



F1000101377B



SUOMI-FINLAND  
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 101377 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.06.98

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 211/90, A 61K 31/44

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 911700

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 09.04.91

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 09.04.91

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 12.10.91

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

11.04.90 DE 4011695 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Bayer Aktiengesellschaft, 5090 Leverkusen, Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Behner, Otto, In den Birken 83, 5600 Wuppertal 1, Germany, (DE)
2. Wollweber, Hartmut, In den Birken 73, 5600 Wuppertal 1, Germany, (DE)
3. Rosen, Bruno, Marienburger Strasse 65, 5603 Wülfrath, Germany, (DE)
4. Zaiss, Siegfried, Farnweg 3, 5600 Wuppertal 1, Germany, (DE)
5. Goldmann, Siegfried, Am Osterholz 91, 5600 Wuppertal 11, Germany, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

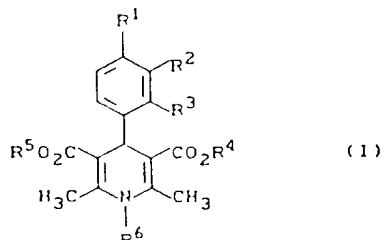
**Menetelmä N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiiniyhdisteiden valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av N-alkylerade 1,4-dihydropyridinföreningar**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 653/73 (C 07D 211/90), FI B 52077 (C 07D 211/90), DE A 1963188,  
DE A 2210672 (C 07D 29/40), DE C 1923990 (C 07D 211/90), GB A 1167447, GB A 1305793,  
GB A 1305794 (C 07D 29/40), US A 4780538 (C 07D 211/02),  
Chemical Abstracts, vol. 80 (1974), 14958g, Chemical Abstracts, vol. 81 (1974), 145644v,  
Chemical Abstracts, vol. 101 (1984), 16792z, Chemical Abstracts, vol. 101 (1984), 90153h

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

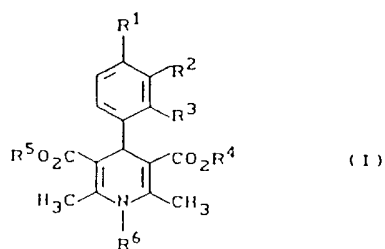
Esillä oleva keksintö koskee yleisen kaavan (I) mukaisten osittain tunnettujen N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiinidikarboaksoxyliihaptoesterien



R<sup>3</sup> yhdessä muodostavat fuusioituneen bentosoryhmän, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> merkitsevät C<sub>1-8</sub>-alkyyliä, joka voi olla substituoitu alkoksilla, ja R<sup>6</sup> on C<sub>1-10</sub>-alkyyli tai C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli. Keksintö koskee myös kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin kuuluvia uusia yhdisteitä sekä menetelmää niiden valmistamiseksi. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkaineina erityisesti akuuteissa ja kroonisesti iskeemisissä sairauksissa, joihin liittyy pienten suonien verenkiertohäiriöitä.

käyttöä hemoreologisina lääkeaineina, jolloin kaavassa (I) R<sup>1</sup> on vety, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, halogeeni tai metyyli, R<sup>2</sup> on vety, halogeeni, nitro, hydroksi, trifluorimetyyli tai metyyli, R<sup>3</sup> on vety tai syaani, tai R<sup>2</sup> ja

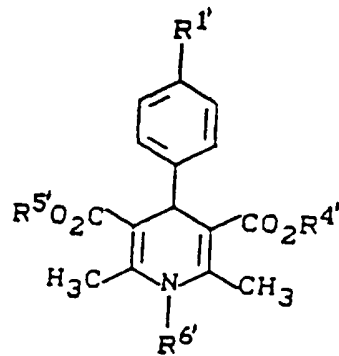
Uppfinningen avser användning av delvis kända N-alkylerade 1,4-dihydropyridindikarbonyrastrar med den allmänna formeln I som hemoreologiskt läkemedel,



varvid i formeln (I) R<sup>1</sup> är väte, nitro, cyano, trifluormetyl, trifluormetoxi, halogen eller metyl, R<sup>2</sup> är halogen, nitro, hydroxi, trifluormetyl eller metyl, R<sup>3</sup> är väte eller cyano, eller R<sup>2</sup> och R<sup>3</sup> bildar tillsammans en fusionerad bensogrupp, R<sup>4</sup> och R<sup>5</sup> betecknar C<sub>1-8</sub>-alkyl, som kan vara substituerad med alkoxi, och R<sup>6</sup> är C<sub>1-10</sub>-alkyl eller C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl. Uppfinningen avser även till föreningarna enligt formeln (I) hörande nya föreningar samt ett förfarande för framställning av dessa. Föreningarna med formeln (I) kan användas som läkemedel speciellt för akuta och kroniskt ischemiska sjukdomar, till vilka hänför sig blodcirkulationsstörningar i små blodkärl.

**Menetelmä N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiiniyhdisteiden valmistamiseksi**

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiiniyhdisteiden valmistamiseksi. Näillä uusilla yhdisteillä on kaava (I')



(I')

jossa

- (i) R<sup>1'</sup> on fluori, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on etyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (ii) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli tai kumpikin on etyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli tai syklopropyyli,
- (iii) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli ja R<sup>6'</sup> on etyyli,
- (iv) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, toinen ryhmistä R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> on metyyli ja toinen on 1,2-dimetyyllipropyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (v) R<sup>1'</sup> on nitro, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on butyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (vi) R<sup>1'</sup> on bromi, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli, tai
- (vii) R<sup>1'</sup> on syaani, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on propyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli.

Nämä keksinnön mukaisesti valmistetut uudet yhdisteet kuuluvat laajempaan, myös ennestään tunnettuja yhdisteitä sisältävään N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiinidi-

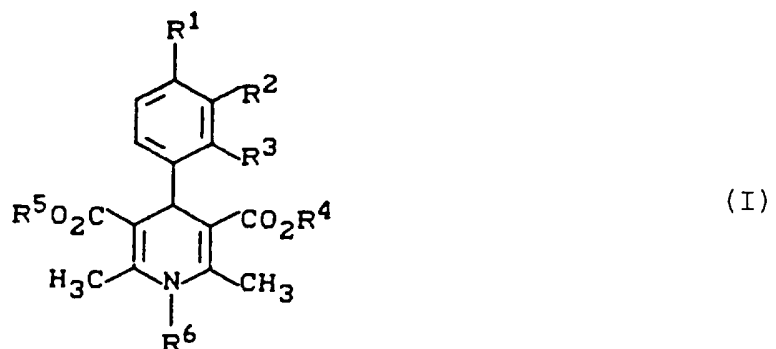
karboksyylihapoesterien joukkoon, joita estereitä voidaan käyttää veren virtaukseen vaikuttavina eli hemoreologisina lääkeaineina, erityisesti lääkeaineina akuuteissa ja kroonisesti iskeemisissä sairauksissa, joihin liittyy pienten suonien verenkiertohäiriöitä. Tämä vaikutus voi esiintyä sekä ääreisverenkierrossa että myös aivoverenkierrossa.

Tiedetään, että 1,4-dihydropyridiinidikarboksyylihapoesterit ovat vaikutukseltaan kalsiuminestäjiä eli ne hidastavat kalsiumin pääsyä soluihin tai niillä on kalsiumagonistinen vaikutus ja niitä voidaan näin ollen käyttää verenkiertoon vaikuttavina aineina [vrt. DE-hakemusjulkaisu 2 506 987; DE 2 210 667].

Patenttijulkaisussa EP 240 828 kuvataan verenpainetta alentavia 1,4-dihydropyridiinejä, joilla on veren virtaukseen vaikuttavia ominaisuuksia.

Myös patenttijulkaisussa DE 37 20 509 on julkaistu heterosyklisesti substituoitujen, verenpainetta alentavien 1,4-dihydropyridiinien käyttö veren virtaukseen vaikuttavina aineina.

Nyt on todettu, että N-alkyloiduilla 1,4-dihydropyridiinidikarboksyylihapoestereillä, joihin myös edellä määritellyt uudet kaavan (I') mukaiset yhdisteet kuuluvat ja joilla on yleinen kaava (I)



jossa R<sup>1</sup> on vety, nitro, syaani, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, halogeeni tai metyyli, R<sup>2</sup> on vety, halogeeni, nitro, hydroksi, trifluorimetyyli tai metyyli ja R<sup>3</sup> on vety

tai syaani tai  $R^2$  ja  $R^3$  muodostavat yhdessä fuusioituneen bentseenirenkaan,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät haarautumatonta tai haarautunutta, korkeintaan 8 hiiliatomia sisältävää alkyylia, joka on mahdollisesti substituoitu korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, ja  $R^6$  on haarautumaton tai haarautunut, korkeintaan 10 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai 3 - 7 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, on yllättäen neutraalin verenpainevaikutuksen ohella voimakas vaikutus veren virtaukseen ja lisäksi ne parantavat veren läpivirtausta, erityisesti pienissä suonissa tapahtuvaa verenkiertoa ja täten ne soveltuvat käytettäviksi akuuteissa ja kroonisesti iskeemisissä sairauksissa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja siten myös kaavan (I') mukaisilla yhdisteillä on ennalta odottamaton arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

Samalla kun nämä yhdisteet ovat neutraaleja verenpaineeseen nähden ainakin seuraaviin annostuksiin saakka: 10 mg/paino-kg ruiskeena laskimoon ja 30 mg/paino-kg suun kautta, ne parantavat veren läpivirtausta, erityisesti pienten suonien verenkiertoa vaikuttamalla punaisten verisolujen eli erytrosyyttien muovautuvuuteen sekä valkoisten verisolujen eli leukosyyttien aktivoitumisen ja toisiinsa kiinnittymisen inhiboitumiseen.

Neutraalisuus verenpaineen suhteen määritetään käyttäen seuraavia, dihydropyridiineille tyypillisiä koe-malleja: SH-rotilla suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen suorittamalla mittaus häntävaltimosta (Riva Rocci-menetelmä) ja nukutetuilla Wistar-rotilla intravenöösissä annostelun jälkeen (ottamalla verinäyte katetrin kautta sisemmästä päävaltimosta (A.carotis)). Verenpainevaikutukseltaan neutraaleina pidetään sellaisia yhdisteitä, jotka alentavat molemmissa testimalleissa ilmoitetulla annoksella verenpainetta korkeintaan 20 % lähtöarvosta. Terapeuttisen annoksen ja alkavan verenpainevaikutuksen

väläinen ero on vähintään tekijä 10, yleensä tekijä  $\geq 30$ , erityisesti  $\geq 100$ .

Yhdisteitä voidaan tämän johdosta käyttää akuuttien ja kroonisesti iskeemisten sairauksien, kuten katkokävelyn, sydäninfarktin, aivoinfarktin sekä iskeemisen sydänlihaksen verenkierron korjaantumiseen liittyvien reperfuusiovaurioiden ja shokin hoidossa käytettävien lääkeaineiden valmistamiseksi.

Erityisen edullisina pidetään 1,4-dihydropyridiini-dikarboksyylihappoestereitä, joiden fenyylirengas on substituoitu yksinkertaisesti para-asemassa fluorilla, bromilla tai  $CF_3$ -ryhmällä.

Aivan erityisen edullisina pidetään seuraavia keksinnön mukaisesti valmistettuja kaavan (I') mukaisia yhdisteitä:

1,2,6-trimetyyli-4-(4-bromifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyliesteri (esimerkki 6)

1-syklopropyyli-2,6-dimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyliesteri (esimerkki 10)

1-syklopropyyli-2,6-dimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyliesteriä (esimerkki 9)

1,2,6-trimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyliesteri (esimerkki 2) ja

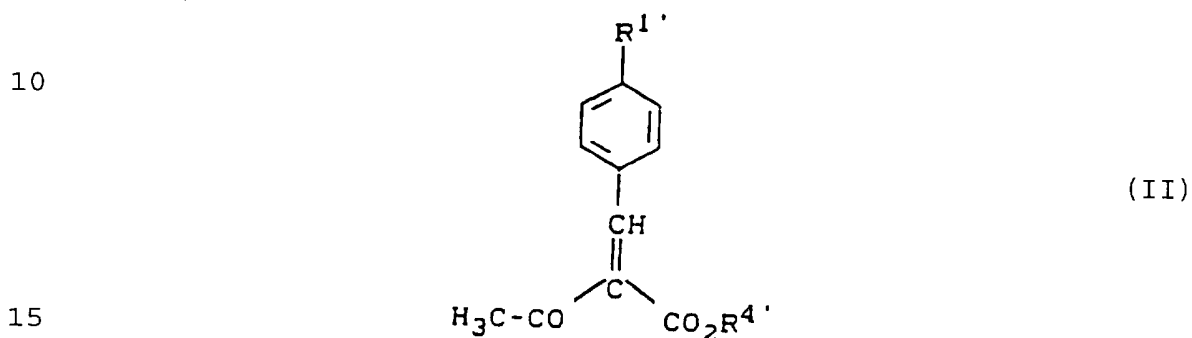
1,2,6-trimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyli-(1,2-dimetyyli-propyyli)esteri (esimerkki 4).

Jotkut keksinnön mukaisesti valmistetuista kaavan (I') mukaisista yhdisteistä esiintyvät stereoisomeerisinä muotoina, jotka ovat toisiinsa nähden joko kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit) tai toisin kuin kuva ja peilikuva (diastereomeerit). Keksintö koskee sekä antipodien että myös raseemisten muotojen sekä diastereomeeriseoksien val-

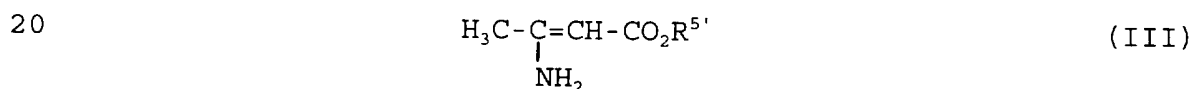
mistusta. Raseemiset muodot samoin kuin diastereomeerit voidaan erottaa tunnetulla tavalla stereoisomeerisesti yh-

5           Kaavan (I') mukaisia uusia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

[A] bentsylideeniyhdiste, jolla on yleinen kaava (II)

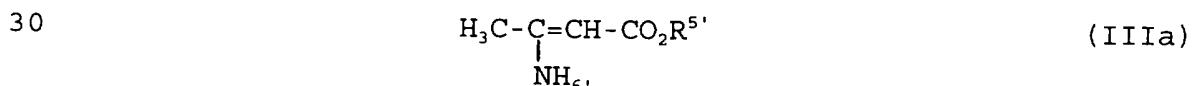


saatetaan reagoimaan joko ensiksi  $\beta$ -aminokrotonihappoeste-



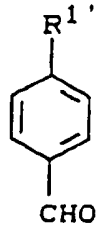
inertissä liuottimessa ja viimeisessä vaiheessa -NH-funk-

25           tuo alkyloidaan tavanomaisen menetelmän mukaisesti, tai yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan suoraan mahdollisesti Lewis-happojen, kuten titaanitetrakloridin läsnäollessa yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava (IIIa)



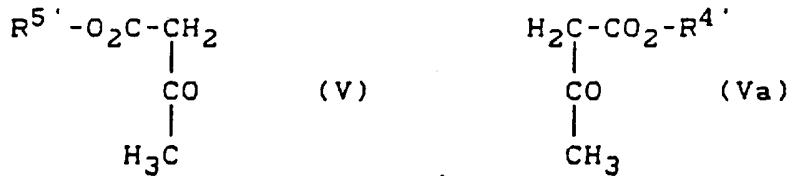
tai

35           [B] aldehydi, jolla on yleinen kaava (IV)



(IV)

5 saatetaan reagoimaan ensiksi  $\beta$ -ketokarboksyylihappoesterien kanssa, joilla on yleiset kaavat (V) ja (Va)



ja

15 ja sen jälkeen

joko saatetaan reagoimaan suoraan amiinin tai vastaavan amiinihydrokloridin kanssa, jolla on yleinen kaava (VI)



25 tai ensiksi muodostetaan rengas tavanomaisen menetelmän mukaisesti ammoniakkin kanssa orgaanisissa, mahdollisesti inerteissä liuottimissa ja viimeisessä vaiheessa alkyloidaan edellä esitetyn menetelmän mukaisesti,

ja enantiomeeripuhtaiden esterien ollessa kyseessä valmistetaan ensiksi enantiomeeripuhtaita karboksyylihappoja ja nämä esteröidään tavanomaisen menetelmän mukaisesti mahdollisesti reaktiivisen happojohdannaisen kautta vastaavilla alkoholeilla,

30 jolloin kaavoissa (II), (III), (IIIa), (IV), (V), (Va) ja (VI)  $R^{1'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  ja  $R^{6'}$  merkitsevät samaa kuin edellä kaavan (I') yhteydessä on määritelty ja lähtöaineet

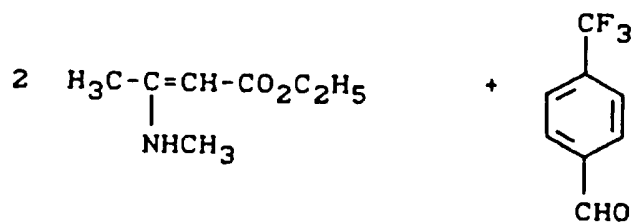


valitaan siten, että lopputuotteessa on kaavan (I') yhteydessä määritelty ryhmien  $R^{1'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  ja  $R^{6'}$  yhdistelmä.

Keksinnön mukaisia menetelmiä uusien yhdisteiden valmistamiseksi voidaan havainnollistaa esimerkiksi seuraavilla kaavioilla:

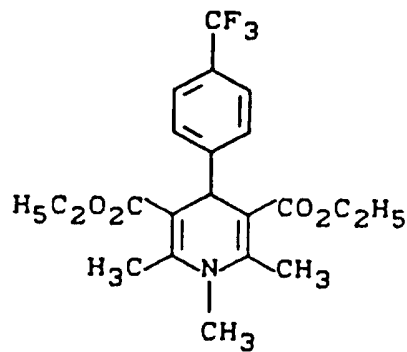
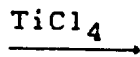
[A]

10



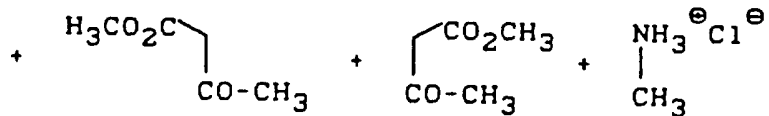
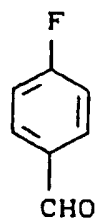
15

20

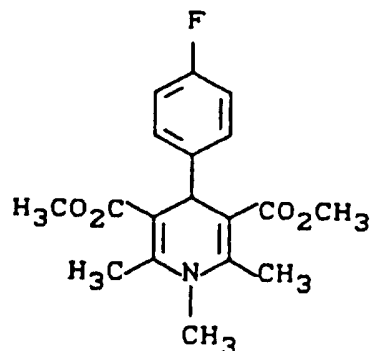


[B]

25



30



35

## Menetelmien kuvaus

Liuottimina tulevat kyseeseen vesi tai orgaaniset liuottimet, jotka eivät muutu reaktio-olosuhteissa. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, 5 propanoli, isopropanoli, eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, glykolimonometyylieetteri tai glykolidimetyylieetteri, tai amidit, kuten dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforihap-potriamidi, tai jääetikka, dimetyylisulfoksidi, asetonit- 10 riili tai pyridiini.

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella suuresti. Yleensä työskennellään  $+10^{\circ}\text{C}$ :een ja  $+150^{\circ}\text{C}$ :een välisessä lämpötilassa, edullisesti  $+20^{\circ}\text{C}$ :ssa -  $+100^{\circ}\text{C}$ :ssa, erityisesti kunkin liuottimen kiehumislämpötilassa.

15 Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös kohotetussa tai alennetussa paineessa. Yleensä työskennellään normaalipaineessa.

Keksinnön mukaisia menetelmävaihtoehtoja A ja B suoritettaessa reaktioon osallistuvien aineiden välinen 20 suhde voidaan valita vapaasti. Yleensä työskennellään kuitenkin käyttäen molaarisia määriä reagoivia aineita. Kaavan (I') mukaisten yhdisteiden eristäminen ja puhdistaminen tapahtuvat edullisesti siten, että liuotin tislataan vakuumissa ja vasta jäällä jäähdyttämisen jälkeen mahdollisesti kiteisenä saatu jäännös uudelleenkiteytetään 25 sopivasta liuottimesta. Joissakin tapauksissa voi olla tarpeellista puhdistaa keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet kromatografioimalla.

30 Yleisen kaavan (II) mukaiset ylideniyhdisteet ovat osittain tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti [vrt. H. Dornow und W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 (1957)].

35 Lähtöaineina käytetyt yleisen kaavan (IV) mukaiset aldehydit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti [DE-hakemusjulkaisut

2 165 260; 2 401 665; T.D.Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 (1979); W.J Dale, H.E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956); Chem. Abstr. 59, 13929 (1963)].

Lähtöaineina käytetyt, yleisten kaavojen (V) ja  
5 (Va) mukaiset  $\beta$ -ketokarboksyylihappoesterit ovat tun-  
nettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen  
menetelmien mukaisesti [D. Borrmann: Houben Weyl's  
"Methoden der organischen Chemie" Bd. VII/4, 230 (1968);  
Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087  
10 (1978)].

Lähtöaineina käytetyt, yleisten kaavojen (III) ja  
(IIIa) mukaiset  $\beta$ -aminokrotonihappoesterit ovat tunnettuja  
tai niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukai-  
sesti [DE-hakemusjulkaisu 2 228 377; F.A.Glickman, A.C.  
15 Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

Yleisen kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat samoin  
tunnettuja.

Reaktiivisina happojohdannaisia mainittakoon esi-  
merkiksi aktivoitunut esterit, hydroksisukkinimidiesterit,  
20 happoimidatsolidit, happohalogenidit, seka-anhydridit tai  
reaktio sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Alkylointiaineina voidaan käyttää menetelmässä esi-  
merkiksi alkyylihalogenideja, sulfonihappoestereitä tai  
substituoituja tai substituioimattomia dialkyylisulfaat-  
25 teja, edullisesti metyylijodidia, p-tolueenisulfonihap-  
poestereitä tai dimetyylisulfaattia.

Alkylointi suoritetaan edellä esitettyissä liuot-  
timissa 0 °C:n ja +150 °C:n välisessä lämpötilassa, edul-  
lisesti huoneenlämpötilan ja +100 °C:n välisessä lämpöti-  
30 lassa normaalipaineessa.

Reaktiivisten happojohdannaisten valmistuksessa  
käytettävänä aktivoivina reagensseina mainittakoon esi-  
merkkinä epäorgaanisten halogenidien, kuten tionyyliklori-  
din, fosforitrikloridin tai fosforipentakloridin, tai kar-  
35 bonyyliidi-imidatsolin ohella karbodi-imidit, kuten syklo-

heksyylikarbodi-imidi tai 1-sykloheksyyli-3-[2-(N-metyyli-morfolino)etyyli]karbodi-imidi-p-tolueenisulfonaatti tai N-hydroksiftaali-imidi tai N-hydroksibentsotriatsoli di-sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

5 Vastaavien alkoholien kanssa tapahtuvassa reaktiossa käytettäviksi liuottimiksi soveltuvat edellä esitetyt liuottimet alkoholeja lukuunottamatta.

Diastereomeeriparien erotus tapahtuu käyttäen tunnettuja menetelmiä, kuten pylväskromatografiaa, fraktio-  
10 kiteytystä tai Craig-jakaantumista [Craig-jakaantumisen ollessa kyseessä, katso esimerkiksi "Vertailungsverfahren im Laboratorium", E.Hecher, Verlag, Chemie GmbH, Weinheim, Bergstrasse (1955)].

Uusilla keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on ennalta arvaamaton, arvokas farmakologinen vaikutusspektri.

Seuraavat in vitro- ja in vivo-testit osoittavat näiden yhdisteiden mielenkiintoiset vaikutukset.

I. Vaikutus veren punasoluihin eli erytrosyytteihin  
20 Punasolujen muovautuvuudella on keskeinen merkitys akuuttien tai kroonisesti iskeemisten sairauksien kehitymisessä ja taudin etenemisessä. Se määrää veren viskositeetin ja täten sen jakautumisen mikroverenkiertoon. Käytetyt testit käsittävät eri määrityksiä:

25 Testissä a) mitataan kalsiumpermeabiliteettia (<sup>45</sup>Ca) Na-orto-vanadaatilla suoritettun ATP-aasientsyymin eston jälkeen. Tämän johdosta kalsium voi kasautua punasoluihin. Seurauksena on taipuisuuden alentuminen. Testissä a) on ilmoitettu ED<sub>50</sub>-arvot (mol/l) kalsiumin kulun estoon.  
30

Testi b) koskee aineiden antihemolyyttistä vaikutusta (ED<sub>50</sub>, mol/l). Tällöin kalsiumilla kuormitetut punasolut puristetaan suurella työntöjännityksellä pienten huokosten läpi, jolloin hemoglobiini vapautuu merkkinä he-

molyysistä, ja se mitataan. Hemoglobiinin vapautumisen aleneminen on mittaussuure.

5 Testissä c) tutkitaan kalsiumilla kuormitettujen punasolujen suodattuvuutta 5  $\mu\text{m}$ :n suuruisten huokosten läpi ( $\text{ED}_{50}$ , mol/l). Tällöin merkittävä on membraanin taipuisuus voimagradientin ollessa vähäinen.

10 Testissä d) tutkitaan punasolususpensioiden viskositeettia lasikapillaareissa (25  $\mu\text{m}$  halkaisija) alhaisilla työntöjännityksillä, joita esiintyy suonistoalueilla ahtauman jälkeen. Viskositeetti kohoaa solunulkoisen kalsiumin määrän lisääntyessä.

Taulukossa ilmoitetaan viskositeetin prosentuaalinen paraneminen verrattuna vaurioon = 100 % testianoksella 10 ng/ml.

15 a) Punasolujen kalsiumpermeabiliteetti:

Sen jälkeen, kun membraanilla olevien ATP-aasientsyymien toiminta on estetty Na-orto-vanadaatilla (0,75 mM), mitataan kalsiumin permeabiliteetti ( $^{45}\text{Ca}$ -menetelmä). Kalsiumin kasautuminen vähentää punasolujen taipuisuutta.

**Taulukko I**

Esimerkki nro                      Eston  $\text{ED}_{50}$  (mol/l)

2	$5 \times 10^{-6}$
25 6	$5 \times 10^{-6}$

b) Hajoamista ehkäisevä eli antihemolyyttinen vaikutus veren punasoluihin

30 Normaalit punasolut tulevat korkeissa työntöjännityksissä hemolyyttisiksi. Eriytyisen selvä on kalsiumilla kuormittujen solujen hemolyysi. Tätä mekaanisen stabiliteetin mittaa käytetään apuna aineiden karakterisoinnissa. Mittaussuureena on vapaan hemoglobiinin konsentraatio väliaineessa.

35

**Taulukko II**

Esimerkki nro Antihemolyyttisen vaikutuksen ED<sub>50</sub> (mol/l)

	6	$5 \times 10^{-7}$
5	7	$5 \times 10^{-6}$

## c) Punasolujen suodattavuus

10 Punasolujen suodattaminen seulan 5  $\mu\text{m}$ :n suuruisten huokosten läpi on punasolujen muovautuvuuden määrittämis-  
 10 telmä. Soluja liikutellaan normaalissa puskurissa 30  
 minuutin ajan, niin että solunsisäinen kalsiumkon-  
 sentraatio kohoaa ja solujen taipuisuus vähenee.

15 **Taulukko III**

Esimerkki nro ED<sub>50</sub> taipuisuuden paranemiselle  
 vaurioituneeseen kontrolliin  
 nähden (mol/l)

20	1	$5 \times 10^{-6}$
	2	$5 \times 10^{-6}$

## d) Viskositeetti lasikapillaareissa

25 Biofysikaalisesti veren läpivirtaukselle relevant-  
 teja punasolujen vuorovaikutuksia voidaan tutkia lasika-  
 pillaareissa (halkaisija 20-30  $\mu\text{m}$ ). Tulokseksi saatava  
 viskositeetti riippuu solujen tilasta. Kalsiumikuor-  
 mituksen vaikutuksesta viskositeetti kohoaa. Ilmoitetaan  
 30 viskositeetin prosentuaalinen paraneminen verrattuna  
 vaurioituneeseen, mutta käsittelemättömään kontrolliin 0,7  
 Pa:ssa. Testiannos on  $10^{-8}$  g/ml.

**Taulukko IV**

Esimerkki nro	Teho (%)
---------------	----------

	2	143
5	6	120
	7	75
	8	62
	9	208

10

## II. Vaikutus leukosyytteihin

Pienissä suonissa tapahtuvaa eli mikroverenkiertoa voidaan tarkkailla suoraan käyttämällä mallina hamsterin poskipussia. Mittaussuurena ovat valkosolujen tarttuminen toisiinsa eli adheesio sekä suonien läpimitta ja punasolujen nopeus. Adheesio määritettiin iskeemisissä ja ei-iskeemisissä koeolosuhteissa. Ei-iskeemisissä olosuhteissa on määritetty yhteentarttuvuus pienten laskimoiden alueella, iskeemisissä olosuhteissa (10 minuutin pituinen veren läpivirtauksen pysäyttäminen) pienten valtimoiden alueella. Kontrollikokeiden tulokset on ilmoitettu 100 %:na. Testiannokseksi valitaan kulloinkin 0,1 mg/kg annosteltuna ruiskeena laskimoon, tulokset on ilmoitettu alenemana prosentteina kontrollista.

25

**Taulukko V**

Esimerkki nro	Ei-iskeeminen, kontrolli = 100 %	Iskeeminen, kontrolli = 100 %
---------------	----------------------------------------	-------------------------------------

30

	2	63 %	31 %
	3	50 %	56 %
	4	70 %	36 %
	9	54 %	32 %
35	10	61 %	34 %

## III. Verenpaine

Kliininen tietämys osoittaa, että verisuonten laajeneminen peittää usein dihydropyridiinien antiiskeemiset vaikutukset. Tämän vuoksi oli tavoitteena löytää verenpaineeseen vaikuttamattomia (s.o. verenvirtaukseen kohdistuvan (hemoreologisen) vaikutuksen ja verenpainetta alentavan vaikutuksen välinen ero  $\geq 10$ ) dihydropyridiinejä. Seuraavassa taulukossa ilmoitetaan annokset, joilla suun kautta (p.o.; SH-rotta) tai ruiskeena laskimoon (i.v; nukutettu Wistar-rotta) tapahtuvassa annostelussa esiintyy verenpaineen laskua.

**Taulukko VI**

Esimerkki nro	p.o. (mg/kg)	i.v. (mg/kg)
2	> 30	> 10
3	> 30	> 10
4	> 30	> 10
9	> 30	> 10
10	> 100	> 10

Taulukko osoittaa, että malliin II verrattuna terapeuttisen vaikutuksen ja verenpainevaikutuksen (i.v.) välinen ero on vähintään 100.

Uudet vaikuttavat aineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, rakeiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttäen inerttejä, ei-toksisia, farmaseuttisesti soveltuvia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin tulee terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä olla kulloinkin konsentraationa noin 0,5 - 90 painoprosenttia kokonaisseoksesta, s.o. määrinä, jotka riittävät ilmoitetun annostusalueen saavuttamiseen.

Valmisteita valmistetaan esimerkiksi lisäämällä vaikuttaviin aineisiin liuottimia ja/tai kantaja-aineita,



mahdollisesti käyttäen emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esimerkiksi käytettäessä vettä laimennusaineena voidaan myös mahdollisesti käyttää orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

5 Annostelu tapahtuu tavanomaisella tavalla, edullisesti suun kautta tai parenteraalisesti, erityisesti kielen pinnan kautta tai ruiskeena laskimoon.

Parenteraalisessa käytössä vaikuttavien aineiden liuoksiin voidaan lisätä sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

10 Yleensä intravenöösissä käytössä on osoittautunut edulliseksi annostella noin 0,001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,01 - 0,5 mg/kg painokilo tehokkaiden tulosten saavuttamiseksi, ja suun kautta tapahtuvassa annostelussa annostus on noin 0,01 - 20 mg/kg, edullisesti 0,1 - 10 mg/kg painokilo.

15 Voi kuitenkin olla tarpeellista poiketa mainituista määristä, jos potilaan painos tai lääkkeen annostelutapa, potilaan yksilöllinen reaktio lääkeaineeseen, valmisteen laji ja annostelun ajankohta tai aikaväli tätä edellyttävät. Niinpä voi joissakin tapauksissa riittää, että käytetään pienempää määrää vaikuttavaa ainetta, kuin mitä edellä mainittu vähimmäismäärä on, kun taas toisissa tapauksissa täytyy edellä mainittu yläraja ylittää.

20 Suurempia määriä annosteltaessa voi olla suositeltavaa jakaa ne useampiin vuorokaudessa annosteltaviin kertanoksiin.

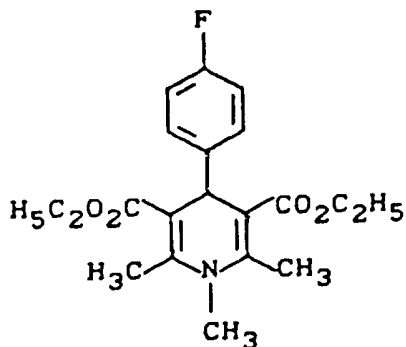
Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

**Esimerkki 1**

1,2,6-trimetyyli-4-(4-fluorifenyyli)-1,4-dihydro-  
pyridiini-3,5-dikarboksylihappodietyyliesteri

5

10



15

20

2,78 g (0,008 moolia) 2,6-dimetyyli-4-(4-fluorife-  
nyyli)-1,4-dihydro-pyridiini-3,5-dikarboksylihappo-di-  
etyyliesteriä liuotetaan 25 ml:aan 1,2-dimetoksietaania,  
lisätään 0,30 g (0,01 moolia) 80%:ista natriumhydridiä ja  
30 minuutin kuluttua 1,43 g (0,01 moolia) metyylijodidia.  
Sekoitetaan edelleen 3 tuntia huoneenlämpötilassa, neutra-  
loidaan laimennetulla suolahapolla ja haihdutetaan vakuu-  
missa. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikagee-  
lillä (käyttäen metyleenikloridia).

Saanto: 1,85 g (63,9 % teoreettisesta määrästä)

Sulamispiste: 90 - 92 °C.

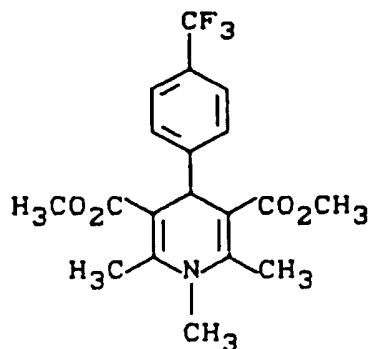
**Esimerkki 2**

25

1,2,6-trimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-  
dihydropyridiini-3,5-dikarboksylihappodimetyyli-  
esteri

30

35

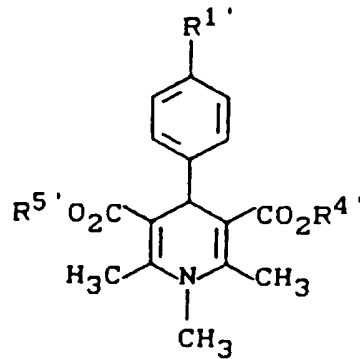


Seosta, jossa on 5,22 g (0,03 moolia) 4-trifluorimetyyli-bentsaldehydiä, 7,04 g (0,06 moolia) asetikkahappometyyli-esteriä ja 2,07 g (0,03 moolia) metyyliamiinihydrokloridia 20 ml:ssa pyridiiniä sekoitetaan 5 tuntia paluujäähdyttäen. Pyridiinin tislauksen jälkeen jaetaan 5 veden ja metyleenikloridin välillä, orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista. Sulamispiste: 154 - 155 °C.

10 Saanto: 7,88 g (68,5 % teoreettisesta määrästä).  
Taulukossa 1 esitetyt yhdisteet valmistettiin analogisesti esimerkin 2 kanssa.

Taulukko 1

15



20

25

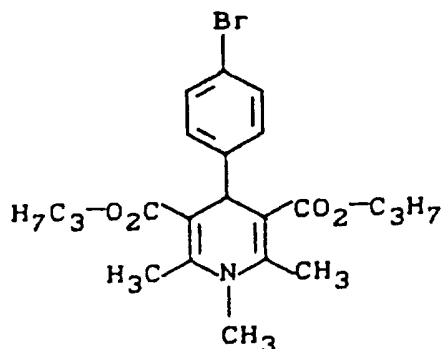
Esim.	R <sup>1'</sup>	R <sup>4'</sup>	R <sup>5'</sup>	Sp °C	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
3	NO <sub>2</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81-84	62,7
4	CF <sub>3</sub>	-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	54-57	

30

**Esimerkki 5**

Analoginen keksinnön mukaiselle menetelmälle; tuote tunnettu kaavan I mukainen yhdiste

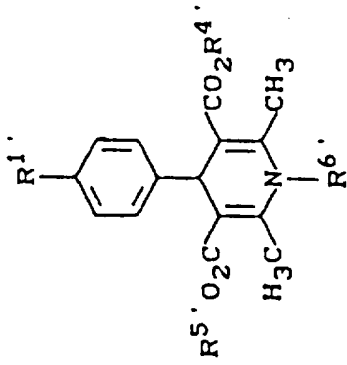
4-(4-bromifenyyli)-1,2,6-trimetyyli-1,4-dihydro-  
pyridiini-3,5-dikarboksyylihappodipropyylesteri





15 Liuosta, jossa on 6,22 g (0,02 moolia) 2-(4-bromi-  
bentsylideeni)-asetetikkahappopropyylesteriä ja 3,14 g  
(0,02 moolia) 3-metyyliamino-krotonihappopropyylesteriä  
25 ml:ssa 2-butanolia sekoitetaan 10 tuntia paluujäähdyt-  
tään. Sitten haihdutetaan vakuumissa, kylmässä muodostuva  
20 sakka imusuodatetaan. Propanolista uudelleenkiteytyksen  
jälkeen saadaan 5,32 g (59,1 % teoreettisesta määrästä),  
sulamispisteen ollessa 97 - 99 °C.

Analogisesti esimerkin 5 kanssa voidaan valmistaa  
taulukossa 2 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 2



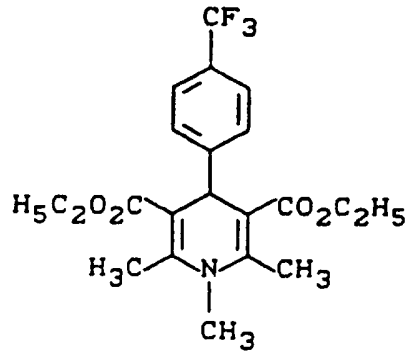
Esim. nro	R <sup>1'</sup>	R <sup>4'</sup>	R <sup>5'</sup>	R <sup>6'</sup>	Sp °C	Saanto (% teoreettisesta määrästä)
6	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	163-167	59,5
7	-CN	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	116-119	45,7
8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	119-129	15,5
9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		137-138	15,6
10	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		111-11315,5	

**Esimerkki 11**

1,2,6-trimetyyli-4-(4-trifluorimetyyllifenyyl)-1,4-dihydro-pyridiini-3,5-dikarboksyylihappodietyyli-  
esteri

5

10



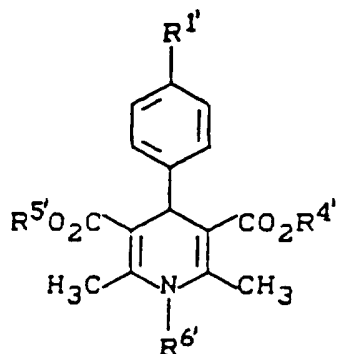
15 Typpisuojakaasua käyttäen lisätään 20 ml:aan tolu-  
eenia 0,55 ml (5 mmol) titaanitetrakloridia, sen jälkeen  
1 ml (10 mmol) piperidiiniä ja sekoitetaan 5 minuuttia.  
Lisätään tipoittain 2,9 g (20 mmol) 3-metyyliamino-  
krotonihappoetyyliesteriä, minkä jälkeen lisätään 1,36 ml  
20 (10 mmol) 4-trifluorimetyyllibentsaldehydia ja sekoitetaan  
3 tuntia huoneenlämpötilassa. Edelleen käsittelyä varten  
lisätään 100 ml 5%:ista suolahappoa ja orgaaninen faasi  
liuotetaan etikkaesteriin, etikkaesteriliuos pestään pe-  
rättäin 5 %:isella suolahapolla ja nat- riumbikarbonaatti-  
liuoksella. Etikkaesteriliuos kuivataan natriumsulfaatti-  
25 la, haihdutetaan ja jäännöstä hierretään n-heptaanin kans-  
sa, jolloin saadaan 1,7 g tuotetta (41,4 % teoreettisesta  
määrästä).

Sulamispiste: 98 °C.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-alkyloitujen 1,4-dihydropyridiiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I')

10



(I')

15 jossa

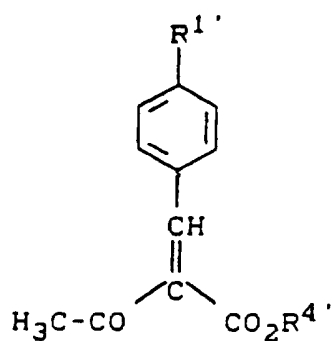
- (i) R<sup>1'</sup> on fluori, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on etyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (ii) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli tai kumpikin on etyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli tai syklopropyyli,
- (iii) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli ja R<sup>6'</sup> on etyyli,
- (iv) R<sup>1'</sup> on trifluorimetyyli, toinen ryhmistä R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> on metyyli ja toinen on 1,2-dimetyylipropyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (v) R<sup>1'</sup> on nitro, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on butyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,
- (vi) R<sup>1'</sup> on bromi, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on metyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli, tai
- (vii) R<sup>1'</sup> on syaani, R<sup>4'</sup> ja R<sup>5'</sup> kumpikin on propyyli ja R<sup>6'</sup> on metyyli,

30

t u n n e t t u siitä, että

[A] bentsylideeniyhdiste, jolla on yleinen kaava (II)

5



(II)

10 saatetaan reagoimaan joko ensiksi  $\beta$ -aminokrotonihappoeste-  
rin kanssa, jolla on yleinen kaava (III)



15

inertissä liuottimessa ja viimeisessä vaiheessa -NH-funk-  
tio alkyloidaan tavanomaisen menetelmän mukaisesti, tai  
yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan rea-  
goimaan suoraan mahdollisesti Lewis-happojen, kuten titaa-  
nitetrakloridin läsnäollessa yhdisteen kanssa, jolla on  
20 yleinen kaava (IIIa)

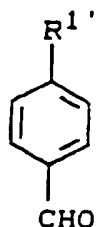


25

tai

[B] aldehydi, jolla on yleinen kaava (IV)

30

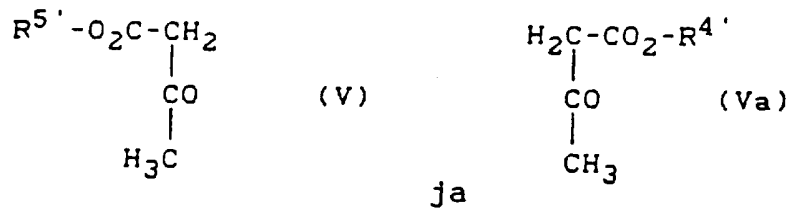


(IV)



saatetaan reagoimaan ensiksi  $\beta$ -ketokarboksyylihappoesterien kanssa, joilla on yleiset kaavat (V) ja (Va)

5



10

ja sen jälkeen

joko saatetaan reagoimaan suoraan amiinin tai vastaavan amiinihydrokloridin kanssa, jolla on yleinen kaava (VI)

15



20

tai ensiksi muodostetaan rengas tavanomaisen menetelmän mukaisesti ammoniakkin kanssa orgaanisissa, mahdollisesti inerteissä liuottimissa ja viimeisessä vaiheessa alkyloidaan edellä esitetyn menetelmän mukaisesti,

25

ja enantiomeeripuhtaiden esterien ollessa kyseessä valmistetaan ensiksi enantiomeeripuhtaita karboksyylihappoja ja nämä esteröidään tavanomaisen menetelmän mukaisesti mahdollisesti reaktiivisen happojohdannaisen kautta vastaavilla alkoholeilla,

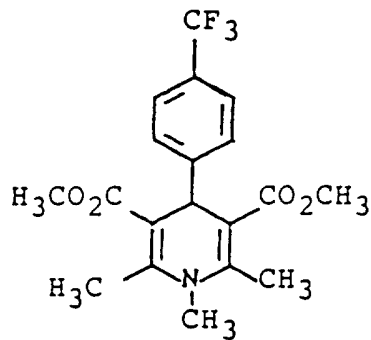
30

jolloin kaavoissa (II), (III), (IIIa), (IV), (V), (Va) ja (VI)  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{5'}$  ja  $\text{R}^{6'}$  merkitsevät samaa kuin edellä kaavan (I') yhteydessä on määritelty ja lähtöaineet valitaan siten, että lopputuotteessa on kaavan (I') yhteydessä määritelty ryhmien  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{5'}$  ja  $\text{R}^{6'}$  yhdistelmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,2,6-trimetyy-  
li-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-  
dikarboksyylihappodimetyyliesteri, jonka kaava on

5

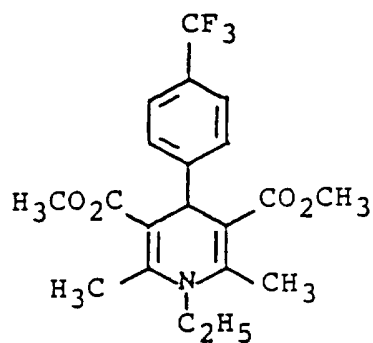
10



15

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-etyyli-2,6-di-  
metyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-  
dikarboksyylihappodimetyyliesteri, jonka kaava on

20

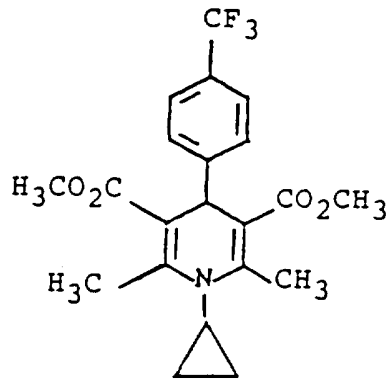


25

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-syklopropyyli-  
2,6-dimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydro-  
pyridiini-3,5-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, jonka  
kaava on

35

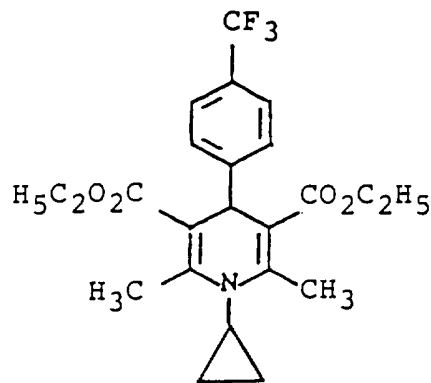
5



10

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-syklopropyyli-2,6-dimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappodietyyliesteri, jonka kaava on

15

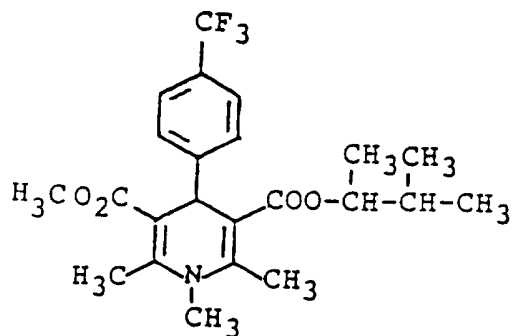


20

25

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1,2,6-trimetyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyylihappo-metyyli-1,2-dimetyylipropyyliesteri, jonka kaava on

30

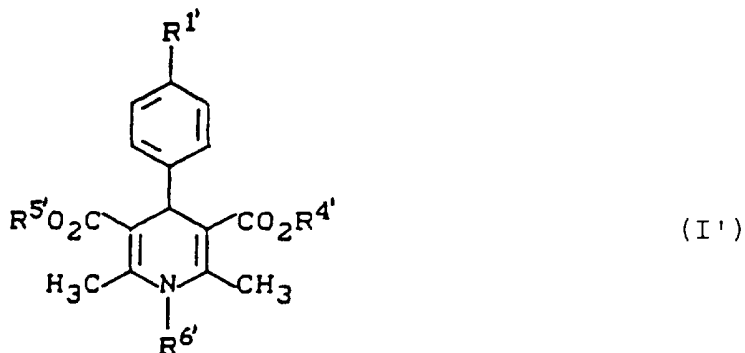


35

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,4-dihydropyridinföreningar med den allmänna formeln (I')

5



10

15 vari

- (i)  $R^{1'}$  är fluor,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är etyl och  $R^{6'}$  är metyl,
- (ii)  $R^{1'}$  är trifluormetyl,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är metyl eller vardera är etyl och  $R^{6'}$  är metyl eller cyklopropyl,
- (iii)  $R^{1'}$  är trifluormetyl,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är metyl och  $R^{6'}$  är etyl,
- (iv)  $R^{1'}$  är trifluormetyl, den ena av grupperna  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  är metyl och den andra är 1,2-dimetylpropyl och  $R^{6'}$  är metyl,
- (v)  $R^{1'}$  är nitro,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är butyl och  $R^{6'}$  är metyl,
- (vi)  $R^{1'}$  är brom,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är metyl och  $R^{6'}$  är metyl, eller
- (vii)  $R^{1'}$  är cyan,  $R^{4'}$  och  $R^{5'}$  vardera är propyl och  $R^{6'}$  är metyl,

20

25

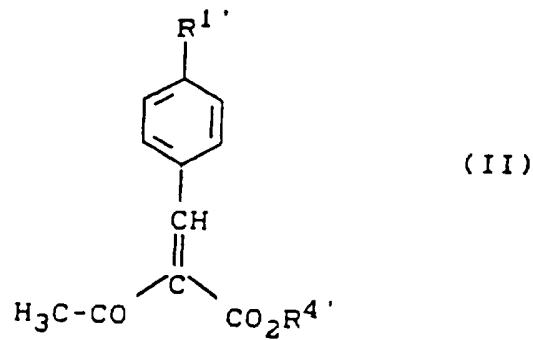
30

k ä n n e t e c k n a t av att

[A] en bensylidenförening med den allmänna formeln

(II)

5



10 omsätts antingen först med en  $\beta$ -aminokrotonsyraester med den allmänna formeln (III)



15

i ett inert lösningsmedel och -NH-funktionen alkyleras i det sista steget enligt ett konventionellt förfarande, eller

20 en förening med den allmänna formeln (II) omsätts direkt, eventuellt i närvaro av Lewis-syror såsom titan-tetraklorid, med en förening med den allmänna formeln (IIIa)

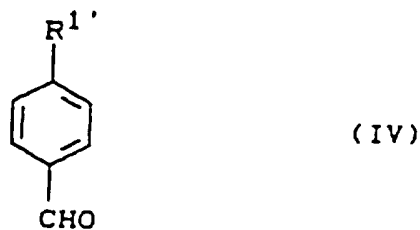


25

eller

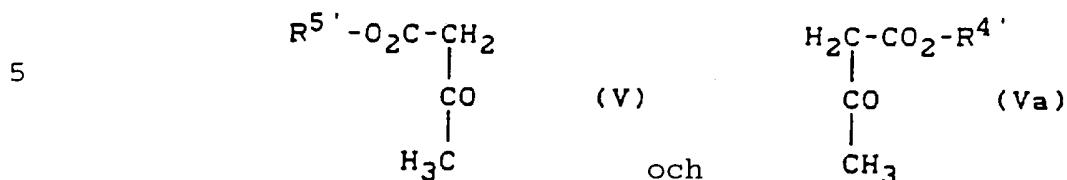
[B] en aldehyd med den allmänna formeln (IV)

30



35

omsätts först med  $\beta$ -ketokarboxylsyraestrar med de allmänna formlerna (V) och (Va)



10 och därefter

antingen omsätts direkt med en amin eller motsvarande aminhydroklorid med den allmänna formeln (VI)



15

eller först bildas en ring enligt ett konventionellt förfarande med ammoniak i organiska, eventuellt inerta lösningsmedel och i det sista steget alkyleras enligt ovan anført förfarande,

20

och då det gäller enantiomerrena estrar, framställs först enantiomerrena karboxylsyror och förestras dessa enligt ett konventionellt förfarande eventuellt via ett reaktivt syraderivat med motsvarande alkoholer,

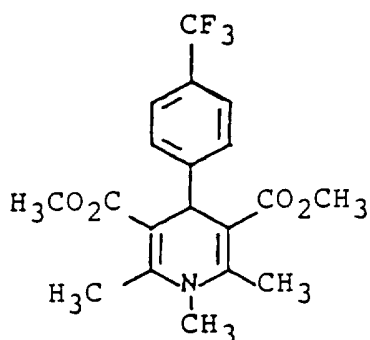
25 varvid  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{5'}$  och  $\text{R}^{6'}$  i formlerna (II), (III), (IIIa), (IV), (V), (Va) och (VI) betecknar samma som definierats ovan i samband med formeln (I') och utgångsmaterialier väljs så, att slutprodukten har en i samband med formeln (I') definierad kombination a grupperna  $\text{R}^{1'}$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^{5'}$  och  $\text{R}^{6'}$ .

30

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t av att man framställer 1,2,6-trimetyl-4-(4-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylsyradimetylester med formeln

35

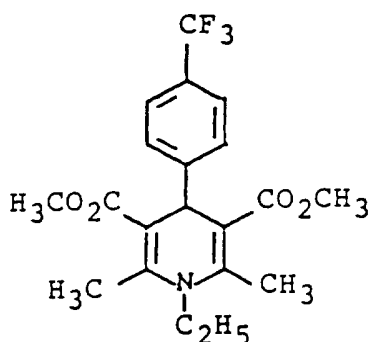
5



10

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t av att man framställer 1-etyl-2,6-dimetyl-  
4-(4-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarbox-  
yldimetyler med formeln

15

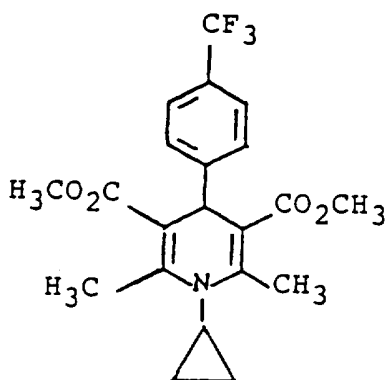


20

25

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t av att man framställer 1-cyklopropyl-2,6-  
dimetyl-4-(4-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-  
dikarboxylsyradimetyler med formeln

30

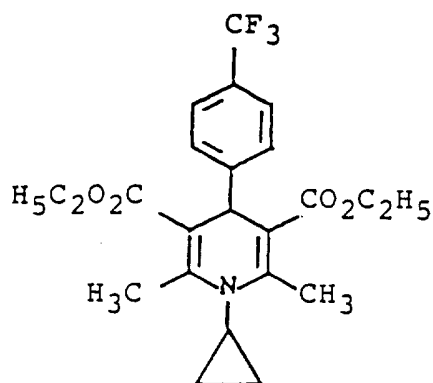


35

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t av att man framställer 1-cyklopropyl-2,6-  
dimetyl-4-(4-trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-  
dikarboxylsyradietylester med formeln

5

10



15

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t av att man framställer 1,2,6-trimetyl-4-(4-  
trifluormetylfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylsyra-  
metyl-1,2-dimetylpropylester med formeln

20

25

