



C (15) Patenttihallitus  
Patent- och registerstyrelsen  
Patent- och registerstyrelsen 10 00 1090

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 211/90, 403/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	830789
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.03.83
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	09.03.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.09.83
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	11.03.82 GB 8207180 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Panama, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Campbell, Simon Fraser, Grey Friars, Upper Street, Kingsdown, Deal, Kent, United Kingdom, (GB)
2. Cross, Peter Edward, 21 Cherry Avenue, Canterbury, Kent, United Kingdom, (GB)
3. Stubbs, John Kendrick, 111 Blenheim Road, Deal, Kent, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

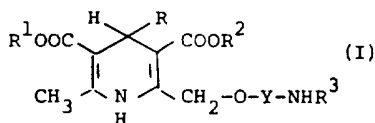
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiinien valmistamiseksi ja menetelmässä käyttökelpoisia väliaineita**  
**Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,4-dihydropyridiner och därvid användbara mellanprodukter**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

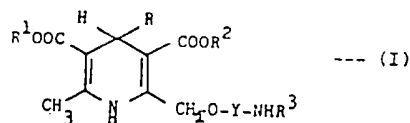
FI A 2120/74 (C 07 D 211/82), FI A 803934 (C 07 D 211/90)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Dihydropyridiinit, joiden kaava on



Uppfinningen hänför sig till dihydropyridiner med formeln:



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, kun kaavassa Y on  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  tai  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , R on aryyli tai heteroaryyli,  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat kumpikin riippumattomasti  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyylejä tai 2-metoksietyylejä, ja  $\text{R}^3$  on vety,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyyli, 2-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoksi)etyyli, syklopropyylimetyyli, bentsyyli tai  $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^4$ , jossa m on 1, 2 tai 3 ja  $\text{R}^4$  on hydroksi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoksi tai  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , jossa  $\text{R}^5$  ja  $\text{R}^6$  ovat kumpikin riippumattomasti vetyjä tai  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyylejä, näitä sisältävät farmaseuttiset seokset ja niiden valmistusmenetelmä.

Yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä erilaisten sydänsairauksien, esim. angina pectoriksen hoidossa ja ehkäisyssä.

och till deras farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalt, varvid Y är  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  eller  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ; R är aryl eller heteroaryl;  $\text{R}^1$  och  $\text{R}^2$  är vardera oberoende av varandra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl eller 2-metoksietyl; och  $\text{R}^3$  är väte,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, 2-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoksi)etyl, cyklopropylmetyl, bensyl eller  $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^4$ , vari m är 1, 2, eller 3 och  $\text{R}^4$  är hydroxi,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoksi eller  $-\text{NR}^5\text{R}^6$ , vari  $\text{R}^5$  och  $\text{R}^6$  oberoende av varandra är väte eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, farmaceutiska kompositioner innehållande desamma, och förfarande för deras framställning. Dessa föreningar är speciellt användbara vid behandling eller vid förbyggandet av olika hjärtsjukdomar, t.ex. angina pectoris.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiinien valmistamiseksi ja menetelmässä käyttökelpoisia välituotteita

5           Tämä keksintö koskee tiettyjen 1,4-dihydropyridiinien valmistusta, joiden 2-asemaan on sitoutunut emäksinen, aminoryhmän sisältävä ryhmä ja joita voidaan käyttää verettömyyttä vähentävinä ja antihypertensiivisinä aineina. Keksintö koskee myös valmistusmenetelmässä käyttökelpoisia välituotteita.

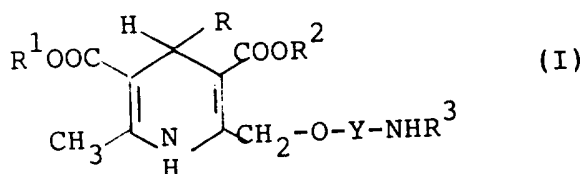
10           Keksinnön mukaiset yhdisteet vähentävät kalsiumin pääsyä soluun, ja ne kykenevät näinollen viivyttämään tai estämään sydämen supistumista, jonka uskotaan aiheutuvan solunsisäisen kalsiumin kasautumisesta verettömissä olo-

15           suhteissa.

          Liiallisella kalsiumin sisäänvirtaamisella verettömydessä voi olla useita haitallisia lisävaikutuksia, jotka edelleen vaikuttaisivat verettömän sydänlihaksen syntyyn. Näihin kuuluu vähemmän tehokas hapen käyttö ATP:n tuotannossa, mitokondriaalisen rasvahapon hapettumisen aktivoituminen, solunekroosin edistyminen. Näin ollen kyseiset yhdisteet ovat hyödyllisiä erilaisten sydämen häiriötilojen, kuten angina pectoriksen, sydämen rytmihäiriöiden, sydänkohtauksien ja sydämen hypertrofian hoidossa tai ehkäisyssä. Yhdisteillä on myös verisuonia laajentavaa aktiviteettia, koska ne voivat estää kalsiumin sisäänvirtaamisen suonikudoksen soluihin, ja niitä voidaan täten myös käyttää antihypertensiivisinä aineina sekä sepelval-

20           timon kouristuksen hoidossa.

30           Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiinien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi



5

10 jossa kaavassa Y on  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  tai  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , R on fenyyli, joka voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä halogeeni,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoksi, hydroksi ja trifluorimetyyli,  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat kumpikin riippumattomasti  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyylejä, ja  $\text{R}^3$  on vety tai  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyyli.

15 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa on yksi tai useampia epäsymmetrisyyskeskuksia, esiintyvät yhtenä tai useampana enantiomeeriparina, ja tällaiset parit tai yksittäiset isomeerit voidaan erottaa fysikaalisilla menetelmillä, esim. vapaiden emäksien tai sopivien suolojen jakokiteytyksellä tai vapaiden emästen kromatografialla. 20 Keksintöön kuuluvat sekä erotetut parit että niiden seokset, raseemisina seoksina tai erotettuina d- ja l-optisesti aktiivisina isomeerisinä muotoina.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostetaan hapoista, 25 jotka muodostavat myrkyttömiä happoadditiosuoloja, joissa on farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja, kuten vetykloridi-, vetybromidi-, sulfaatti-, fosfaatti- tai happofosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti- ja glukonaattisuoloja. Edullisia 30 suoloja ovat maleaatit.

"Halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

$\text{C}_3$ - ja  $\text{C}_4$  -alkyyli- ja -alkoksiryhmät voivat olla suoria tai haaraketjuisia.

35

$\text{R}^3$  on edullisimmin H tai  $\text{CH}_3$ .

R on edullisesti 2-kloorifenyyl, 2-fluorifenyyl, 2-metoksifenyyl, 3-kloorifenyyl, 2-kloori-3-hydroksifenyyl, 2-kloori-6-fluorifenyyl, substituoitumaton fenyyl tai 2,3-dikloorifenyyl.

5  $R^1$  on edullisesti  $CH_3$ .

$R^2$  on edullisesti  $C_2H_5$ .

Y on edullisesti  $-(CH_2)_2-$  tai  $-CH_2CH(CH_3)-$ .

Edullisimmin R on 2-kloorifenyyl.

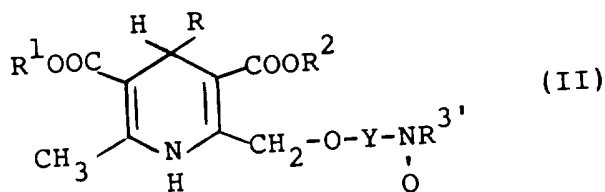
Edullisimmin Y on  $-(CH_2)_2$ .

10 Edullisimmilla yhdisteillä on kaava (I), jossa R on 2-kloorifenyyl,  $R^1$  on  $CH_3$ ,  $R^2$  on  $C_2H_5$ ,  $R^3$  on H tai  $CH_3$  ja Y on  $-(CH_2)_2-$ .

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

15 (A) aminoryhmän suojaryhmä poistetaan kaavan (II) mukaisesta aminosuojatusta 1,4-dihydropyridiinistä

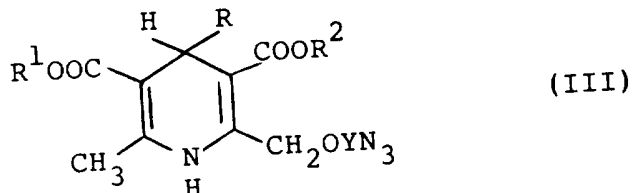
20



25 jossa R,  $R^1$ ,  $R^2$  ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja joko  
 (i)  $R^3$  on vety tai  $C_1-C_4$ -alkyyli ja Q on yksiarvoinen aminosuojaryhmä, kuten bentsyyli, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on vety tai  $C_1-C_4$ -alkyyli, tai  
 (ii)  $R^3$  on bentsyyli, ja Q on yksiarvoinen aminosuojaryhmä, kuten bentsyyli, jolloin lisäksi  $R^3$  merkityksessä  
 30 bentsyyli poistetaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on vety, tai (iii)  $R^3$  ja Q yhdessä muodostavat kaksiarvoisen aminosuojaryhmän, kuten ftaloyylin, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on  
 35 vety, tai

(B) kaavan (III) mukainen atsidiyhdiste,

5



10 jossa R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R<sup>3</sup> on H, ja tämän jälkeen menetelmällä (A) tai (B) saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi reaktiolla myrkyttömän hapon kanssa.

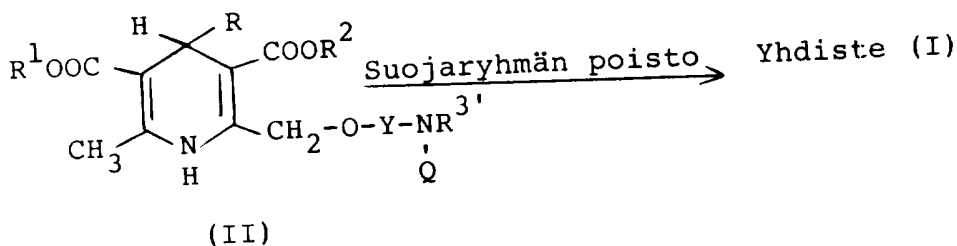
15

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat primaarisia tai sekundaarisia amiineja, ja menetelmässä (A) ne voidaan valmistaa poistamalla aminoryhmän suojaryhmä vastaavista amino-suojatuista dihydropyridiineistä.

20

Tätä yleistä menetelmää voidaan kuvata yksityiskohdaisemmin seuraavasti:

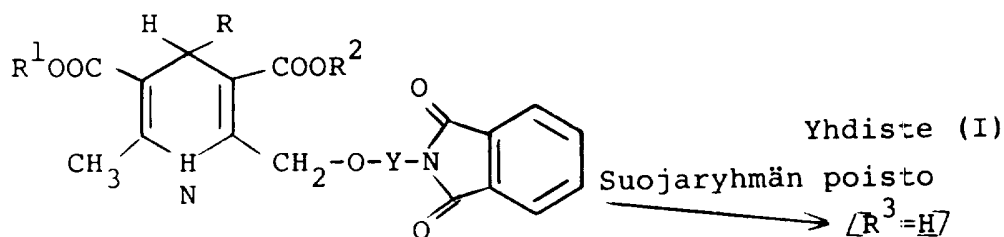
25



30

(Q = aminoryhmän suojaryhmä ja R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> ja Y merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty)

35



(R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja Y merkitsevät samaa kuin kaavalle (I) on määritelty).

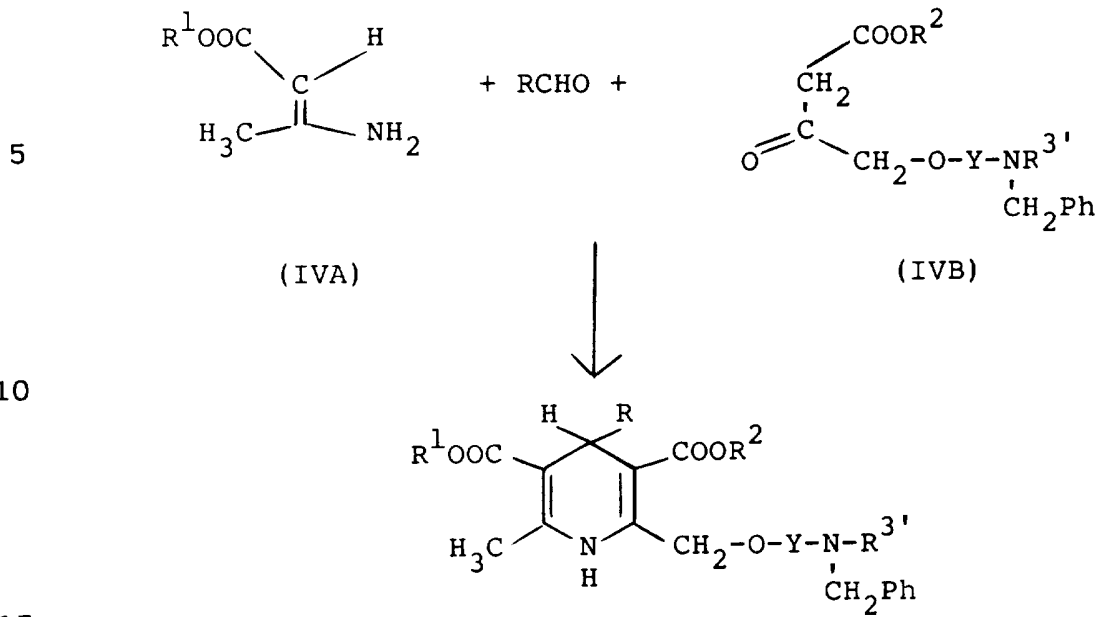
Eräs edullinen aminoryhmän suojaryhmä on bentsyyli. Se poistetaan tyypillisesti hydraamalla, käyttäen esim.  
5 H<sub>2</sub>/Pd hiilellä happamissa olosuhteissa, sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. metanolissa. Happamat olosuhteet saadaan edullisesti käyttämällä yhdistettä (II) orgaanisen happoadditiosuolan, esim. oksalaatin tai asetaattisuolan, muodossa.

10 Tyypillinen menetelmä bentsyyli-ryhmän poistamiseksi on seuraavanlainen. Yhdistettä (II) oksalaattisuolana metanolissa lisätään suspensioon, joissa on 10 % esihydratua palladiumia hiilellä metanolissa, ja seosta sekoitetaan sitten vetyatomosfäärissä n. 345 kPa:n (50 p.s.i.)  
15 paineessa n. 18 tuntia, esim. yön yli, ja huoneen lämpötilassa. Mikäli lämmitys on välttämätöntä, se voidaan suorittaa 60 °C:n lämpötilaan asti. Tuote eristetään ja puhdistetaan sitten tavanomaisilla menetelmillä.

Kun sekä Q että R<sup>3</sup> ovat bentsyylejä, hydraus yllä  
20 olevissa olosuhteissa poistaa normaalisti vain toisen bentsyyli-ryhmän. Saadun monobentsyyli-tuotteen jatkohydraus voidaan sitten suorittaa ylläolevissa olosuhteissa tuoreella katalyytillä jäljellä olevan bentsyyli-ryhmän poistamiseksi.

25 Monet kaavan (II) mukaisista lähtöaineista, joissa aminoryhmä on suojattu bentsyyllillä, on kuvattu eurooppalaisessa patenttijulkaisussa no. 60 674. Tyypillisiä N-bentsyyli-lähtöaineiden valmistusmenetelmiä ovat:

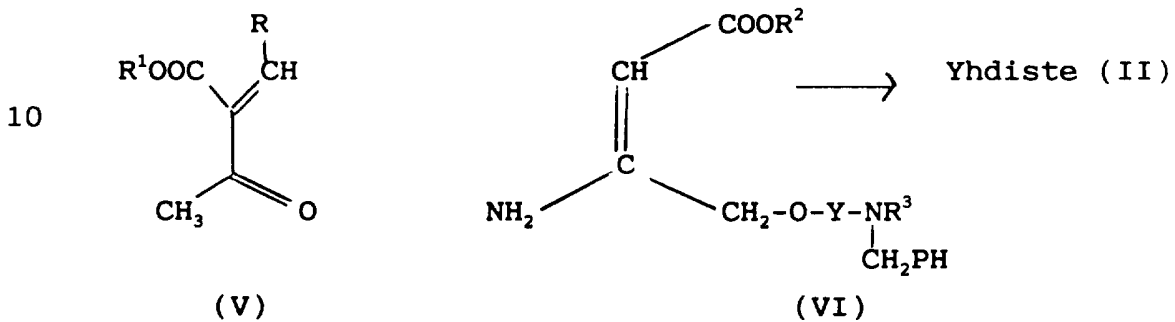
30 (a) Bentsyyllillä suojatut välituotteet (II) voidaan valmistaa Hantzsch-synteesillä seuraavasti:



Tyypillisessä menetelmässä ketoesteriä (IVB) ja al-  
 20 dehydiä lämmitetään palautusjäähdyttäen sopivassa orgaani-  
 sessa liuottimessa, esim. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- alkanoliliuottimessa, kun-  
 ten etanolissa, noin 15 minuuttia, ja sitten lisätään ami-  
 nokrotonaattia (IVA). Vaihtoehtoisesti aminokrotonaattia  
 (IVA), ketoesteriä (IVB) ja aldehydiä voidaan yhdessä läm-  
 mittää liuottimessa. Edullisesti pieni määrä alempaa al-  
 25 kaanihappoa, kuten etikkahappoa, lisätään liuoksen neutra-  
 loimiseksi. Saatua liuosta voidaan sitten lämmittää 60 -  
 130 °C lämpötilassa, edullisesti palautusjäähdyttäen, kun-  
 nes reaktio on oleellisesti mennyt loppuun, tyypillisesti  
 30 tuote voidaan sitten eristää ja puhdistaa tavanomaisella  
 menetelmällä. Ketoesterit (IVB) ovat joko tunnettuja yh-  
 disteitä, tai ne voidaan valmistaa menetelmällä, jotka  
 ovat analogisia aiempiin verrattuina, kuten tässä jälkeen-  
 päin preparoinneissa kuvattu menetelmä, ja jotka ovat  
 35 oleellisesti Troostwijkin ja Kelloggin, J.C.S. Chem.

Comm., 1977, s.932, menetelmiä. Samoin aminokrotonaatit (IVA) ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Myös aldehydit ovat joko tunnettuja tai voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

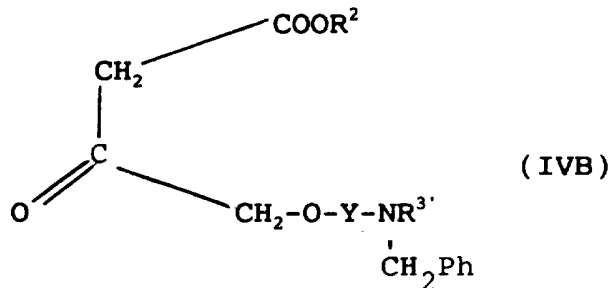
5 (b) Bentsyyliä sisältävät välituotteet (II) voidaan myös valmistaa seuraavalla menetelmällä:



15

Krotonaatti (VI) valmistetaan tyypillisesti in situ vastaavan asetoasetatin (IVB) reaktiolla:

20



25

ammoniumasetatin kanssa, esim. refluksuimalla sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -alkanolissa, kuten etanolissa, esim. tunnin ajan. Krotonaatin (VI) annetaan sitten reagoida yhdisteen (V) kanssa tyypillisesti lämmittämällä liuottimessa n. 5 tuntia 60 - 130 °C lämpötilassa, esim. palautusjäähdyttäen. Tuote (II) voidaan sitten eristää ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä.

30

Lähtöaineet (V) ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa menetelmällä, jotka ovat analogisia aiemmin tunnettujen kanssa, katso esim. Can J.

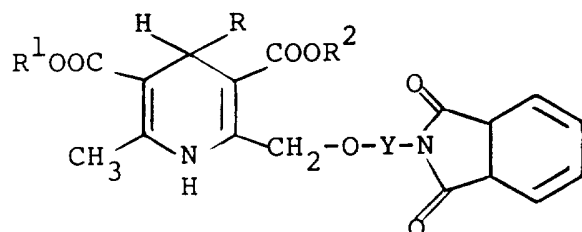
35



1967, 45, 1001.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa  $R^3$  on H, voidaan valmistaa vastaavista ftaali-imidojohdannaisista tavanomaisilla menetelmillä, esim.:

5



10

- (a) primäärinen amiini  $\sim\sim\sim$  CH<sub>2</sub>OYNH<sub>2</sub> tai  
 (b) hydratsiinihydraatti tai  
 15 (c) alkalimetallihydroksidi, ja sitten  
 HCl tai H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

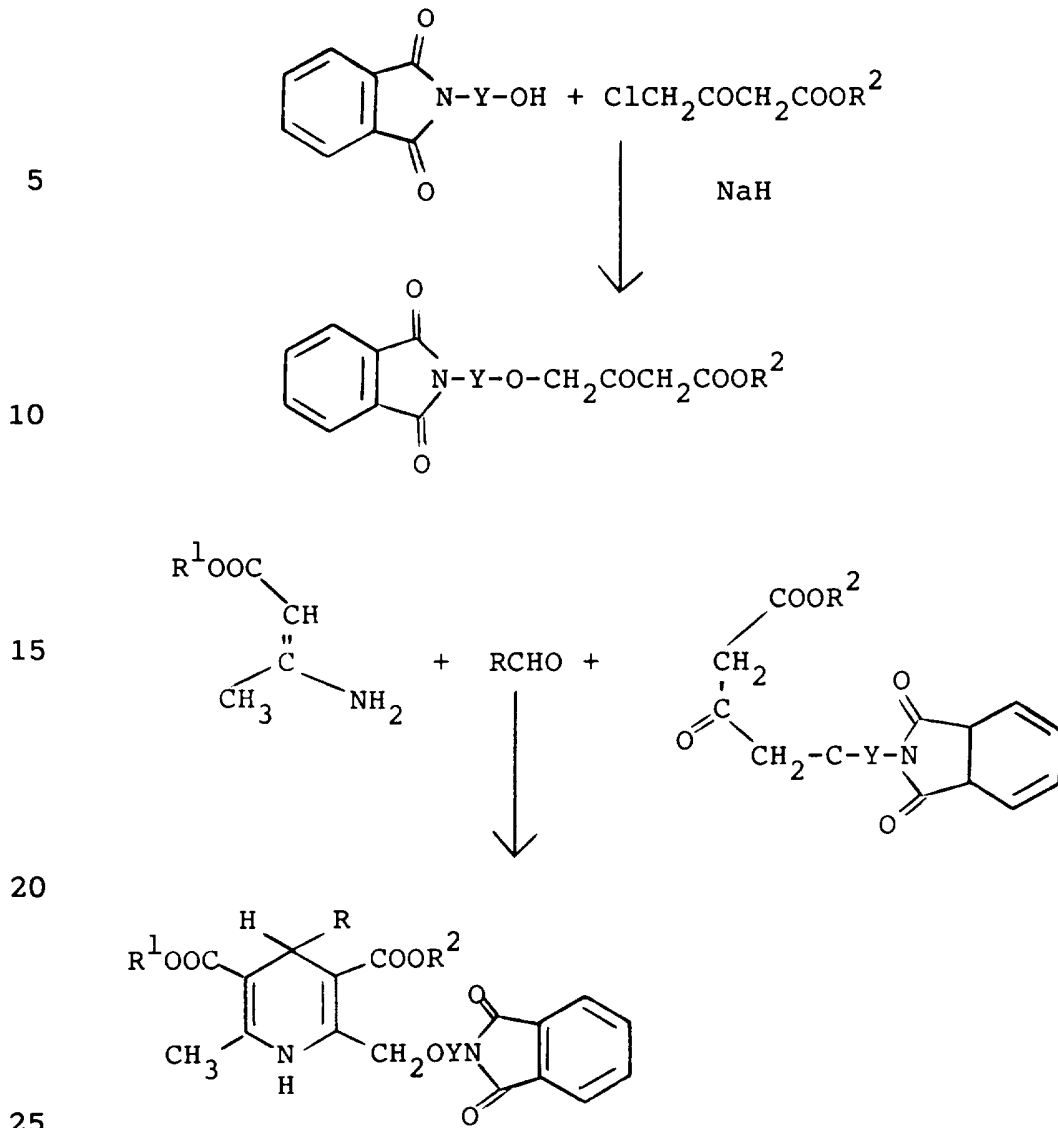
Edullinen primaarinen amiini on metyyliamiini.  
 Edullinen alkalimetallihydroksidi on kaliumhydroksidi.

20

Metyyliamiinia käytettäessä reaktio suoritetaan tyypillisesti etanolissa huoneenlämpötilassa, lämmittämällä mikäli se on välttämätöntä. Hydratsiinihydraattia käytettäessä reaktio suoritetaan tyypillisesti etanolissa palautusjäähdytyslämpötilassa tai alemmassa lämpötilassa.  
 25 Kaliumhydroksidia käytettäessä reaktio suoritetaan tyypillisesti huoneen lämpötilassa (lämmittäen mikäli se on tarpeellista) tetrahydrofuraanissa, ja sen jälkeen lisätään happo ja lämmitetään palautusjäähdytys- tai alemmassa lämpötilassa. Kaikissa tapauksissa tuote voidaan eristää tavanomaisesti.  
 30

Ftaali-imido-lähtöaineet voidaan jälleen saada tavanomaisesti, esim.:

35

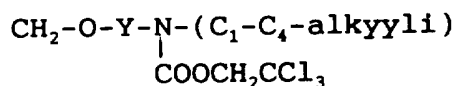
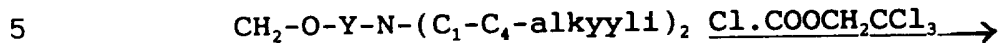


Tämä on jälleen Hantzsch-reaktio.

30 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R^3$  on H, voidaan myös puhdistaa antamalla niiden reagoida ftaalihapon anhydridin kanssa, jolloin saadaan ftaali-imidojohdannaisia, jotka voidaan sitten muuttaa takaisin yhdisteiksi, joissa  $R^3$  on H, aiemmin kuvatuilla menetelmillä.

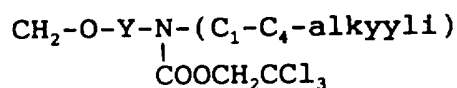
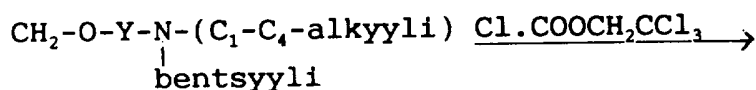
35 Sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^3$  on  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, ryhmää  $-\text{COOCH}_2\text{Cl}$ , voidaan käyttää aminoryhmän suojarahmänä. Tämä voidaan poistaa tavanomaisesti

käyttäen sinkkiä ja joko muurahais- tai etikkahappoa. Tälle menetelmälle välttämättömät N-suojatut lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavasti:



tai

10



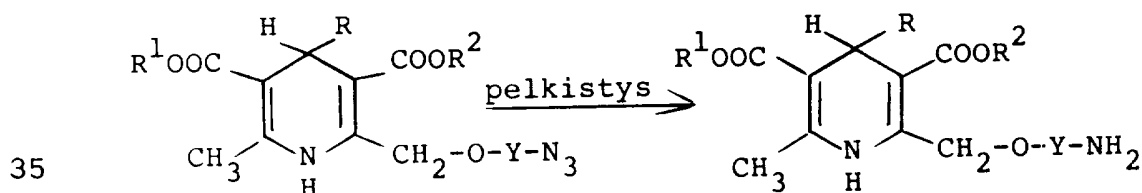
15

Tyypillisesti reaktio 2,2,2- trikloorietyyliklooriformaattilla suoritetaan lämmittämällä reagensseja korkeintaan palautusjäähdytyslämpötilassa esim. toluenissa. Monet näiden N-suojattujen välituotteiden valmistamiseen tarvittavista dialkyyliamino- ja N-alkyyli-N-bentsyyliaminolähtöaineista on kuvattu eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 60 674, ja muut voidaan valmistaa analogisesti.

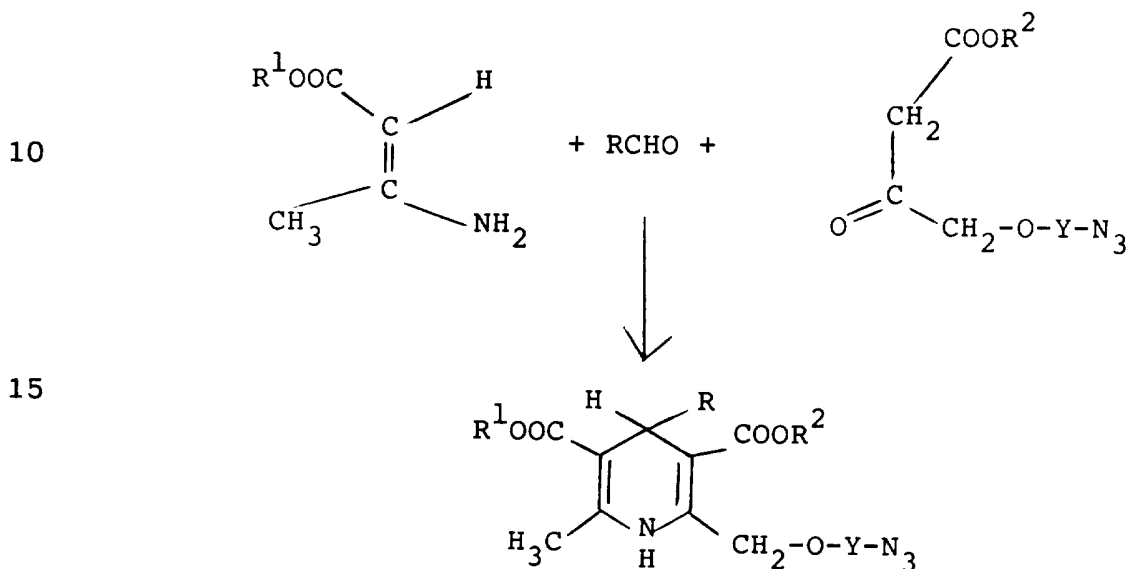
20

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa  $\text{R}^3=\text{H}$ , voidaan myös saada vastaavista atsidiyhdisteistä (menetelmä B), ja atsidiyryhmä voidaan muuttaa ryhmäksi  $-\text{NH}_2$  pelkistämällä esim. trifenyylifosfiinilla, tai sinkillä ja vetykloridihapolla, tai  $\text{H}_2/\text{Pd}$ :lla, tavanomaisissa olosuhteissa.

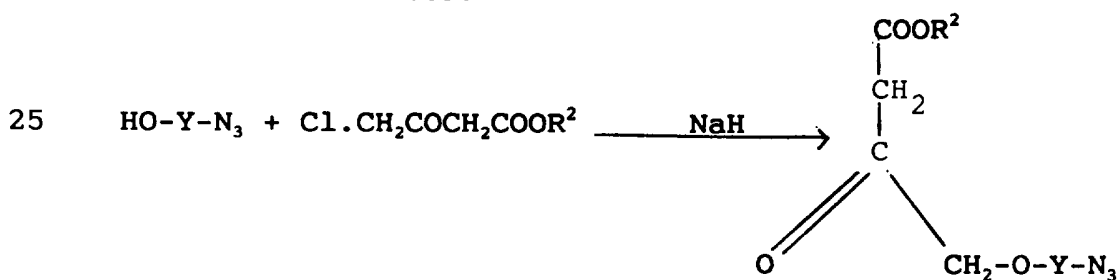
30



Tyypillisessä menetelmässä käytettäessä sinkkipölyä reaktio suoritetaan metanolissa/vetykloridihapon vesiliuoksessa. Lämmittäminen on mahdollista, mutta sitä ei yleisesti välttämättä tarvita. Samoin hydraus voidaan suorittaa esim. metanolissa tai etanolissa katalyyttin, kuten Pd/CaCO<sub>3</sub>:n, läsnäollessa, huoneenlämpötilassa.



20 Atsidilähtöaineet voidaan jälleen valmistaa Hantzsch-synteisillä samanlaisissa olosuhteissa kuin aiemmin on kuvattu:



30 Samoin atsidilähtöaineita voidaan myös valmistaa analogisesti tien (b) kanssa (yllä) N-bentsyyli-lähtöaineiden valmistamiseksi.

35 Yhdistetään kyky estää kalsiumin kulkemista soluun osoitetaan niiden tehokkuudella vähentää eristetyn sydänekudoksen reagointia kalsiumionikonsentraation kasvuun in

vitro. Koe suoritetaan siten, että spiraaliksi leikatut rotan aortan suikaleet kiinnitetään toisesta päästä ja toinen pää yhdistetään voimansiirtolaitteistoon. Kudos upotetaan fysiologiseen suolaliuokseen, jossa on kaliumioneja 45 mmol/l eikä ollenkaan kalsiumia. Kalsiumkloridia lisätään liuokseen pipetillä, jolloin lopullinen kalsiumionikonsentraatio on 2 mmol/l. Näin aiheutetun kudoksen kutistumisen aiheuttama jännityksen muutos havaitaan. Liuos poistetaan kuivaamalla ja korvataan tuoreella suolaliuoksella, ja 45 minuutin kuluttua koe uusitaan tutkittavalla yhdisteellä, joka on lisätty suolaliuokseen. Yhdisteen konsentraatio, joka vähentää reagointia 50 %:lla, rekisteröidään.

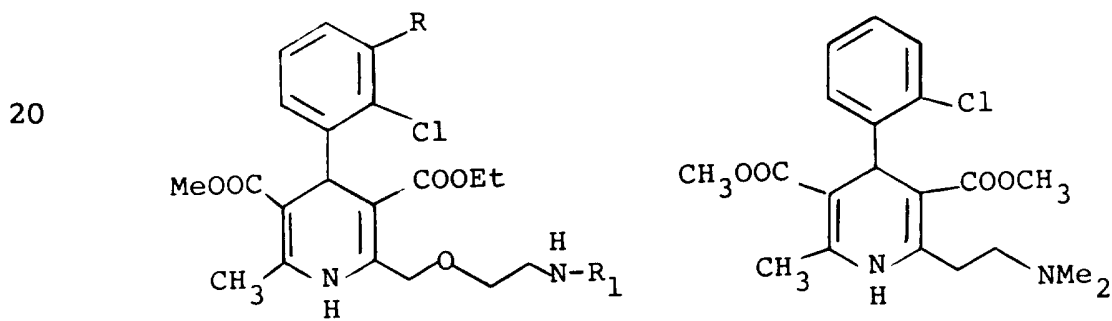
Yhdisteiden antihypertensiivinen aktiivisuus arvioidaan myös suun kautta annetun lääkityksen jälkeen mittaamalla verenpaineen lasku spontaanisti hypertensiivisissä rotissa tai munuaisten suhteen hypertensiivisissä koirissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden molaariset konsentraatiot, jotka vaaditaan vähentämään reagointia 50 %:lla ensimmäisessä edellä kuvatuista testeistä, on annettu seuraavassa taulukossa ( $IC_{50}$ -arvot) (1M = 1 g mol/l). Mitä pienempi konsentraatio on, sitä aktiivisempi on yhdiste, s.o. aktiivisimpia yhdisteitä ovat esimerkkien 1, 8, 9, 10, 14, 15 ja 16 mukaiset tuotteet.

	<u>Yhdiste</u>	<u><math>IC_{50}</math></u>
	Esimerkin 1 tuote	$3,2 \times 10^{-9}M$
	" 2 "	$3,2 \times 10^{-8}M$
30	" 3 "	$2 \times 10^{-8}M$
	" 4 "	$6,3 \times 10^{-8}M$
	" 5 "	$4 \times 10^{-8}M$
	" 6 "	$2 \times 10^{-7}M$
	" 7 "	$1,3 \times 10^{-8}M$
35	" 8 "	$3,2 \times 10^{-9}M$

"	9 "	$3,2 \times 10^{-9}M$	
"	10 "	$3,2 \times 10^{-9}M$	
"	11 "	$6,3 \times 10^{-9}M$	
"	12 "	$1,6 \times 10^{-7}M$	
5	"	13 "	$1,8 \times 10^{-8}M$
"	14 "	$3,2 \times 10^{-9}M$	
"	15 "	$3,2 \times 10^{-9}M$	
"	16 "	$3,2 \times 10^{-9}M$	

10 Kaavan (I) mukaisille yhdisteille rakenteeltaan hyvin läheisiä yhdisteitä on kuvattu julkaisussa JP-A-55/47656. Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden edullisten terapeuttisten ominaisuuksien osoittamiseksi kyseisestä JP-julkaisusta tunnettuihin yhdisteisiin nähden suoritettiin terapeuttisia vertailukokeita tutkimuskohteina seuraavia yhdisteitä:



R = R<sub>1</sub> = H      Yhdiste (A)    Julkaisusta JP-A-55/47656  
 R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>    Yhdiste (B)    tunnettu yhdiste (yhdiste  
 R = CF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = H    Yhdiste (C)    n:o 17)

30 Yksi päämekanismeista, joilla kalsiumantagonistit vaikuttavat angina pectoriksen hoidossa, perustuu niiden tehoon sepelvaltimoa laajentavina aineina. Täten ne pysyvät parantamaan veren virtausta sepelvaltimossa sydänlihaksen verettömille alueille sekä lievittämään sepelvaltimon kouristusta. Sepelvaltimon laajentumisen solumekanis-

35

min on osoitettu perustuvan siihen, että jännitteelle her-  
kät hitaat kanavat verisuonten sileiden lihasten solujen  
solumembraanissa salpautuvat aiheuttaen täten lihaksen  
laukeamisen. Terapeuttisissa vertailukokeissa tutkittiin  
5 täten näiden yhdisteiden kalsiumantagonistivaikutusta se-  
pelvaltimon verivirtaukseen nukutetuissa koirissa yhdis-  
teiden tehon ja vaikutusajan määrittämiseksi. Verivirtaus  
sepelvaltimossa mitattiin kloraloosi/uretaanilla nukute-  
tuissa koirissa "hydrogen-clearance" -menetelmällä, ja  
10 sepelvaltimon verisuonivirtaus johdettiin valtimoverenpai-  
neen ja sepelvaltimon verivirtauksen osamäärästä.

Tutkittavat yhdisteet liuotettiin PEG300-liuotti-  
meen ja annettiin koe-eläimille intravenöösisti annoksina  
150, 450 ja 1500 µg/kg.

15 Tulokset - Sepelvaltimon verisuonivastuksen prosentuaali-  
nen lasku

Yhdiste	Annos		
	150 µg/kg	450 µg/kg	1500 µg/kg
(A)	35,4 %	69,5 %	76,9 %
(B)	46,2 %	73,8 %	78,6 %
(C)	52,6 %	75,7 %	81,7 %
JP-julkai- sun mukai- nen yhdiste	ei vaiku- tusta	ei vaiku- tusta	37 % t1/2 < 5 mins.

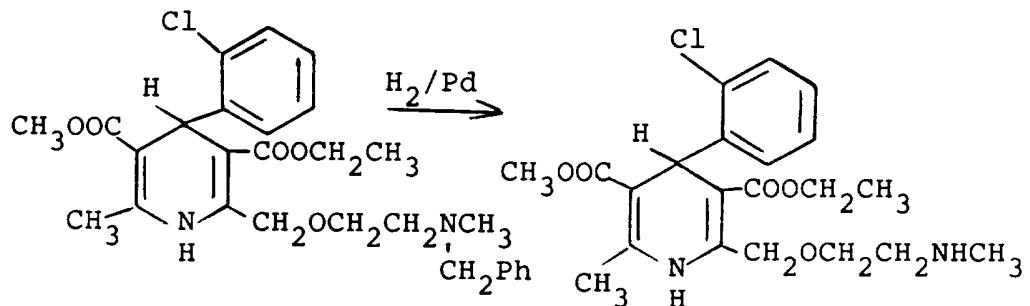
Kuten taulukossa esitetyistä tuloksista havaitaan,  
esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet (A), (B) ja (C)  
30 ovat olennaisesti tehokkaampia kuin julkaisusta JP-A-55/  
47656 tunnettu vertailuyhdiste. Vertailuyhdisteen havait-  
tiin vaikuttavan vasta annoksella 1500 µg/kg ja tällöinkin  
vaikutusaika oli hyvin lyhyt. Esillä olevan keksinnön mu-  
kaisten yhdisteiden vaikutus sen sijaan säilyi tällä an-  
35 noksella täydellisesti koko kokeen ajan (7 tuntia).

Sydänsairauksien ja hypertension hoidossa tai ennaltaehkäisevässä käsittelyssä suun kautta annettava yhdisteiden annos on välillä 2 - 50 mg/vrk aikuiselle keskiarvopotilaalle (70 kg). Siten tyypilliselle aikuiselle potilaalle yksittäiset tabletit tai kapselit sisältävät noin 1 - 10 mg aktiivista yhdistettä sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimeissa tai kantaja-aineessa. Suonensisäisesti annettavan lääkkeen annostelu on välillä 1 - 10 mg yhtä annosta kohti.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä: kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina.

Esimerkki 1

4-(2-kloorifenyyl)-2-[-(metyyliamino)etoksimetyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinin oksalaattisuolan valmistus



Liuosta, jossa oli 2-[2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)etoksimetyyli]-4-[2-kloorifenyyl]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinin oksalaattisuolaa (4,3 g) metanolissa (220 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli 10 p-% palladiumia hiilellä (0,4 g) esihydrattuna metanolissa (50 ml). Sekoitettiin vetyatmosfäärissä, n. 345 kPa:ssa ja huoneen lämpötilassa yli yön, jolloin saatiin bentsyyli-ryhmä kokonaan poistetuksi. Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, metanoli poistettiin haihduttamalla ja jäännös kiteytettiin pienestä metanolimäärästä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste



(2,4 g), jonka sulamispiste on 211 °C.

Analyysi-8:

Laskettu  $C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$ :lle : C 53,85, H 5,70, N 5,46

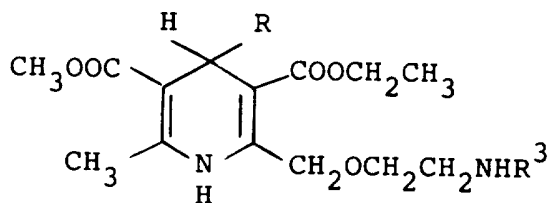
havaittu : C 53,99, H 5,76, N 5,60

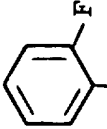
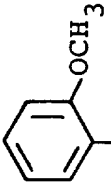
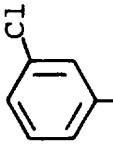
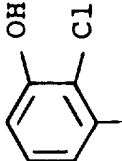
5 Vapaan emäksen sulamispiste oli 88 - 90 °C (eetteristä).

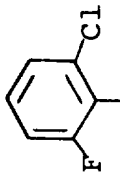
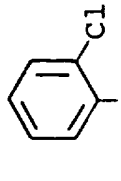
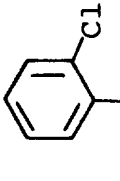
Esimerkit 2 - 8

10 Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla menetelmällä kuin esimerkissä 1, lähtien sopivasta N-substituoidusta dihydropyridiinioksaalaatista ja  $H_2/Pd$ :sta. On huomattava, että N,N-dibentsyyliähtöaineen hydraus tuotti monobentsyyliähtöaineen, jota vuorostaan käytettiin esimerkin 8 lähtöaineena.

15

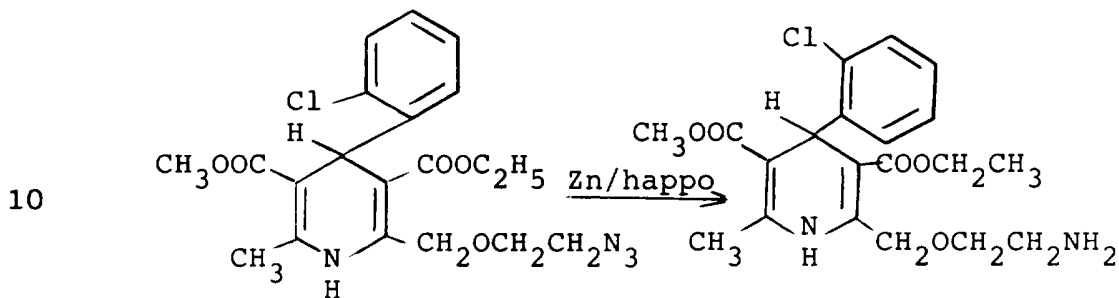


Esi- merkki nro	R	R <sup>3</sup>	Karakterii- soitu muoto	S.p. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen suluiissa)		
					C	H	N
2	-Ph	-CH <sub>3</sub>	vapaa emäs	79-80	65,14 (64,93)	7,33 7,26	7,09 7,21
3		-CH <sub>3</sub>	oksalaatti	205-7	55,35 (55,64)	5,84 5,84	5,60 5,64
4		-CH <sub>3</sub>	vapaa emäs	103-5	63,87 (63,14)	7,60 7,23	6,56 6,70
5		-CH <sub>3</sub>	oksalaatti	204-5	54,14 (53,85)	5,71 5,70	5,57 5,46
6		-CH <sub>3</sub>	oksalaatti	203-4	52,14 (52,22)	5,68 5,49	5,29 5,30

Esi- merkki nro	R	R <sup>3</sup>	Karakterisoi- tu muoto	S.p. (°C)	Analyysi % (teoreettinen suluiissa)		
					C	H	N
7		-CH <sub>3</sub>	oksalaatti	197-9	52,03 (52,03)	5,41 5,30	5,06 5,30)
(lähtö- aine)		-CH <sub>2</sub> Ph	oksalaatti	185	59,18 (59,13)	5,75 5,65	4,86 4,76)
8		-H	maleaatti	169	54,83 (54,91)	5,55 5,57	5,34 5,34)

Esimerkki 92-[(2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etok-  
sikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydro-  
pyridiinimaleaatin valmistus

5

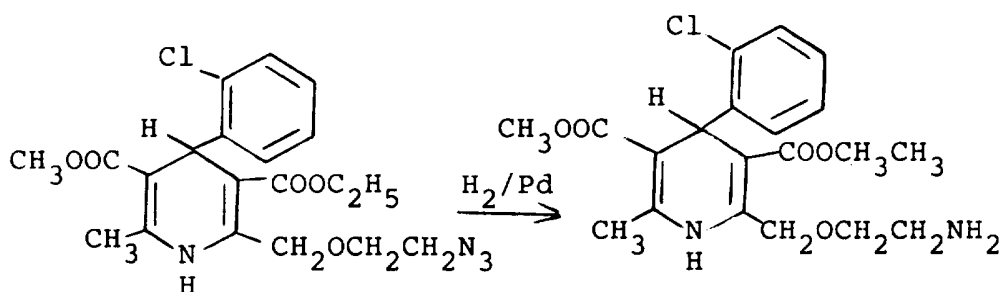


2-atsidietanoli (3 g) konvertoitiin etyyli-4-(2-  
atsidietoksi)asetoasetaatiksi samoin kuin tämän jälkeen  
kuvatussa preparoinnissa 3 käyttäen etyyli-4-klooriaseto-  
asetaatia, ja raakaa ketoesteriä (ei karakterisoitu) käy-  
tettiin Hantzsch-reaktiossa käyttäen preparoinnissa 9 ku-  
vattua menetelmää, s.o. antamalla sen reagoida metyyli 3-  
aminokrotonaatin ja 2-klooribentsaldehydin kanssa. Metano-  
liin (250 ml) ja 3N kloorivetyhappoon (200 ml) liuotettua  
raakaa Hantzsch-tuotetta sekoitettiin vesihauteessa huo-  
neen lämpötilassa, ja sinkkipölyä lisättiin (15 g) annok-  
sittain 10 minuutin aikana. Kun oli vielä sekoitettu 10  
minuuttia, liuoksesta poistettiin ylimääräinen sinkki de-  
kanttoimalla, metanoli haihdutettiin, ja vesipitoinen hap-  
pojäännös pestiin tolueenilla (100 ml), tehtiin emäksisek-  
si vahvalla ammoniakilla ja uutettiin metyleenikloridilla  
(2 x 100 ml). Uutteet kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), suodatettiin ja  
haihdutettiin kuiviin. Tolueenissa oleva jäännös käsitel-  
tiin kromatografisesti keskipaineisella piidioksidikolon-  
nilla (T.L.C. laatu, Merck "Kieselgel" [Trade Mark] 60H, 7  
g), ja aluksi eluointiin tolueenilla ja asteittain vaihdet-  
tiin metyleenikloridiin ja sitten metyleenikloridiin, jos-  
sa oli lisäksi 3 % metanolia. Sopivat fraktiot yhdistet-

tiin ja konvertoitiin maleaattisuolaksi etyyliasetaatissa. Uudelleenkiteytys asetonista ja etyyliasetaatista (1:1) antoi tulokseksi otsikon mukaisen yhdisteen (maleaattisuolan) (190 mg, 1% saanto 2-atsidietanolista) valkeana kiinteänä aineena, s.p. 169 °C, identtinen t.l.c.:llä esimerkiksi 8 saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 10

2-[(2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinimaleaatin valmistus



Suspensiota, jossa oli 2-(2-atsidoetoksi)metyyli-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiiniä (103 g) etanolissa (2,5 l), sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa vetyatmosfäärissä, kun läsnä oli 5 % palladiumia kalsiumkarbonaatilla 40 g). Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin, ja jäännös käsiteltiin liuoksella, jossa oli maleiinihappoa (22 g) etanolissa (100 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia, ja saatu kiinteä aine kerättiin, pestiin etanolilla, ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (100 g), s.p. 169-170,5 °C.

Analyysi-%

havaittu: C 54,82 H 5,62 N 5,46

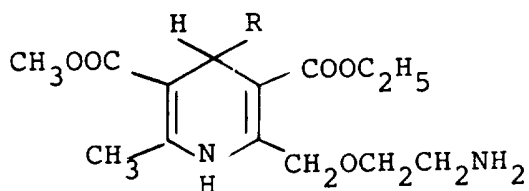
C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> vaatii: C 54,91 H 5,57 N 5,34

Esimerkit 11 - 13

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samoin kuin esimerkissä 10 sopivasta atsidista  $H_2/Pd:n$  avulla:

5

10



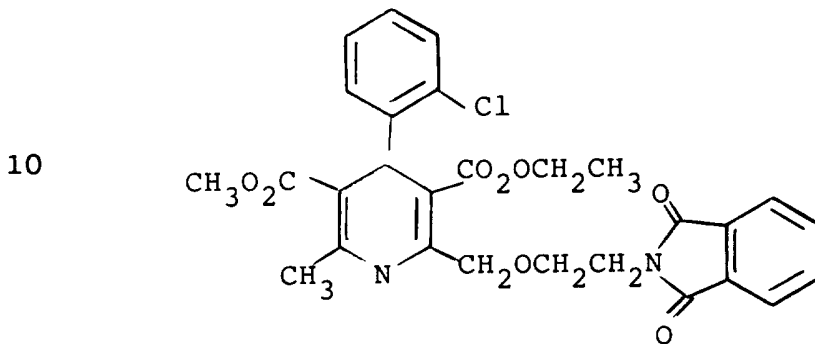
15

Esi- merkki no.	R	Karakterisoi- tu muoto	S.p. (°C)	Analyysi-% (Teoreettinen su- luissa)		
11		1/2 fuma- raatti 1/2-hyd- raatti	171- 173	51,7 (51,8	5,3 5,3	5,5 5,5)
12		fumaraatti 1/2-hyd- raatti	158- 168	57,6 (57,7	6,2 6,3	5,8 5,6)
13		fumaraatti	152	56,95 (56,68	6,02 5,75	5,93 5,5)

35

Esimerkki 142-[(2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksi-  
karbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyri-  
diinimaleaatin valmistus

5



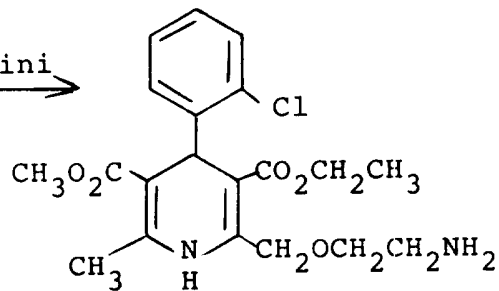
15

Etanolipitoinen metyyliamiini

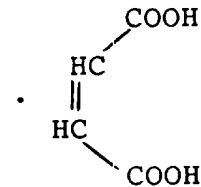
tai hydratsiinihydraatti

tai KOH, jonka jälkeen HCl

20



25

Menetelmä A (käyttäen etanolipitoista metyyliamiinia)

30 4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksi-

karbonyyli-6-metyyli-2-(2-ftaali-imidoetoksi)metyyli-1,4-

dihydropyridiiniä (80 g) sekoitettiin 33-% etanolin metyy-

liamiiniliuoksessa (1076 ml) huoneen lämpötilassa kolme

tuntia. Sitten liuotin haihdutettiin ja jäännös lietettiin

teolliseen denaturoituun spriihin (300 ml) ja suodatettiin

sitten. Suodokseen lisättiin maleiinihappoa (17,4 g) ja

35 sekoituksen jälkeen muodostui saostuma. Tämä kerättiin

suodattamalla ja pestiin teollisella denaturoidulla spriiillä. Kiinteä tuote kiteytettiin teollisesta denaturoidusta spriiistä (430 ml) ja kuivattiin 55 °C lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (38,4 g) valkoisena kiinteänä aineena, joka vahvistettiin spektroskooppisesti identtiseksi esimerkkien 8 ja 10 tuotteiden kanssa.

Menetelmä B (käyttäen hydratsiinihydraattia)

4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksi-  
10 karbonyyli-6-metyyli-2-(2-ftaali-imidoetoksi)metyyli-1,4-  
dihydropyridiiniä (383 g) sekoitettiin palautusjäähdyttäen etanolipitoisessa hydratsiinihydraatissa (106,7 g). Kahden tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (2000 ml) ja liuos pestiin vedellä (2000 ml). Orgaaninen liuos haihdutettiin ja jäännösöljy liuotettiin teolliseen denaturoituun spriihin (1120 ml). Tähän liuokseen lisättiin maleiinihappoa (82,5 g) ja saatu saostuma kerättiin, pestiin teollisella denaturoidulla spriiillä ja  
15 kuivattiin 55 °C lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (304 g) valkeana kiinteänä aineena, joka jälleen vahvistettiin spektroskooppisesti halutuksi aineeksi.

Menetelmä C (käyttäen KOH ja sen jälkeen HCl)

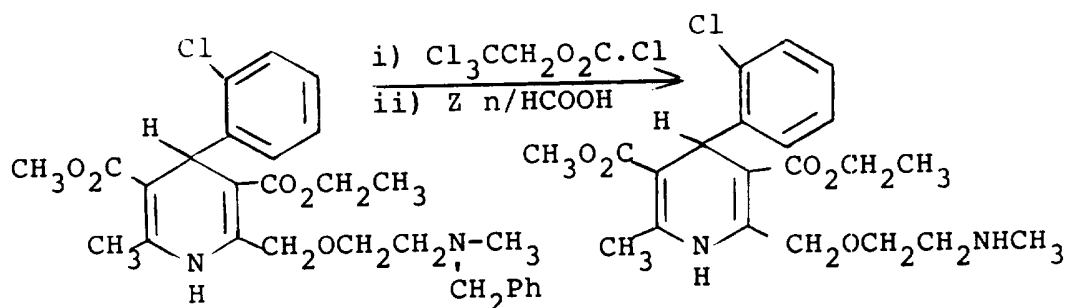
4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksi-  
25 karbonyyli-6-metyyli-2-(2-ftaali-imidoetoksi)metyyli-1,4-  
dihydropyridiiniä (15 g) liuotettiin tetrahydrofuraanin (150 ml) ja veden (100 ml) seokseen, jossa oli kaliumhydroksidia (3,13 g). Kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, 2N kloorivetyhappoa (100 ml) lisät-  
30 tiin ja saatua lietettä keitettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Liuos uutettiin kahdesti metyleenikloridilla (2 x 100 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka liuotettiin teol-  
35 liseen denaturoituun spriihin (57 ml). Maleiinihappoa



(3,24 g) lisättiin, ja saatu saostuma kerättiin, pestiin teollisella denaturoidulla spriiillä ja kuivattiin 55 °C lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (10,2 g) lähes valkoisena kiinteänä aineena, ja se vahvistettiin jälleen spektroskooppisesti halutuksi tuotteeksi.

Esimerkki 15

4-(2-kloorifenyli)-2-[2-(N-metyyliamino)etoksimetyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinimaleaatin valmistus



2-[2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)etoksimetyyli]-4-[2-kloorifenyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinin (4,8 g) ja 2,2,2-trikloorietyyliklooriformaatin (2,7 g) seosta lämmitettiin toluenissa palautusjäähdyttären 20 tuntia. Kun seos oli jäädytetty huoneen lämpötilaan, sitä sekoitettiin 1N kloorivetyhapon kanssa (50 ml) ja uutettiin eetterillä. Utteet haihdutettiin, ja jäljelle jäi raakaöljy (6,9 g), jossa oli vastaavaa 2-[2-(N-2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etoksimetyyli]-johdannaista.

Mainittu öljy (3,0 g) liuotettiin dimetyyliformamiidiin (10,5 ml) ja muurahaishappoon (0,5 g) ja 5 °C lämpötilassa lisättiin sinkkiä (0,7 g).

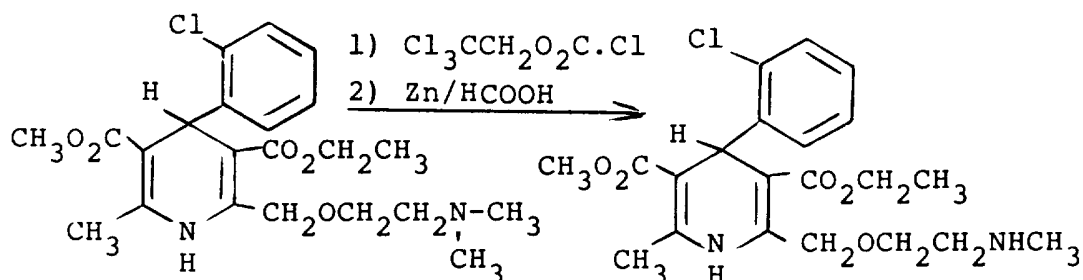
Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, ja pidettiin tässä lämpötilassa kolme päivää. Sitten reaktioseos dekantoitiin ja kaadettiin veteen (100 ml) ja tehtiin

happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Vesipitoinen liuos pestiin *n*-heksaanilla (50 ml), sitten lisättiin 0,88-% ammoniakkiiliuosta, jolloin saatiin sakka. Se kerättiin, kuivattiin ja liuotettiin etyyliasetaattiin. Lisättiin maleiinihappoa (0,34 g) ja sitten eetteriä. Hierrettiin kuivaksi, ja kiinteä aine kerättiin ja kuivattiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka vahvistettiin NMR:llä ja IR:llä identtiseksi esimerkin 1 tuotteen kanssa (lukuunottamatta suolaa).

10 Esimerkki 16

4-(2-kloorifenyyli)-2-[2-(N-metyyliamino)etoksimetyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinimaleaatin valmistus

15



20

25 4-[2-kloorifenyyli]-2-[2-(N,N-dimetyyliamino)etoksimetyyli]-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiiniä (147,6 g) ja 2,2,2-trikloorietyyliklooriformaattia (98,7 g) sekoitettiin yhdessä refluksoituvassa toluenissa 20 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan, ja 1N kloorivetyhappoa (1147 ml) lisättiin. Seos uutettiin kahdesti eetterillä (2 x 1147 ml) ja uutteen yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin jäi karkea öljy (201,6 kg), joka sisälsi vastaavaa 2-[2-(N-2,2,2-trikloorietoksimetyyli-N-metyyliamino)etoksimetyyli]-johdannaista.

30

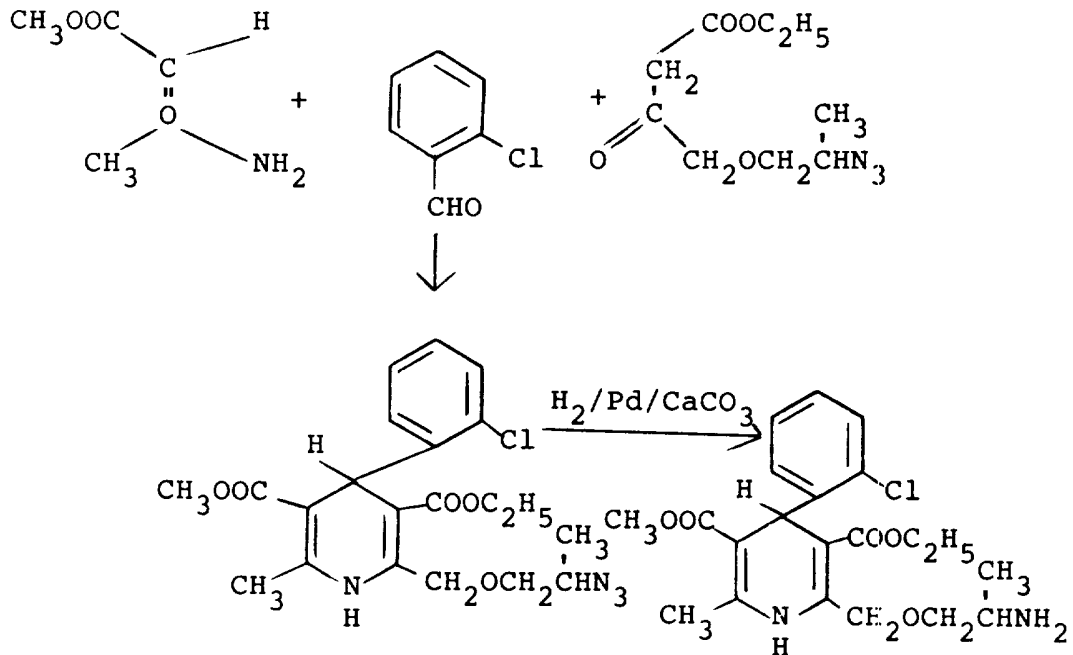
35 Tämä öljy (196 g) liuotettiin dimetyyliformamidiin (686 ml) ja muurahaishappoon (35,5 g), ja seos jäädytet-

tiin 5 °C:een. Sinkkiä (50,5 g) lisättiin annoksittain 20 minuutin ajan, ja sitten seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 90 tuntia. Reaktioseos dekantoitiin, lisättiin veteen (1500 ml), ja tehtiin väkevällä kloorivetyhapolla happamaksi pH-arvoon 1. Vesiliuos pestiin n-heksaanilla (500 ml) ja jäljelle jääneen vesipitoisen faasin pH säädettiin 10:een 0,88-% ammoniakkiliuoksella.

Saatu seos granuloitiin, ja kiinteä aine kerättiin ja kuivattiin, jolloin saatiin raaka tuote (138 g). Kiinteä tuote liuotettiin kuumaan etyyliasetaattiin, jossa oli maleiinihappoa (37,1 g), ja jäähdytettäessä saatiin otsikonmukaista tuotetta (82,3 g) valkeana kiinteänä aineena, joka varmistettiin spektroskooppisesti identtiseksi esimerkin 15 tuotteen kanssa.

Esimerkki 17

2-(2-aminoprop-1-oksimetyyli)-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinihemifumaraatti-hemihydraatin valmistus



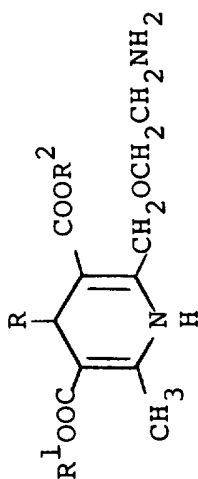
Seosta, jossa oli etyyli-4-(2-atsidiprop-1-oksi)asetoasettaattia (13,05 g), 2-klooribentsaldehydiä (8,3 g) ja metyyli-3-aminokrotonaattia (6,8 g) metanolissa (80 ml) lämmitettiin refluksoiden 19 tuntia, tilavuus vähennettiin puoleen, ja sitten jäädytettiin yön ajaksi -20 °C lämpötilaan. Saatu saostuma kerättiin, pestiin pienellä määrällä kylmää metanolia, ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-(2-atsidoprop-1-oksimetyyli)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiiniä (4,0 g) kalpean keltaisena kiinteänä aineena, sp. 115 °C, joka karakterisoitiin spektroskooppisesti.

Suspensiota, jossa oli ylläolevaa tuotetta (4,0 g) metanolissa (100 ml) sekoitettiin vetyatmosfäärissä (1 atm) huoneen lämpötilassa 18 tuntia, kun läsnä oli palladiumia kalsiumkarbonaatilla (1,0 g). Seos suodatettiin "Solkafloc":in läpi (tavaramerkki) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metanoliin (20 ml), käsiteltiin lämpimällä liuksella, jossa oli fumariinihappoa (1,00 g) metanolissa (10 ml), ja pidettiin yön yli 0 °C lämpötilassa. Saatu kiinteä aine kerättiin, uudelleenkiteytettiin etanolista, ja kuivattiin, ja saatiin otsikonmukaista hemifumaraatti-hemihydraattia (2,4 g), s.p. 180-183 °C.

#### Analyysi %

havaittu: C 56,46 H 6,63 N 5,68  
 25  $C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot \frac{1}{2} C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ :lle laskettu:  
 C 56,38 H 6,17 N 5,72

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 14 menetelmän A mukaisesti vastaavasta ftalimidojohdannaisesta, mutta käyttäen vesipitoista metyyliamiinia (40-%) etanolipitoisen metyyliamiinin sijasta:



Esi- merkki n:o	R	$R^1$	$R^2$	s.p. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen arvo sulussa)		
					C	H	N
18	2,3-dikloorifenyyli	$C_2H_5$	$CH_3$	131-2°	53,9 (54,2)	5,5 5,5	6,4 6,3
19	2,3-dikloorifenyyli*	$C_2H_5$	$C_2H_5$	127-9°	52,8 (52,7)	5,5 5,6	5,1 5,3
20	2-kloori-3-trifluori- metyylifenyyli	$CH_3$	$C_2H_5$	122°	53,25 (52,9)	4,9 5,1	5,75 5,9
21	2,3-dikloorifenyyli ‡	$(CH_3)_2CH$	$C_2H_5$	105-9°	51,8 (51,8)	5,8 6,0	5,2 5,1

\* Eristetty hemifumaraatti-hemihydraattina.

‡ Eristetty hemifumaraattiseskvihydraattina.



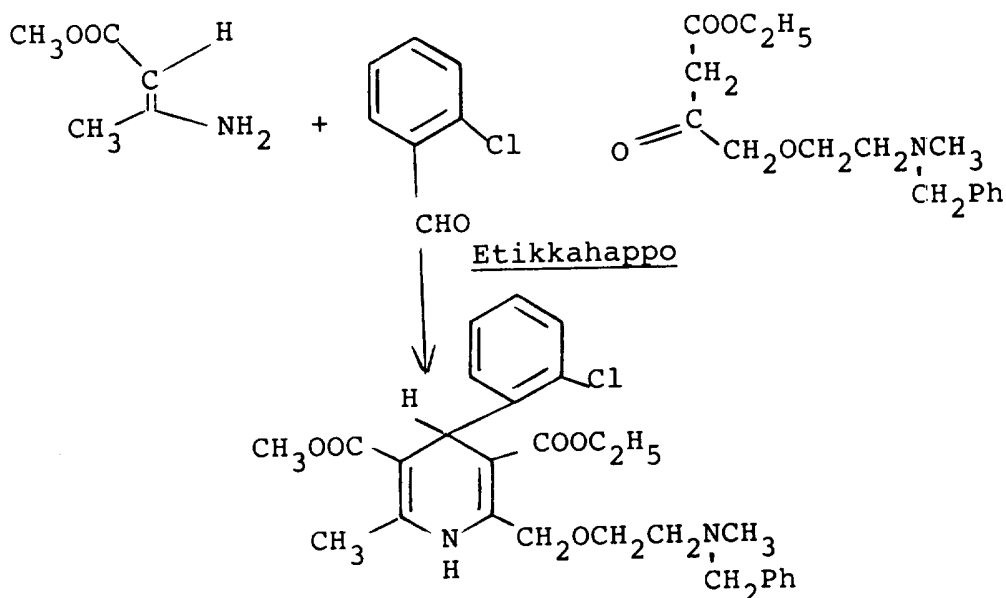
$R^3NCH_2CH_2OCH_2COCH_2CO_2C_2H_5$ , jossa  $R^3 = -CH_2Ph$ .



5 PREPAROINTI 2

2-[2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)etoksimetyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksikarbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinin oksalaattisuolan valmistus  
Menetelmä (a)

10



25

Etyyli-4-[2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)etoksi]asetoasetaattia (25 g), 2-klooribentsaldehydiä (11 g), metyyli-3-aminokrotonaattia (9,1 g), ja etikkahappoa (5 ml) etanolissa (100 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin palautusjähdyttään 3,5 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos haihdutettiin sitten kuiviin, ja jäännös jaettiin 2N kloorivetyhappoon (200 ml) ja metyleenikloridiin (300 ml). Metyleenikloridiliuos pestiin kylläisellä natriumkarbonaattiliuoksella (200 ml), kuivattiin ( $MgSO_4$ ), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Eetterissä oleva jäännös käsitel-

30

35

tiin eetteriin liuotetulla oksaalihappoylimäärällä raa'an tuotteen saostamiseksi. Sakka uudelleenkiteyttiin sitten metanolista ja saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkeana, kiinteänä aineena, (6,5 g), s.p. 181 °C.

5 Analyysi:

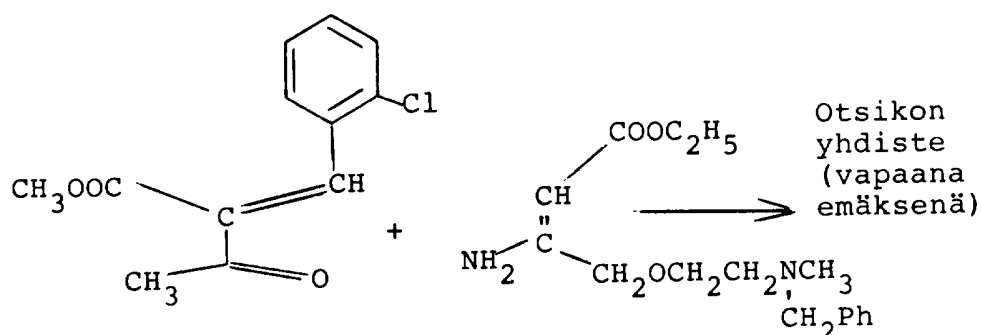
$C_{28}H_{33}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$ :lle laskettu: C 59,75 H 5,85 N 4,65

havaittu:

C 59,42 H 5,85 N 4,39

Menetelmä (b)

10



15

20

25

30

35

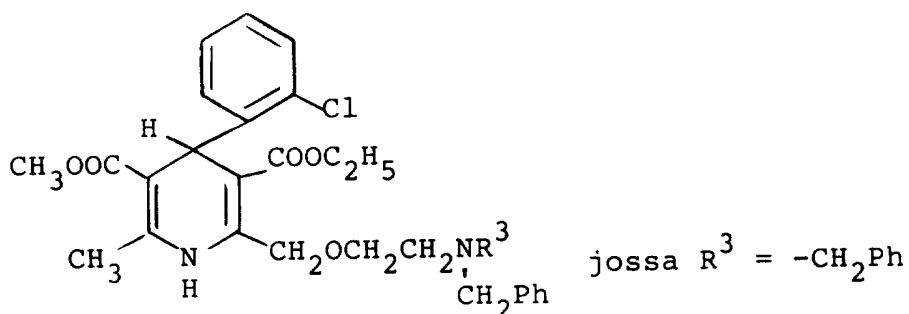
Etyyli-4-[2-(N-bentsyyli-N-metyyliamino)etoksi]asetoasetaattia (141 g) ja ammoniumasetaattia (37,3 g) etanolissa (280 ml) lämmitettiin lievästi palautusjäähdyttären 20 minuuttia. Lisättiin metyyli-2-(2-klooribentsylidiini)-asetoasetaattia (115 g) ja lämmitystä jatkettiin palautusjäähdyttären 4 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos haihdutettiin kuiviin, liuotettiin uudelleen tolueeniin (200 ml) ja uutettiin 2N kloorivetyhapolla (2 x 150 ml). Paksu öljymäinen kerros vesifaasissa ja itse vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla (400 ml ja 200 ml), ja yhdistetyt uutteen pestiin kylläisellä natriumkarbonaattiliuosylimäärällä ja kuivattiin ( $Na_2CO_3$ ). Metyleenikloridi poistettiin haihduttamalla, ja tolueenissa (+ 20 % petrolia) oleva jäännös suodatettiin keskipaineisen piidioksidikolonnin läpi (T.L.C.laatu, Merck "Kieselgel" [Trade Mark] 60H, 100 g) eluoiden tolueenilla ja 20 % petrolilla (500 ml), ja sitten tolueenilla (1 litra). Yhdistetyt eluaatit haihdu-



tettiin kuiviin, ja saatiin raakaa otsikon mukaista yhdistettä vapaana emäksenä ja öljynä (177 g), riittävän puhtaana t.l.c:llä käytettäväksi seuraavassa hydrausvaiheessa.

5 Seuraava lähtöaine valmistettiin myös samoin kuin edellä kohdassa (b), lähtien sopivista N-substituoiduista asetoasetateista ja ammoniumasetaatista, ja käytettiin suoraan, karakterisoimatta:

10

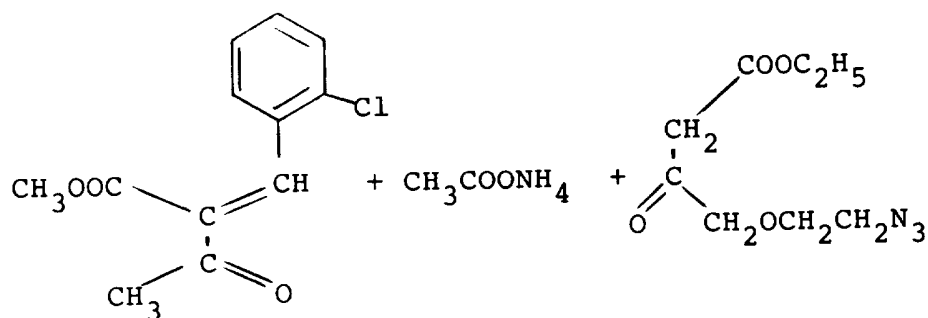


### PREPAROINTI 3

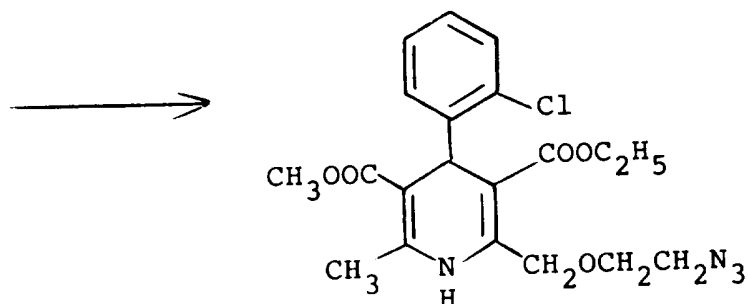
20

2-(2-atsidoetoksi)metyyli-4-(2-kloorifenyli)-3-etoksykarbonyyli-5-metoksykarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiini

25



30



Liuos, jossa oli 2-atsidoetanolia (160 g) tetrahydrofuraanissa (300 ml), lisättiin 40 minuutin aikana suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (114 g, 80-% dispersio öljyssä) tetrahydrofuraanissa (500 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, sitten jäädytettiin jäävedessä, ja käsiteltiin pisaroittain liuoksella, jossa oli etyyli-4-klooriasetoasetaattia (276 g) tetrahydrofuraanissa (250 ml), kahden tunnin ajan. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, laimennettiin etanolilla (150 ml), ja pH säädettiin välille 6 - 7 4M kloorivetyhapolla. Vettä lisättiin riittävästi kiinteän aineen liuottamiseksi, ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros haihdutettiin, ja jäännös laimennettiin vedellä (600 ml) ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen, ja vesikerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja haihdutettiin, ja saatiin etyyli 4-(2-atsidoetoksi)asetoasetaattia ruskeana öljynä, jonka osoitettiin g.l.c.:lla olevan 73 %:isesti puhdasta. Tämän raa'an tuotteen ja ammoniumasetaatin (92,3 g) seosta etanolissa (600 ml) lämmitettiin palautusjäähdyttään 1 tunti, annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, ja käsiteltiin metyyli 2-(2-klooribentsylideeni)asetoasetaatilla (286,6 g). Seosta lämmitettiin palautusjäähdyttään 5,5 tuntia ja sitten haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin metanolin (1,5 l) kanssa 16 tuntia, ja saatu kiinteä aine kerättiin, pestiin kahdesti metanolilla, kuivattiin ja uudelleenkiteytettiin metanolista, ja saatiin otsikon mukaista yhdistettä (78 g) s.p. 145-146 °C.

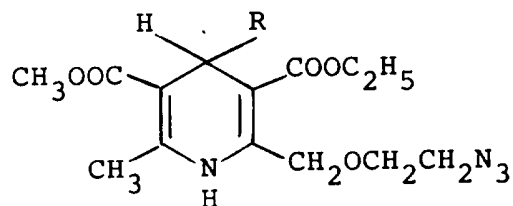
### 30 Analyysi

havaittu: C 55,39 H 5,37 N 13,01  
 laskettu  $C_{20}H_{23}ClN_4O_5$ :lle: C 55,23 H 5,33 N 12,88

PREPAROINNIT 4 - 6

Seuraavat atsidit valmistettiin samoin kuin prepara-  
roinnissa 3, sopivista lähtöaineista:

5



10

15

20

25

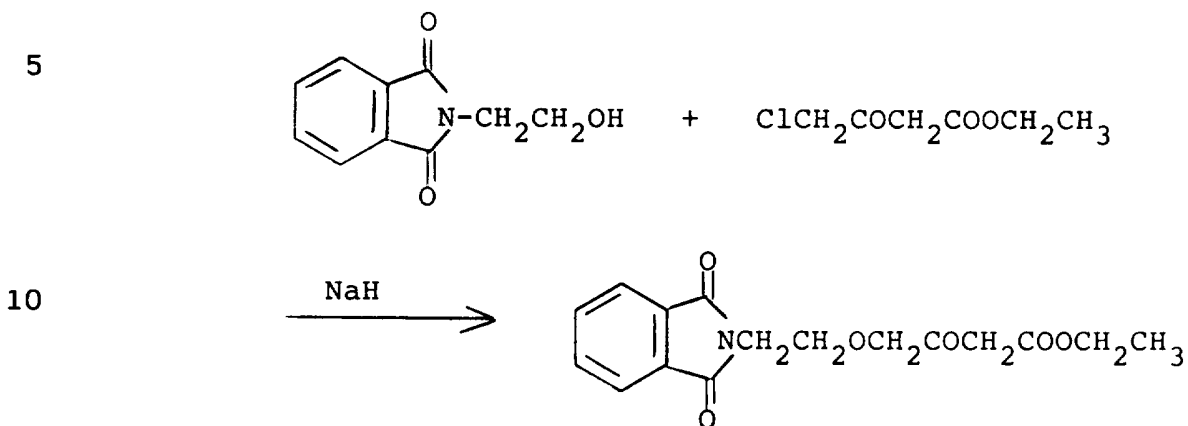
30

35

Valmistus No	R	S.p. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen su- luissa		
			C	H	N
4		141	50,88 (51,18)	4,78 (4,73)	11,73 (11,94)
5		124	59,64 (59,99)	6,11 (6,04)	13,98 (13,99)
6		129- 130	n.m.r. CDCl <sub>3</sub> : ssa δ = 7,14 (5H,m); 5,28 (1H,s); 4,80 (2H,s); 4,04 (2H, q); 3,65 (4H,m); 3,62 (3H, s); 2,35 (3H,s); 1,20 (3H, t).		

PREPAROINTI 7

Etyyli-4-[2-(ftaali-imido)etoksi]asetoasetatin valmistus



15 Natriumhydridiä (57 p-% öljyssä, 66,1 g) sekoitettiin kuivassa tetrahydrofuraanissa (500 ml) typpi-atmosfäärissä -10 °C lämpötilassa, ja samalla lisättiin N-(2-hydroksietyyli)ftaali-imidiä (150 g). Tähän lietteeseen lisättiin -10 °C lämpötilassa liuos, jossa oli etyyli-4-klooriasetoasetattia (129,3 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa, 1 tunnin aikana. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sekoitusta jatkettiin 18 tuntia. Tämä seos kaadettiin 1N kloorivetyhappoon (800 ml), ja lisättiin etyyliasetaattia (750 ml). Vesipitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla (300 ml) ja orgaaniset liuokset yhdistettiin. Kun tämä oli pesty vedellä (300 ml), etyyliasetaatti haihdutettiin, ja saatiin otsikon mukaista yhdistettä raakana öljynä (243 g), riittävän puhtaana edelleen käytettäväksi.

20

25

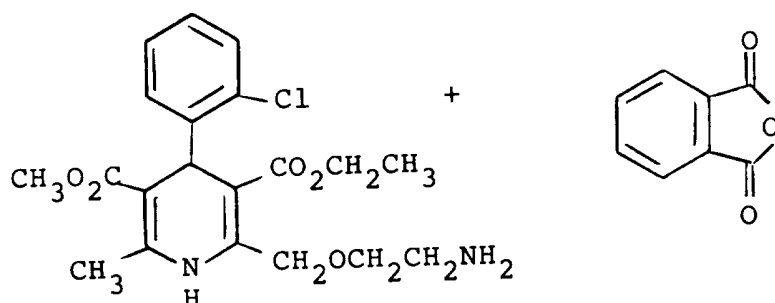
30 N.m.r.-spektri  $\text{CDCl}_3$ :ssa,  $\delta$ -arvot: 7,80 (4H, m), 4,15 (2H, s); 4,10 (2H, q); 3,92 (2H, t); 3,78 (2H, t); 3,49 (2H, s); 1,22 (3H, t).

PREPAROINTI 8

4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksykarbonyyli-5-metoksykarbonyyli-6-metyyli-2-(2-ftaali-imidoetoksi)metyyli-1,4-dihydropyridiinin valmistus

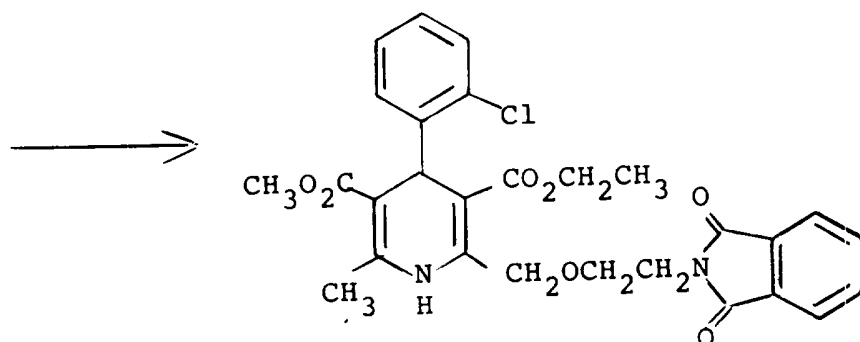
5 (A) 2-[(2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksykarbonyyli-5-metoksykarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiinistä

10



15

20



25

2-[(2-aminoetoksi)metyyli]-4-(2-kloorifenyyl)-3-etoksykarbonyyli-5-metoksykarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydropyridiiniä (2,0 g) ja ftaalihapon anhydridiä (0,73 g) sekoitettiin refluksoituvassa etikkahapossa (20 ml) 2,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen liukenematon osuus kerättiin ja sekoitettiin metanolin kanssa (10 ml). Suodatettaessa saatiin otsikon mukaista valkoista kiinteää yhdistettä (1,0 g), s.p. 146-147 °C.

30

Analyysi %

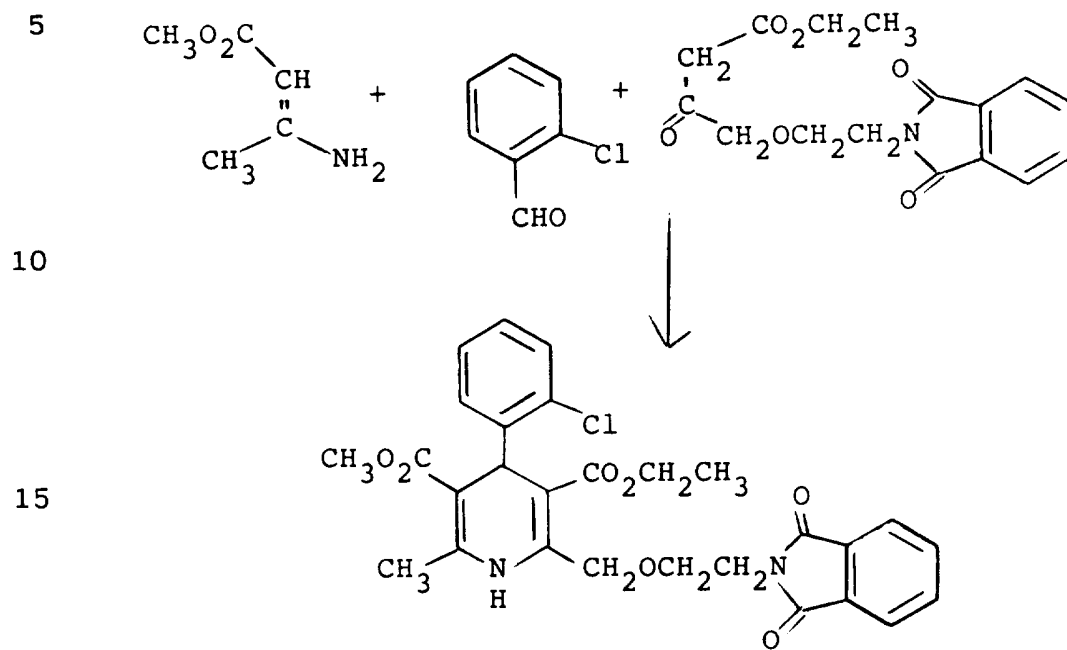
havaittu:

C 62,18 H 5,02 N 5,20

35

laskettu C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>:lle:

C 62,39 H 5,05 N 5,20

(B) Etyyli-4-[2-(ftaali-imido)etoksi]asetoasettaattia

25

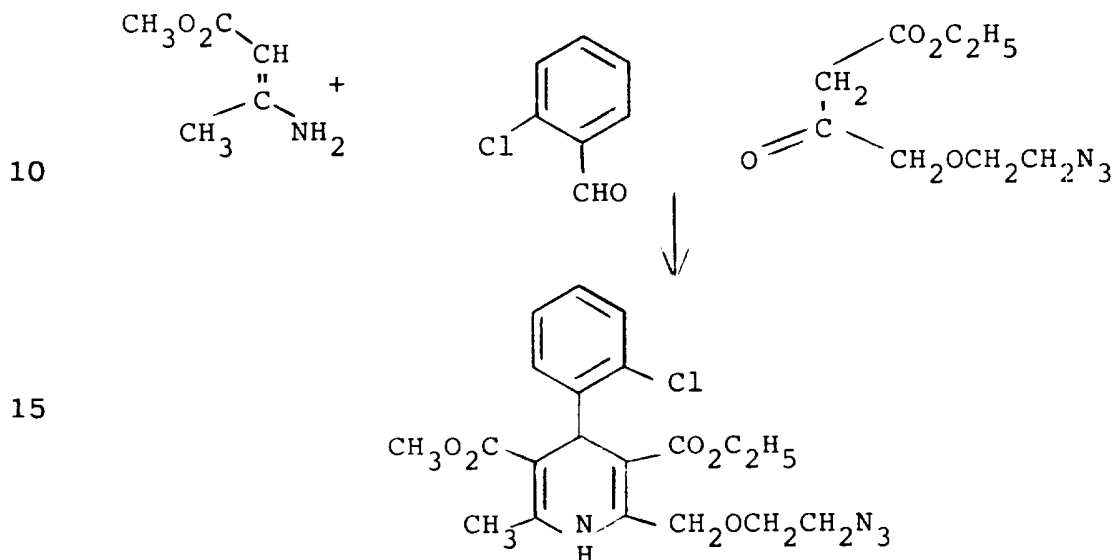
30

35

Etyyli-4-[2-(ftaali-imido)etoksi]asetoasettaattia (200 g) liuotettiin isopropanoliin (1000 ml) ja tähän liuokseen lisättiin 2-klooribentsaldehydiä (88,1 g) ja metyyli-3-aminokrotonaattia (72,2 g). Seosta refluksoitettiin 21 tuntia, ja sitten metanoli haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin etikkahappoon (1000 ml). Yli yön tapahtuneen rakeistuksen jälkeen saostuma kerättiin, pestiin etikkahapolla ja lietettiin sitten metanoliin (300 ml). Suodatuksen jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä, jonka n.m.r. ja ir osoittivat sen identtiseksi osassa (A) preparoidun yhdisteen kanssa.

PREPAROINTI 92-(2-atsidoetoksi)metyyli-4-(2-kloorifenylyli)-3-etoksi-  
karbonyyli-5-metoksikarbonyyli-6-metyyli-1,4-dihydro-  
pyridiinin valmistus

5

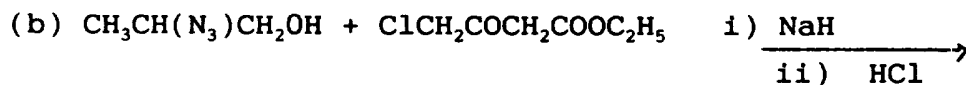
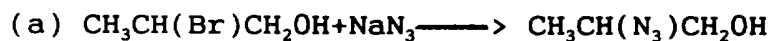


20

Preparoinnissa 3 kuvatun menetelmän kanssa samalla tavalla annettiin 2-atsidoetanolista valmistetun etyyli-4-(2-atsidoetoksi)asetoasetaatin (46,4 g) reagoita metyyli-3-aminokrotonaatin (24,8 g) ja 2-klooribentsaldehydin (30,3 g) kanssa metanolissa (150 ml) refluksoiden 18 tunnin ajan. Sitten jäädytettiin huoneen lämpötilaan, ja saatu kiinteä aine kerättiin, pestiin kahdesti metanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (28 g). Tuote voitiin kiteyttää metanolista, asetonista tai etyyliasetaatista. Sitä käytettiin suoraan.

25

30

PREPAROINTI 10Etyyli-4-(2-atsidoprop-1-oksi)asetoasetaatin valmistus

35

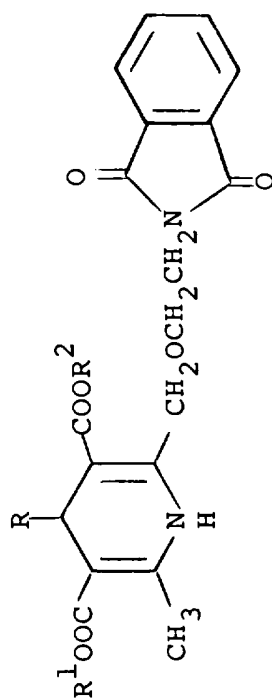


Seosta, jossa oli 2-bromipropan-1-olia (J. Am. Chem. Soc., 7681, 96, (1974)) (19,75 g) ja natriumatsidia (10,0 g) lämmitettiin höyryhauteella neljä päivää, annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, ja pestiin sitten neljästi eetterillä. Yhdistetyt pesueetterit suodatettiin ja haihdutettiin, ja saatiin 2-atsidopropan-1-olia (12,3 g) kalpeanruskeana öljynä, joka osoittautui g.l.c.:lla 98 %:isesti puhtaaksi.

10 Liuosta, jossa oli 2-atsidopropan-1-olia (10,1 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml) lisättiin kahden minuutin aikana sekoittaen jäällä jäähdytettyyn suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (6,6 g, 80-% dispersio öljyssä) tetrahydrofuraanissa (50 ml). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia 15 jäällä jäähdyttäen, ja käsiteltiin 20 minuutin ajan liuoksella, jossa oli etyyli 4-klooriasetoasetaattia (16,4 g) tetrahydrofuraanissa (150 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja haihdutettiin. Jäännös laimennettiin vedellä, pestiin kahdesti eetterillä, tehtiin happamaksi 2M kloorivetyhapolla, ja uutettiin kolmesti 20 eetteriin. Yhdistetyt eetteriuutteet kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haihdutettiin, ja saatu raaka etyyli-4-(2-atsidoprop-1-oksi)-asetoasetaatti (20 g) käytettiin suoraan.

25 Seuraavat ftalimidovälituotteet valmistettiin analogisesti preparoinnin 8(B) kanssa käyttäen sopivia lähtöaineita:





Preparointi n:o	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	s.p. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen arvo suluissa)		
					C	H	N
11	2,3-dikloorifenyyli	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	165°	58,5 (58,65)	4,7 4,6	5,0 4,9)
12	2,3-dikloorifenyyli	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	149-150°	59,45 (59,3	4,9 4,8	4,8 4,8)
13	2-kloori-3-trifluori- metyyli-fenyyli	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	179°	57,2 (57,4	4,45 4,3	4,8 4,6)
14	2,3-dikloorifenyyli	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	174-180°	-		

Seuraavassa on kuvattu eräiden lähtöaineina käytettyjen aldehydien valmistus:

2-kloori-3-trifluorimetyyllibentsaldehydin valmistus:

2-kloori-1-trifluorimetyyllibentseeniä (54,15 g)  
5 liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (500 ml), ja seosta sekoitettiin jäädyttäen se samalla -68 °C:seen kuivassa typpivirrassa. (Koko reaktio suoritettiin kuivassa typpikaasuatmosfäärissä tislattun veden lisäämiseen saakka.)  
10 Jäähdytettyyn seokseen lisättiin n-butyylilitiumia (180 ml 1,6 M liuosta heksaanissa) pisaroittain pitäen lämpötila -60 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin sitten -68 °C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, jossa oli dimetyyliformamidia (22 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml) pitäen seoksen lämpötila -60 °C:n alapuolella. Reaktioseoksen lämpötilan annettiin hitaasti nousta huoneen lämpötilaan yli 17 tunnin aikana, ja sitten lisättiin tislattua vettä (200 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, ja vesifaasit uutettiin eetterillä (100 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet ja orgaaninen  
15 faasi pestiin kyllästetyllä suolavedellä, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 61,5 g oranssin väristä öljyä, joka oli raakaa otsikon mukaista yhdistettä.

Tämä öljy lisättiin sitten natriumbisulfiitin vesiliuokseen (65 g 600 ml:ssa tislattua vettä), ja seosta kuumennettiin 60 °C:ssa 0,5 tuntia. Liuos uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml), vesifaasi tehtiin happameksi konsentroidulla rikkihapolla pH-arvoon 1, minkä jälkeen seosta kuumennettiin 100 °C:ssa 0,5 tuntia. Näin muodostunut vesiliuos uutettiin metyleenikloridilla (3 x 200 ml), ja yhdistetyt orgaaniset utteet kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 42 g väritöntä kiinteää ainetta, joka kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste, sp. 43-44 °C.

35 Analyysi %:

Löydetty: C 45,9 H 2,0

Laskettu  $C_8H_4F_3.ClO$ :lle: C 46,1 H 2,0

2,3-diklooribentsaldehydin valmistus: Vastaavalla tavalla  
kuin edellä kuvattiin, käyttäen lähtöaineena 1,2-dikloori-  
5 bentseeniä, valmistettiin otsikon mukainen yhdiste, sp.  
62 °C.

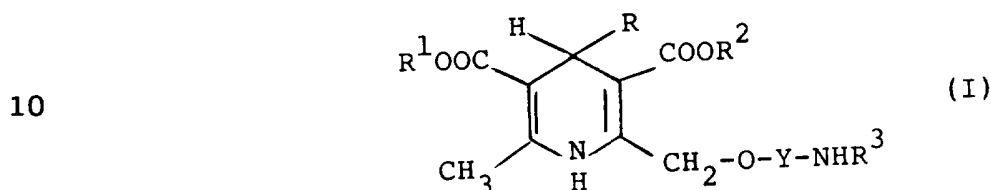
Analyysi %:

Löydetty: C 47,62 H 2,38

Laskettu  $C_7H_4Cl_2O$ :lle C 48,04 H 2,30

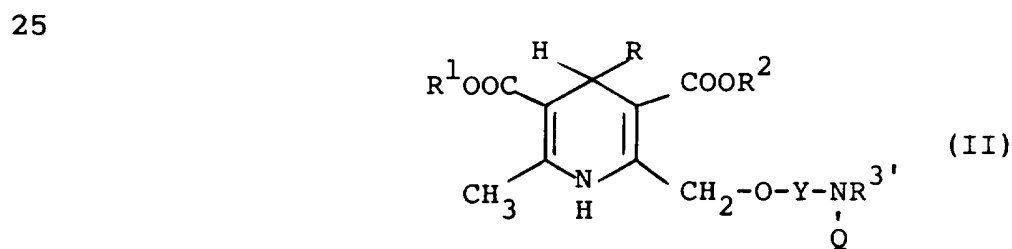
## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti  
 käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiinien ja niiden farma-  
 5 seuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmis-  
 tamiseksi,



15 jossa kaavassa Y on  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$  tai  
 $-CH_2C(CH_3)_2-$ , R on fenyyli, joka voi mahdollisesti olla  
 substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka  
 on itsenäisesti valittu ryhmästä halogeeni,  $C_1-C_4$ -alkoksi,  
 hydroksi ja trifluorimetyyli,  $R^1$  ja  $R^2$  ovat kumpikin itse-  
 20 näisesti  $C_1-C_4$ -alkyylejä, ja  $R^3$  on vety tai  $C_1-C_4$ -alkyyli,  
 t u n n e t t u siitä, että

(A) aminoryhmän suojaryhmä poistetaan kaavan (II)  
 mukaisesta aminosuojatusta 1,4-dihydropyridiinistä

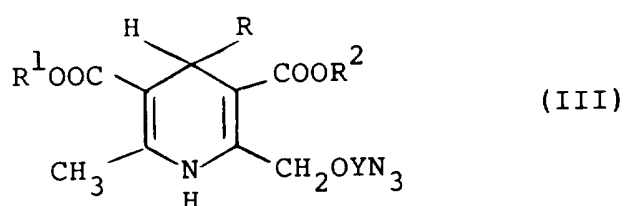


jossa R,  $R^1$ ,  $R^2$  ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja joko  
 (i)  $R^{3'}$  on vety tai  $C_1-C_4$ -alkyyli ja Q on yksiarvoinen ami-  
 nosuojaryhmä, kuten bentsyyli, jolloin saadaan kaavan (I)  
 35 mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on vety tai  $C_1-C_4$ -alkyyli, tai

(ii)  $R^3$  on bentsyyli, ja Q on yksiarvoinen aminosuojaryhmä, kuten bentsyyli, jolloin lisäksi  $R^3$  merkityksessä bentsyyli poistetaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on vety, tai (iii)  $R^3$  ja Q yhdessä muodostavat kaksiarvoisen aminosuojaryhmän, kuten ftaloyylin, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on vety, tai

(B) kaavan (III) mukainen atsidiyhdiste,

10



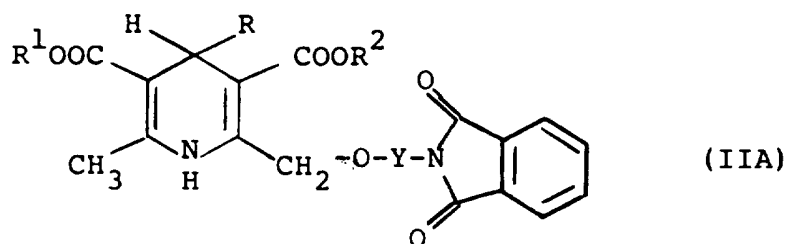
15

jossa R,  $R^1$ ,  $R^2$  ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on H, ja tämän jälkeen menetelmällä (A) tai (B) saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi reaktiolla myrkyttömän hapon kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1(A) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R,  $R^1$ ,  $R^2$  ja Y merkitsevät samaa kuin kaavassa (I),  $R^3$  on vety,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai bentsyyli ja Q on bentsyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1(A) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan (IIA) mukaista yhdistettä,

35

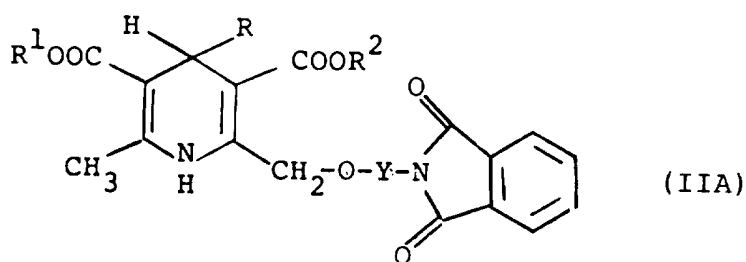


jossa R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja Y merkitsevät samaa kuin kaavassa (I).

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on 2-kloorifenyyli, R<sup>1</sup> on CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> on C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Y on -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- ja R<sup>3</sup> on H.

5. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava (IIA)

10



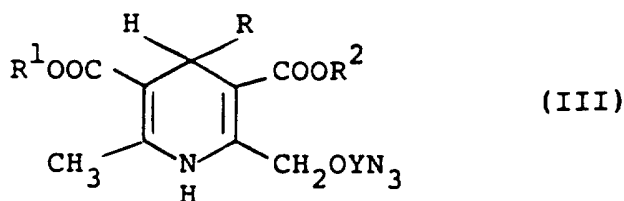
15

jossa Y on -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- tai -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, R on fenyyli, joka voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on itsenäisesti valittu ryhmästä halogeeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, hydroksi ja trifluorimetyyli, ja R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat kumpikin riippumattomasti C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylejä.

20

6. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava (III)

25



30

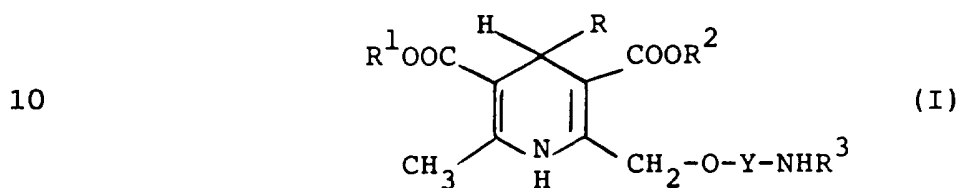
jossa Y on -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- tai -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, R on fenyyli, joka voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on itsenäises-

35

ti valittu ryhmästä halogeeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, hydroksi ja trifluorimetyyli, ja R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat kumpikin riippumattomasti C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylejä.

## Patentkrav

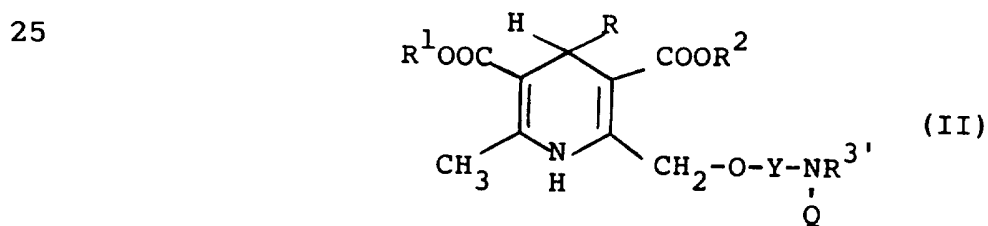
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,4-dihydropyridiner med formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



15 där Y är  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  eller  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , R är fenyl, som eventuellt kan vara substituerad med en eller två substituenten, vilka självständigt valts från gruppen halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxi, hydroxi och trifluormetyl,  $\text{R}^1$  och  $\text{R}^2$  båda oberoende av varandra är  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyler, och  $\text{R}^3$  är väte eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,

20 k ä n n e t e c k n a t därav, att

(A) aminogrubbens skyddsgrupp avlägsnas från ett aminoskyddat 1,4-dihydropyridin med formeln (II),



30

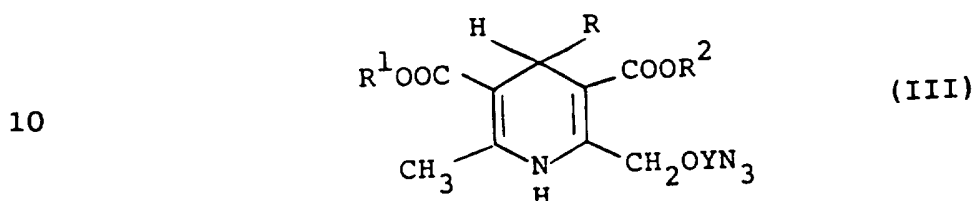
där R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  och Y betecknar samma som ovan, och antingen (i)  $\text{R}^{3'}$  är väte eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl och Q är en monovalent aminoskyddsgrupp, såsom bensyl, varvid erhålls en förening med formeln (I), där  $\text{R}^3$  är väte eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, eller (ii)  $\text{R}^{3'}$  är bensyl och Q är en monovalent amino-

35



skyddsgrupp, såsom bensyl, varvid ytterligare avlägsnas R<sup>3</sup> som bensyl, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R<sup>3</sup> är väte, eller (iii) R<sup>3</sup> och Q tillsammans bildar en divalent aminoskyddsgrupp, såsom ftaloyl, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R<sup>3</sup> är väte, eller

5 (B) en azidförening med formeln (III)



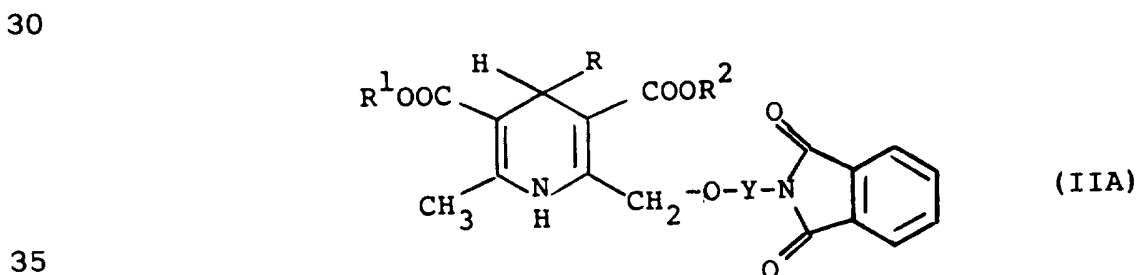
15 där R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> och Y betecknar samma som ovan, reduceras, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R<sup>3</sup> är H, och därefter, ifall önskvärt, omvandlas föreningen med formeln (I), som erhållits medelst förfarandet (A) eller

20 (B), till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom reaktion med en giftig syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1(A), k ä n n e - t e c k n a t därav, att som utgångsämne används en förening med formeln (II), där R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> och Y betecknar samma som i formeln (I), R<sup>3</sup> är väte, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller bensyl och

25 Q är bensyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1(A), k ä n n e - t e c k n a t därav, att som utgångsämne används en förening med formeln (IIA)

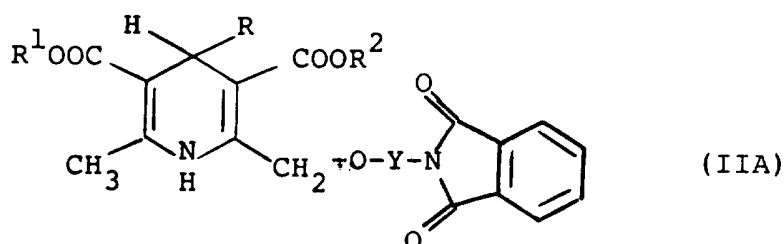


där R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> och Y betecknar samma som i formeln (I).

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där R är 2-klorfenyl, R<sup>1</sup> är CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> är C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Y är -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- och R<sup>3</sup> är H.

5. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln (IIA)

10



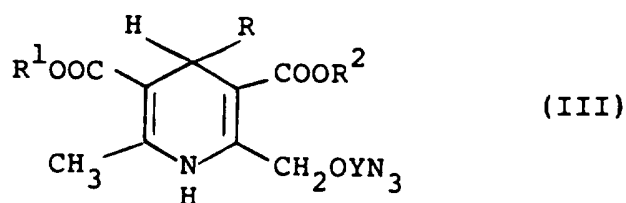
15

där Y är -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- eller -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, R är fenyl, som eventuellt kan vara substituerad med en eller två substituenten, vilka självständigt valts från gruppen halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi, hydroxi och trifluormetyl, och R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> båda oberoende av varandra är C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyler.

20

6. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln

25



30

där Y är -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- eller -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, R är fenyl, som eventuellt kan vara substituerad med en eller två substituenten, vilka självständigt valts från gruppen halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi, hydroxi och trifluormetyl, och R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> båda oberoende av varandra är C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyler.

35