



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

80678

C (15) Patenti erklätt
Patent mottaget 10 17 1990

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

C 07D 211/90

(21) Patentihakemus - Patentansökning	852002
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.05.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	20.05.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.11.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.03.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	24.05.84 GB 8413385

(71) Hakija - Sökande

1. Recordati S.A., Chemical and Pharmaceutical Company, Corso S. Gottardo 54, Chiasso, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Nardi, Dante, Via T. Gulli 47, Milano, Italia, (IT)
2. Leonardi, Amedeo, Via Poliziano 16, Milano, Italia, (IT)
3. Bianchi, Giorgio, Via Vallazze 100, Milano, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

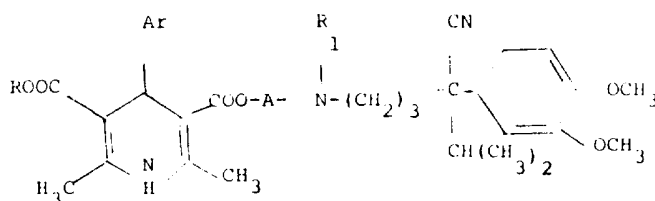
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-(alkoksykarbonyyli tai alkoksialkoksykarbonyyli)-4-(substituoitu fenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon esterin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar ester av 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(alkoxikarbonyl eller alkoxialkoxikarbonyl)-4-substituerad fenylpyridin-5-karboksylysyra

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 58772 (C 07 D 211/90, Yamanouchi Pharmaceutical),
EP B 60897 (C 07 D 211/90, Yoshitomi Pharmaceutical)

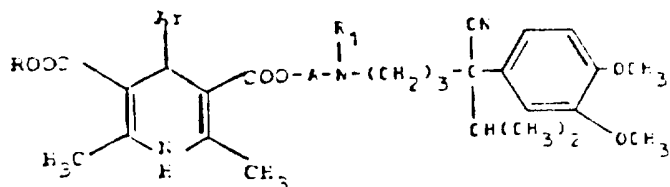
(57) Tiivistelmä - Sammandrag



Keksintö koskee menetelmää 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-(alkoksi-karbonyyli tai alkoksialkoksykarbonyyli)-4-(substituoitu fenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon estereiden I (Ar = 3-nitrofenyyli tai 2,3-dikloorifenyyli, A = C₂₋₆-alkyleeni, R = C₁₋₆-alkyyli, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä C₁₋₆-alkoksyryhmällä, R₁ = C₁₋₆-alkyyli), joilla on verenpainetta alentava vaikutus ja jotka ovat tehokkaita sepelvaltimotauteja vastaan, valmistamiseksi, jossa menetelmässä käytetään lähtöaineina aldehydiä ArCHO ja asetoetikkahapon ja 3-aminokrotonihapon esteriä. Aldehydi voidaan kondensoida ensin joko asetoasettiin tai 3-aminokrotonaatin kanssa, ja tulokseksi saatava kondensaatiotuote kondensoidaan sitten toisen esterin kanssa.

80678

Uppfinningen avser en process för framställning av estrar av 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(alkoxikarbonyl eller alkoialkoxikarbonyl)-4-(substituerad fenyl)-pyridin-5-karboxylsyra enligt formel I



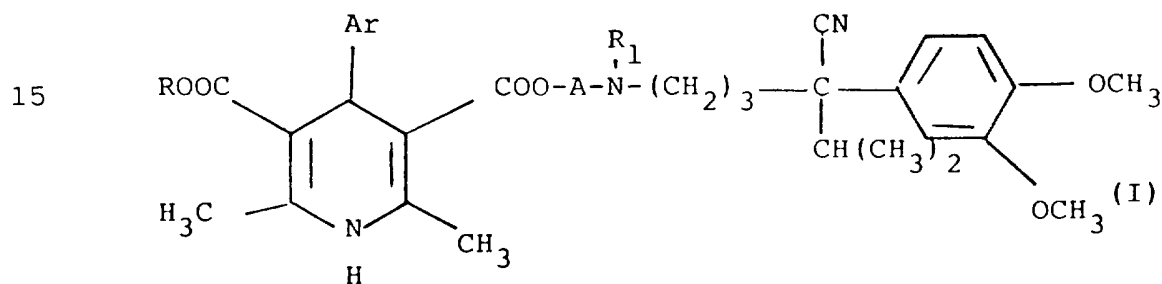
(I)

(Ar = 3-nitrofenyl eller 2,3-diklorfenyl, A = C₂₋₆-alkylen, R = C₁₋₆-alkyl, som eventuellt är substituerad med en C₁₋₆-alkoxi, R₁ = C₁₋₆-alkyl), vilka har en blodtryckssänkande verkan och är effektiva vid behandling av kranskärlssjukdomar och där man i denna process som basämnen använder aldehyd ArCHO och acetoättiksyrester och 3-aminokrotonsyrester. Aldehyden kan först kondenseras antingen med acetoacetat eller 3-aminokrotonat och det erhållna kondensatet kondenseras sedan med en annan ester.

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-(alkoksykarbonyyli tai alkoksialkoksykarbonyyli)-4-(substituoitu fenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon esterin valmistamiseksi

5

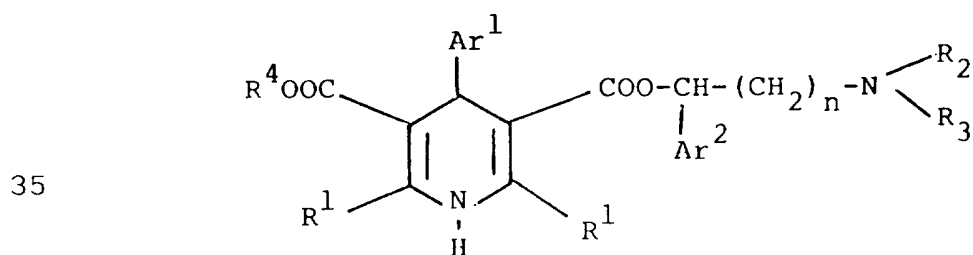
Keksintö koskee menetelmää terapeutisesti käyttökelpoisen 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-(alkoksykarbonyyli tai alkoksialkoksykarbonyyli)-4-substituoitu fenyyli)pyridiini-5-karboksyylihapon esterin, sen stereokemiallisten isomeerien sekä farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jolla esterillä on yleiskaava I



jossa

Ar tarkoittaa 3-nitrofenyyli- tai 2,3-dikloorifenyyli-ryhmää; A tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{2-6} -alkyleeniryhmää; R tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{1-6} -alkyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti monosubstituoitu C_{1-6} -alkoksyryhmällä; ja R_1 tarkoittaa C_{1-4} -alkyyli-ryhmää.

EP-hakemusjulkaisussa 60897 kuvataan 1,4-dihydropyridiini-3,5-dihydroksyylihapojohdannaisia, joilla on yleiskaava



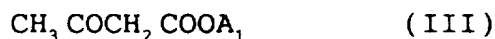
jossa Ar^1 ja Ar^2 ovat aryyliiryhmiä, R^1 on alempi alkyyli, R^2 ja R^3 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät kumpikin alempaa alkyyliä tai aralkyyliä, R^4 on alempi alkyyli ja n on 1 tai 2. Nämä tunnetut yhdisteet
 5 ovat käyttökelpoisia hypotensiivisinä aineina sekä terapeuttisina aineina sydämen rytmihäiriöiden ja aivoverenkierron häiriöiden hoidossa.

Myös FI-patenttijulkaisusta 58772 tunnetaan kaavan I mukaisten yhdisteiden kaltaisia yhdisteitä, joilla on samankaltaisia ominaisuuksia kuin kaavan I mukaisilla yhdisteillä.
 10

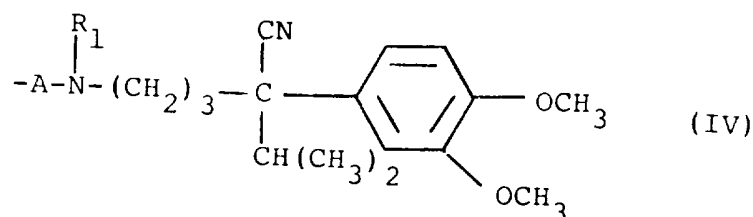
Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen esterin ja sen suolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on yleiskaava II
 15



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, kondensoidaan yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava III
 20



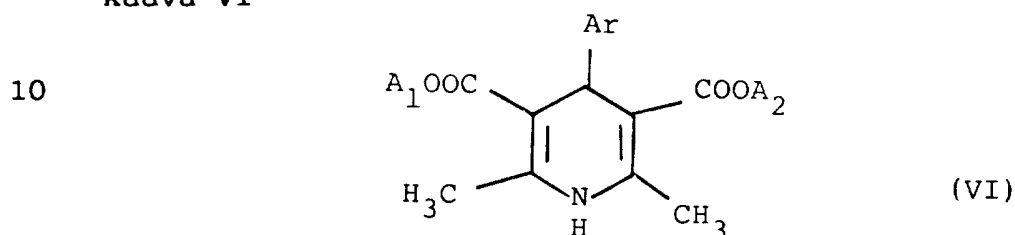
jossa A on (a) edellä määritelty ryhmä R , (b) ryhmä, jolla on yleiskaava IV
 25



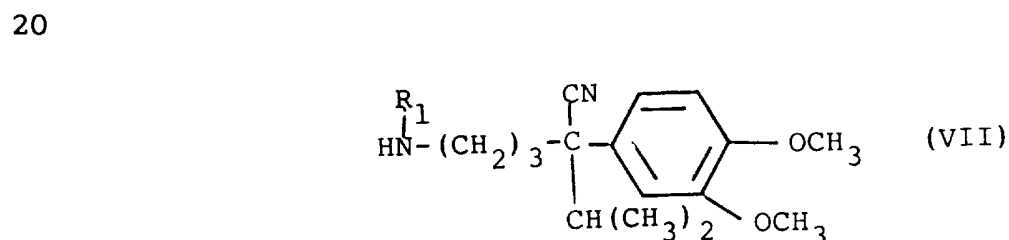
30 jossa A ja R_1 merkitsevät samaa kuin edellä, tai (c) ryhmä, jolla on yleiskaava $-AX$, jossa A merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, ja kondensaatiotuote saateetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava V
 35



jossa A_2 on joko kohdan (b) tai kohdan (c) mukainen ryhmä
 5 A_1 :n ollessa kohdan (a) mukainen ryhmä ja A_1 :n ollessa
 kohdan (b) tai kohdan (c) mukainen ryhmä A_2 on kohdan (a)
 mukainen ryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on yleis-
 kaava VI



15 jossa A_1 , A_2 ja Ar merkitsevät samaa kuin edellä, ja jos
 jompikumpi ryhmistä A_1 ja A_2 on kohdan (c) mukainen ryh-
 mä, silloin yhdiste, jolla on yleiskaava VI, saatetaan
 reagoimaan 4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-metyylihek-
 20 syyliamiinijohdannaisen kanssa, jolla on yleiskaava VII



25 jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä.

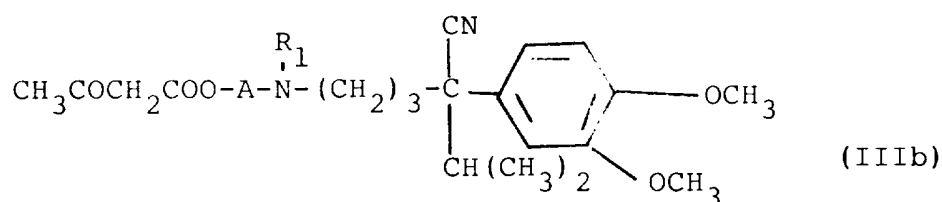
On huomattava, että edellä esitettyyn menetelmään
 sisältyy erilaisia synteesiteitä. Jäljempänä esitetty
 reaktiokaavio, jossa X tarkoittaa halogeeniatomia ja muil-
 30 la symboleilla on edellä ilmoitettu merkitys, valaisee
 erästä niistä.

Estereitä I voidaan esimerkiksi valmistaa konden-
 soimalla halogeenialkyyliasetoasetaatti IIIa (III; A_1 =
 AX) aldehydin II kanssa, saattamalla kondensaatiotuote
 35 reagoimaan alkyyli- tai alkoksialkyyli-3-aminokrotonaatin

Va (V; $A_2 = R$) kanssa ja muuttamalla tulokseksi saatavan pyridiinijohdannaisen VIa (VI; $A_2 = R$, $A_1 = AX$) sisältämä ryhmä AX ryhmäksi IV antamalla yhdisteen VIa reagoida 4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-metyyliheksyyliamiinin tai sen johdannaisen (VIII) kanssa.

Vaihtoehtoisesti ryhmä IV voidaan tuoda yhdisteeseen III ennen renkaan muodostamista. Nämä synteesitiet alkavat yhdisteestä IIIb

10



15

Tämä voidaan saada amiinista VII alkyloimalla se tavanomaisella tavalla hydroksialkyyliiryhmän HO-A liittämiseksi molekyyliin (yhdiste VIII) ja saattamalla alkyloitu amiini reagoimaan diketeenin kanssa. Eräässä synteesitiessä yhdiste IIIb kondensoidaan aldehydin II kanssa, ja tuote saatetaan reagoimaan 3-aminokrotonaatin Va kanssa.

20

Edellä esitetty menetelmä sisältää pyridiinirenkaan synteessin. Mikäli pyridiinijohdannaista VIA on jo saatavissa, on ainoastaan tarpeen kondensoida se amiinin VII kanssa. Tämä kondensointi itsessään kuuluu keksinnön piiriin. X:n ollessa klooriatomi se on edullista toteuttaa tolueenissa tai ksyleenissä refluksoiden, kun sen sijaan X:n ollessa bromiatomi se voidaan toteuttaa dimetyyliformamidissa alemmassa lämpötilassa.

Saatavat esterit I voidaan puhdistaa menetelmin, jotka ovat sinänsä tunnettuja. Niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla emäksistä. Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat kloorivety-, rikki-, maleiini-, meripihka-, sitruuna-, metaanisulfony- ja tolueenisulfonihapposuolat. Niiden stereosiomeerit voidaan erottaa toisistaan tavaomaisella tavalla.

Estereillä I ja suoloilla on erinomainen verenpainetta alentava vaikutus, ja ne ovat myös tehokkaita sepelvaltimotauteja vastaan.

Estereiden I LD_{50} -arvot määritettiin hiirellä oraalisesti C.S. Weilin [Biometrics 8 (1952) 249] esittämällä menetelmällä.

Estereiden I verenpainetta alentava vaikutus määritettiin urosrotilla (SHR, Wister-Kyoto -kanta, 15 - 25 viikon ikäisiä), joiden verenpaine oli korkea. Verenpaine määritettiin epäsuoralla menetelmällä [M. Gerald et al., Arzheim. Forsch. 18 (1968) 1825]. Eläimiä esilämmitettiin kuumennuskammiossa 35 - 37°C:n lämpötilassa 15 minuuttia ennen verenpaineen määrittämistä. Oraalista antotietä käyttäen testatut yhdisteet liuotettiin tai suspendoitiin 0,5-%:iseen metyyliiselluloosaliuokseen. Vertailueläimille annettiin ainoastaan väliainetta. Systolinen paine ja sydämen lyöntitiheys mitattiin 1, 3, 5 ja 7 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta häntämansetin ja pulssianturin avulla.

Sepelvaltimoa laajentava vaikutus määritettiin nukutetuilla rotilla (paino noin 500 g), joiden verenpaine oli normaali, kykynä vaikuttaa metakoliinilla aiheutettua sepelvaltimospasmia vastaan. Rotat instrumentoitiin sepelvaltimon aukkoon tapahtuvaa metakoliini-infuusiota varten, ja spastinen vaikutus havaittiin D₂-elektrokardiogrammin ST-osan kohoamisena [K. Sakai et al., J. Pharm. Meth. 5 (1981) 325]. Laskimoinfusioneina käyttäen testatut yhdisteet liuotettiin vesi-dimetyyli-formamidiseokseen (tilavuussuhde 9:1). Aktiivisuus todettiin EKG-käyrän normalisoitumisena metakoliinin infusoinnin aikana yhdisteiden antamisen jälkeen.

Alla olevassa taulukossa esitetyt testien tulokset osoittavat, että estereiden myrkyllisyys on alhainen, niillä on erinomaisia verenpainetta alentavia vaikutuksia ja niitä voidaan pitää myös tehokkaina sepelvaltimotauteja vastaan.

Taulukko

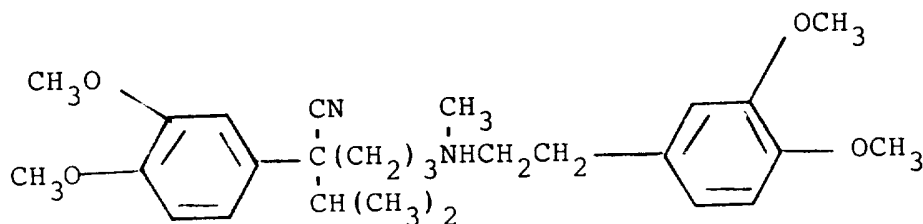
Yhdiste	L ₅₀ mg/kg os	ED ₂₅ SHR os	ED ₅₀ iv
2245	278	6,8	0,301
2392	3000	14,9	-
2404	3000	17,8	-

ED₂₅ = verenpainetta alentava vaikutus (mg/kg)
 ED₅₀ = sepelvaltimoa laajentava vaikutus (mg/kg)
 - = ei testattu

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ominaisuuksia on verrattu verapamiiliin [ts. α -[3-[[2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli]metyyliamino]propyyli]-3,4-dimetoksi- α -(1-metyylietyyli)bentseeniasetonitriiliin, ks. The Merck Index, 10.

painos, s. 1421, yhdiste no 9747]

5



10 ominaisuuksiin em. kokeessa, jonka ovat esittäneet M. Gerald et al. Verapamiili on tunnettu sepelvaltimoa laajentava aine. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät verapamiilin kaltaisen alkyyliketjun ja 1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-osan, omaavat paremmat terapeuttiset ominaisuudet kuin verapamiili. Hakemukseen liitetystä kuviosta käy ilmi, että spontaanisti korkean verenpaineen omaavilla rotilla (SHR-rotilla) systolinen paine aleni voimakkaammin kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutuksesta kuin verapamiilin vaikutuksesta oraalisen annoksen ollessa 30 mg/kg. Em. kuviosta käy ilmi, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on parempi verenpainetta alentava teho kuin verapamiilillä. Lisäksi tämä vaikutus on pitkäaikainen.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein.

25

Esimerkki 1

Metyyli-2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]etyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylaatti

30

Liuosta, joka sisälsi 3,94 g metyyli-(2-kloorietyyli)1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylaattia ja 5,78 g 4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamiinia 12 ml:ssa ksyleeniä refluksoititiin 7 h sekoittaen samalla. Reaktion päätyttyä seos laimennettiin etyyliasetaatilla, ja liuos uutettiin laimealla suolahapolla reagoimattoman amiinin pois-

35

tamiseksi. Orgaaninen liuos kuivattiin, liuotin haihdutettiin pois alipaineessa, ja jäännös pestiin dietyylieetterillä, käsiteltiin natriumhydroksidin laimealla vesiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterin etyyliasetaatin seoksella (tilavuussuhde 4:1). Uttoliuos kuivattiin, ja
5 liuottimet haihdutettiin pois alipaineessa. Näin saatu epäpuhtas tuote puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina kloroformia, johon lisättiin asteittain kasvavia määriä etyyliasetaattia.
10 Puhtaat jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin, suodatettiin aktiivihillen läpi, käsiteltiin vetykloridin etanoliliuoksella ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös pestiin lämpimillä dietyylieetterin ja asetonin seoksilla (tilavuussuhde ensin 49:1 ja sitten 24:1). Saatiin 2,32 g otsikon mukaista
15 yhdistettä hydrokloridina (2245). Sp. 97 - 103°C (Kofler).

Esimerkki 2

2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]-1-metyylietanoli

20 Liuoksen, joka sisälsi 18,9 g 4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamiinia ja 4,5 g propyleenioksidia 40 ml:ssa metanolia, annettiin seisoa 24 h 20°C:ssa. Sen jälkeen lisättiin vielä 0,75 g propyleenioksidia, ja sen jälkeen kun liuosta oli pidetty 24 h
25 20°C:ssa, sitä refluksoitiin 1 h ja sitten se haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Näin saatu öljy puhdistettiin kromatografisesti käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina kloroformia, joka sisälsi asteittain kasvavia määriä metanolia. TLC:n (kloroformin, metanolin ja ammoniakkin 5 N metanoliliuoksen seos tilavuussuhteessa
30 95:5:0,5) perusteella puhtaat jakeet haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 18,78 g otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Esimerkki 3

2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyli-
heksyyliamino]-1-metyylietyyliasetoasetatti

Liuoksen, joka sisälsi 11,36 g esimerkissä 2 valmistettua yhdistettä 10 ml:ssa tolueenia ja jonka lämpötila oli 80°C, lisättiin 10 minuutin jakson aikana 2,7 ml diketeeniä. Eksotermisen reaktion päätyttyä reaktioseosta kuumennettiin 2 h 80°C:ssa ja jäähdyttämisen jälkeen se haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin sitten kromatografisesti silikageelipylväässä käyttäen eluenttina etyyliasetattia, joka sisälsi asteittain pieneneviä määriä petrolieetteriä. TLC:n (kloroformin ja metanolin seos tilavuussuhteessa 95:5) perusteella puhtaat jakeet haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 11,61 g otsikon mukaista yhdistettä öljynä.

Esimerkki 4

2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyli-
heksyyliamino]-1-metyylietyyli- α -asetyyli-3-nitrokinna-
maattihydrokloridi

Liuos, joka sisälsi 7,80 g esimerkissä 3 valmistettua yhdistettä ja 3,26 g 3-nitrobentsaldehydiä 25 ml:ssa kloroformia, kyllästettiin vetykloridilla 0°C:ssa. Sen jälkeen kun reaktioseosta oli pidetty 24 h 20°C:ssa, se haihdutettiin kuiviin alipaineessa, ja öljymäinen jäännös käsiteltiin dietyylieetterillä, jolloin se muuttui kiinteäksi. Näin saatua kiinteätä ainetta pestiin dietylieetterin ja etyyliasetatin seoksella (tilavuussuhde 95:5), kunnes jälkeäkään 3-nitrobentsaldehydistä ei ollut todettavissa (6 x 30 ml). Saatiin 8,70 g otsikon mukaista yhdistettä E- ja Z-isomeerin seoksena, joka sulii 75 - 100°C:ssa ja jota käytettiin sellaisenaan jatkoreaktioihin.

Esimerkki 5

2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]-1-metyylietyyli- α -asetyyli-2,3-di-kloori-kinnamaattihydrokloridi

5 Toimittaessa esimerkin 4 mukaisesti mutta käytettäessä 3-nitrobentsaldehydin tilalla 2,3-diklooribentsaldehydiä saatiin otsikon mukaista yhdistettä ruskeana öljynä. Yhdiste oli E- ja Z-isomeerin seos, ja sitä käytettiin sellaisenaan jatkoreaktioihin.

10 Esimerkki 6

Isopropyyli-2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]-1-metyylietyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksy-laatti

15 Liuosta, joka sisälsi 1,38 g esimerkissä 4 valmistettua yhdistettä ja 0,33 g isopropyyli-3-aminokrotonaattia 4 ml:ssa isopropanolia, refluksottiin 2,5 h. Jäähdytyksen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös
20 puhdistettiin pikakromatografialla käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluenttina petrolieetteriä, joka sisälsi asteittain kasvavia määriä asetonia. TLC:n (petrolieetterin ja asetonin seos tilavuussuhteessa 7:3) perusteella puhtaat jakeet haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja liuokseen lisättiin vetykloridia dietyylieetterissä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka
25 otettiin talteen, pestiin dietyylieetterillä ja kuivatettiin. Saatiin 0,87 g otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridihemihydraattia (2432), joka sulii 90 - 105°C:ssa.
30

Esimerkki 7

Isobutyryyli-2-[4-syano-4-(3,4-dimetoksisifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]-1-metyylietyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylaatti

5

Toimittaessa esimerkin 6 mukaisesti mutta käytettäessä lähtöaineina isobutyryyli-3-aminokrotonaattia ja esimerkissä 5 valmistettua yhdistettä saatiin otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridihydraattia (2392), joka sulii 120 - 123,5°C:ssa.

10

Esimerkki 8

2-propoksietyyli-2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksisifenyyli)-5,N-dimetyyliheksyyliamino]-1-metyylietyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3,5-dikarboksyylaatti

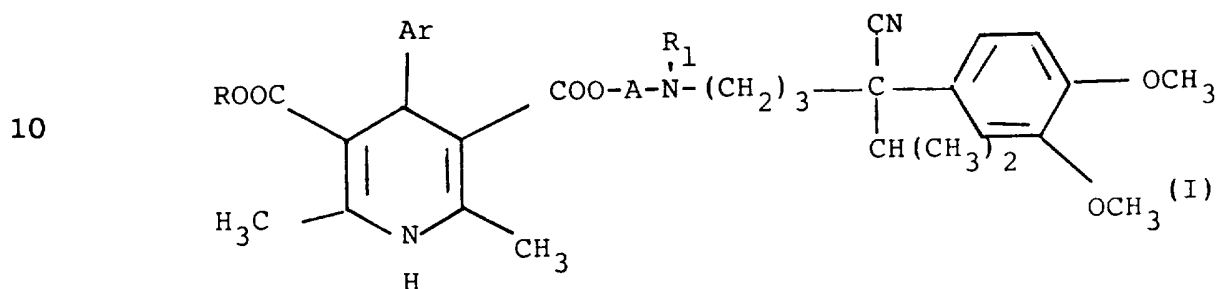
15

Toimittaessa esimerkin 6 mukaisesti mutta käytettäessä lähtöaineina 2-propoksietyyli-(3-aminokrotonaattia) ja esimerkissä 5 valmistettua yhdistettä saatiin otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridihydraattia (2404), joka sulii 102 - 105°C:ssa.

20

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1,4-
 dihydro-2,6-dimetyyli-3-(alkoksykarbonyyli tai alkoksial-
 5 koksikarbonyyli)-4-(substituoitu fenyylipyridiini-5-kar-
 boksyyli)hapon esterin valmistamiseksi, jolla on yleiskaava
 I

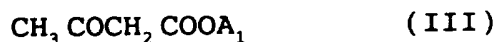


jossa

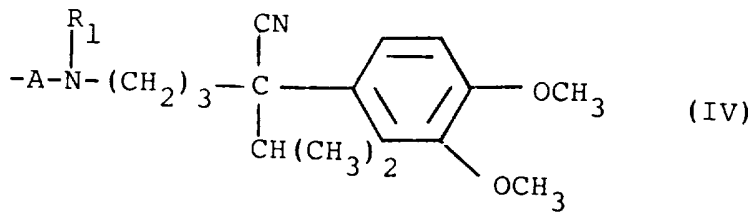
15 Ar tarkoittaa 3-nitrofenyyli- tai 2,3-dikloorifenyyli-ryh-
 mää; A tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta C_{2-6} -
 alkyleeniryhmää; R tarkoittaa suoraketjuista tai haaroit-
 tunutta C_{1-6} -alkyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti mono-
 substituoitu C_{1-6} -alkoksyryhmällä; ja R_1 tarkoittaa C_{1-4} -
 20 alkyyli-ryhmää; ja mainitun esterin farmaseuttisesti hyväk-
 syttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n -
 n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on yleiskaava II



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, kondensoidaan yh-
 disteen kanssa, jolla on yleiskaava III



jossa A, on (a) edellä määritelty ryhmä R, (b) ryhmä, jolla
 on yleiskaava IV



5

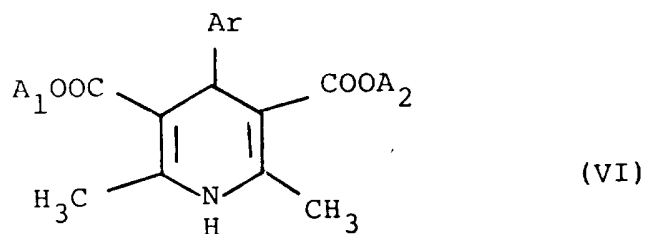
jossa A ja R₁ merkitsevät samaa kuin edellä, tai (c) ryhmä, jolla on yleiskaava -AX, jossa A merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, ja kondensaatiotuote saataan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleiskaava V

10



jossa A₂ on joko kohdan (b) tai kohdan (c) mukainen ryhmä A₁:n ollessa kohdan (a) mukainen ryhmä ja A₁:n ollessa kohdan (b) tai kohdan (c) mukainen ryhmä A₂ on kohdan (a) mukainen ryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on yleiskaava VI

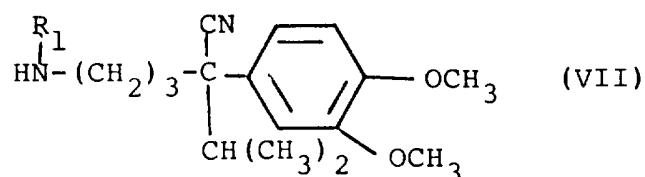
20



25

jossa A₁, A₂ ja Ar merkitsevät samaa kuin edellä, ja jos jompikumpi ryhmistä A₁ ja A₂ on kohdan (c) mukainen ryhmä, silloin yhdiste, jolla on yleiskaava VI, saatetaan reagoimaan 4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-metyyliheksyyliamiinijohdannaisen kanssa, jolla on yleiskaava VII

30



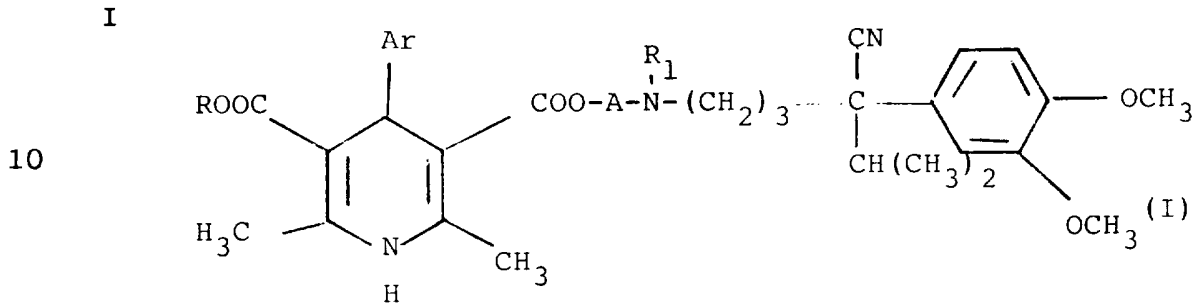
35

jossa R₁ merkitsee samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä metyy-
li-2-[4-syaani-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-5,N-dimetyylihek-
syliamino]etyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofe-
5 nyyli)pyridiini-3,5-dikarboksylaatin tai sen hydrokloridin
valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar ester av 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(alkoxikarbonyl eller alkoxialkoxikarbonyl)-4-substituerad fenyl)pyridin-5-karboxylsyra där esterna har den allmänna formeln



vari

15 Ar betecknar en 3-nitrofenyl- eller 2,3-diklorfenylgrupp;
 A betecknar en rakkedjig eller grenkedjig C_{2-6} -alkylen-
 grupp; R betecknar en rakkedjig eller grenkedjig C_{1-6} -al-
 kylgrupp som eventuellt är mono-substituerad med en C_{1-6} -
 alkoxigrupp; och R_1 betecknar en C_{1-4} -alkylgrupp; samt
 20 farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av nämnda
 ester, k ä n n e t e c k n a t därav, att man kondenserar
 en förening med den allmänna formeln II



25

vari A betecknar samma som ovan, med en förening med den allmänna formeln III

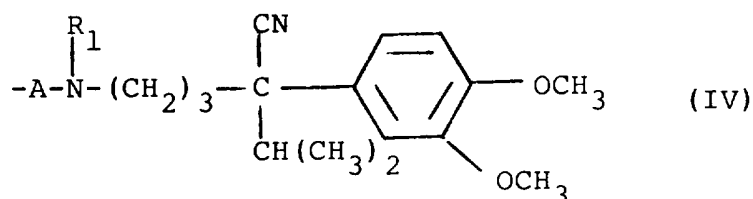


30

vari A_1 betecknar (a) en grupp R som definierats ovan, (b) en grupp med den allmänna formeln IV

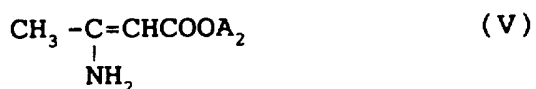
35

5



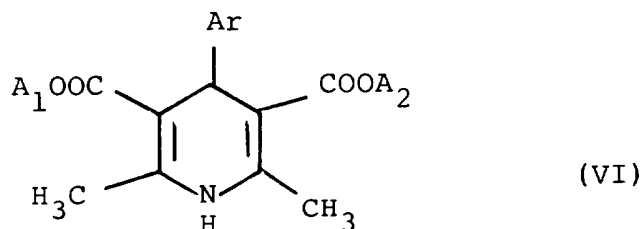
vari A och R_1 betecknar samma som ovan, eller (c) en grupp med den allmänna formeln $-\text{AX}$, vari A betecknar samma som ovan och X är en halogenatom och omsätter kondensationsprodukten med en förening med den allmänna formeln V

15



vari om A_1 betecknar den grupp som definierats i (a) då betecknar A_2 någon av de grupper som definierats i (b) och (c) och om A_1 betecknar någon av de grupper som definierats i (b) och (c) då betecknar A_2 den grupp som definierats i (a) för att erhålla en förening med den allmänna formeln VI

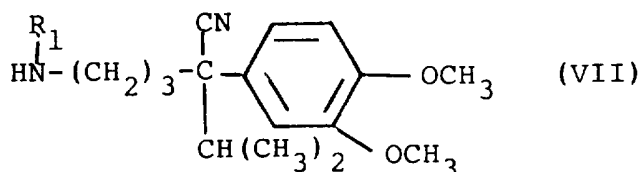
25



30

vari A_1 , A_2 och Ar betecknar samma som ovan, och om någon av grupperna A_1 och A_2 betecknar en grupp som definierats i (c) omsätter föreningen med den allmänna formeln VI med ett 4-cyano-4-(3,4-dimetoxifenyl)-5-metylhexylaminderivat med den allmänna formeln VII

35

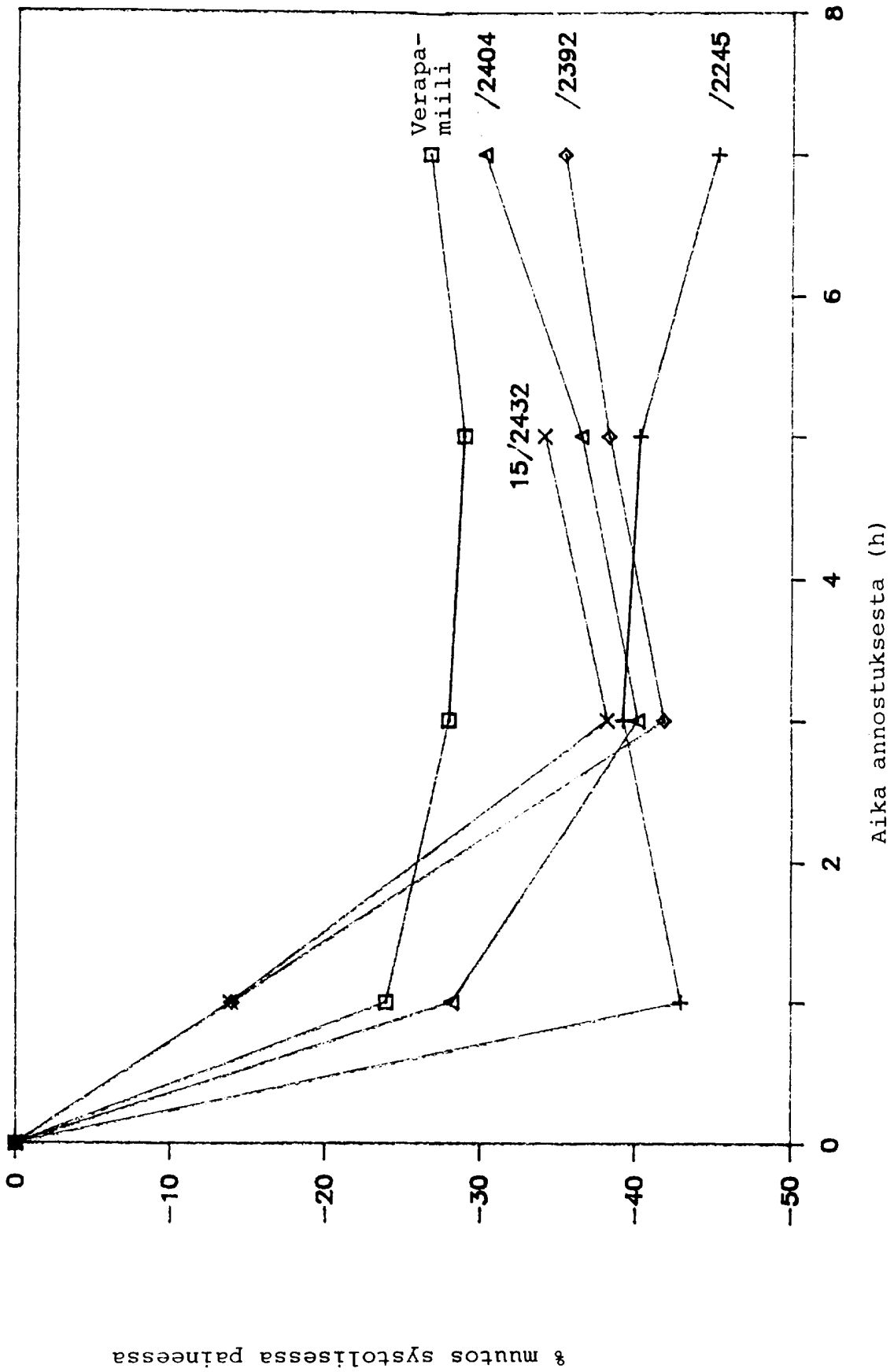


vari R₁ betecknar samma som ovan.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av metyl-2-[4-cyano-4-(3,4-dimetoxifenyl)-5,N-dimethylhexylamino]etyl-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylat eller dess hydroklorid.

5

SYSTOLISEN PAINEEEN (SBP) ALENEMA
SHR-ROTILLA (30 mg/kg/p.o.)



KUVIO