olla jopa kolme
 kertaa substituoitu samoilla tai erilaisilla substituen-
 teilla ryhmästä hydroksi, formyyl, karboksi, halogeeni,
 suoraketjuinen tai haaroittunut asyyli tai alkoksikarbo-
 10 nyyli, jossa kussakin on jopa 8 hiiliatomia, suoraketjuin-
 en tai haaroittunut perfluorialkyyli, jossa on jopa 6
 hiiliatomia, tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli,
 jossa on jopa 8 hiiliatomia, joka puolestaan voi olla sub-
 stituoitu hydroksilla tai suoraketjuisella tai haaroittu-
 15 neella alkoksilla, jossa on jopa 6 hiiliatomia, tai ryh-
 mällä, jonka kaava on $-CONR^6R^7$, jossa
 R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja niiden suolat.

10. Menetelmä patenttivaatimuksen 9 mukaisten pyri-
 donien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 20 [A] siinä tapauksessa, että
 R^3 ja R^4 muodostavat fenyyli- tai pyridiylirenkaan, että yleisen kaavan
 (IV) mukainen yhdiste



jossa
 R^{20} ja R^{21} muodostavat mahdollisesti substituoidun fenyyli-
 30 renkaan, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (V)
 mukaisen yhdisteen kanssa

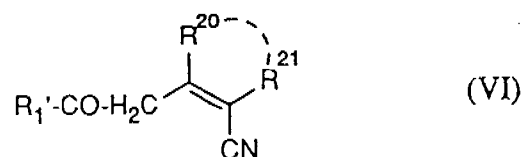


35 jossa

R^1 tarkoittaa alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyylitähdettä, ja

E tarkoittaa C_{1-4} -alkyyliä, edullisesti metyyliä, suojakaasuatmosfäärissä, jossakin edellä mainitussa liuottimessa ja jonkin siinä mainitun emäksen ja/tai katalysaattorin läsnä ollessa, edullisesti ammoniakkin ja kaliumamidin läsnä ollessa, yleisen kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi

10



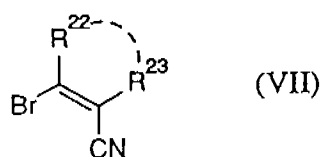
jossa

R^1 , R^{20} ja R^{21} tarkoittavat samaa kuin edellä ja tämän jälkeen syklisoidaan happojen kanssa alkoholissa, edullisesti rikkihapon kanssa eetterissä, ja siinä tapauksessa että R^1 ei tarkoita alkyyli-, alkenyyli- tai alkinyylitähdettä, derivatisoidaan substituentti R^1 tavanomaisin menetelmin,

20

[B] siinä tapauksessa, että R^3 ja R^4 yhdessä muodostavat fenyyli- tai fenyylirenkaan, esimerkiksi yleisen kaavan (VII) mukainen pyridiini

25



jossa

R^{22} ja R^{23} muodostavat mahdollisesti substituoidun pyridyyli- tai fenyylirenkaan, ensin saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa

30

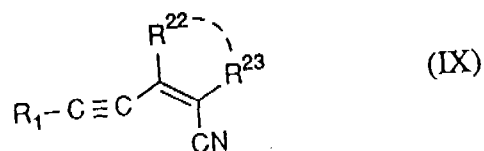


jossa

R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä,

autoklaavissa suojakaasuatmosfäärissä katalysaattorin/apu-
 aineen läsnä ollessa, edullisesti bis-(trifenyylifosfii-
 ni)-palladium(II)kloridi/kupari(I)jodidi-systeemissä ylei-
 sen kaavan (IX) mukaiseksi yhdisteeksi

5

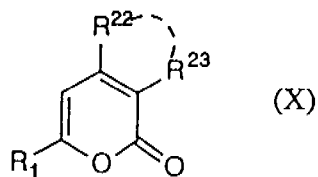


10

jossa

R^1 , R^{22} ja R^{23} tarkoittavat samaa kuin edellä ja tämän jäl-
 keen syklisoidaan joko suoraan kohdan [A] mukaisesti tai
 ensin yleisen kaavan (X) mukaisen vaiheen kautta

15



jossa

20

R^1 , R^{22} ja R^{23} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja tämän jäl-
 keen saatetaan syntynyt tuote reagoimaan ammoniakin kans-
 sa,

ja siinä tapauksessa, että R^2 ei tarkoita vetyä, derivati-
 soidaan tavanomaisin menetelmin, ja

25

jolloin myös fenyyli- ja pyridyyli-substituentit (R^3/R^4)
 mahdollisesti vaihdetaan.