



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNISSKRIFT (11) Nr. 163327

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 211/90

(21) Patentsøknad nr. 831806
(22) Inngivelsesdag 20.05.83
(24) Lopedag 20.05.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver AKTIEBOLAGET HÄSSLE,
S-431 83 Mölndal,
SE.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 22.11.83
(44) Utlegningsdag 29.01.90

(72) Oppfinner PEDER BERNHARD BERNITSSON, Mölndal,
STIG ÅKE INGEMAR CARLSSON, Mölnlycke,
BENGT RICHARD LJUNG, Göteborg,
SE.

(74) Fullmektig Siv.ing. Lars Brevig,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.05.82, SE, nr. 8203176.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING
AV TERAPEUTISK AKTIVE DIHYDROPYRIDINER.

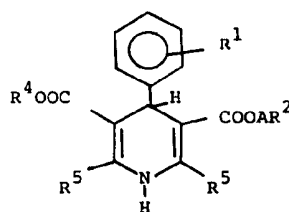
(57) Sammendrag

Nye forbindelser som er anvendbare som terapeutisk middel og anvendbare som mellomprodukter for fremstilling av andre terapeutisk aktive dihydropyridiner, hvilken nye forbindelser har formelen

hvor R^1 er 1 eller 2 (like eller forskjellige) substituenten på fenylingen valgt fra gruppen bestående av laverealkyl, NO_2 , CN , CF_3 , Cl og Br , A er en lineær eller forgrenet alkylengruppe med 2-5 karbonatomer, R^2 er

$\text{S}-\text{B}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ hvor B er en lineær eller forgrenet

alkylengruppe med 2-5 karbonatomer, og R^3 og R^6 er like eller forskjellige, og representerer hver en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, en alkylarylgruppe eller begge sammen er del av en 5-7-leddet heterocyklisk ring, R^4 er en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, i hvilken alkylgruppe karbonkjeden er avbrutt av et oksygenatom, R^5 er en lavere alkyl-gruppe, eller et fysiologisk godtagbart salt eller en optisk isomer derav, fremgangsmåter for fremstilling av nevnte forbindelser, farmasøytiske preparater inneholdende nevnte forbindelser, en fremgangsmåte for deres terapeutiske anvendelser og en ny fremgangsmåte for anvendelse av nevnte forbindelser som mellomprodukter.



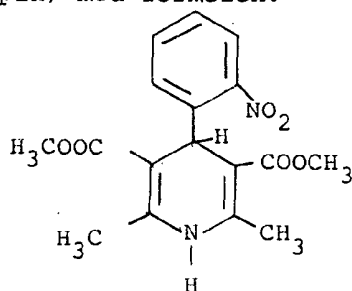
I

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye forbindelser med verdifulle terapeutiske egenskaper, idet de kan anvendes for behandling av hjerte/kar-sykdommer og andre sykdommer hvor relaksasjon av glatte muskler er terapeutisk viktig hos pattedyr omfattende menneske.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å fremstille nye midler for behandling av hjerte/kar-sykdommer og andre sykdommer hvor relaksasjon av glatte muskler er terapeutisk viktig, spesielt midler med antihypertensive egenskaper.

Adalat[®] (nifedipin) med formelen:



som er beskrevet i DE patent nr. 1.670.827, er kjent for å ha cerebral vasodilaterende virkning, virkning mot angina pectoris og blodtrykksregulerende virkning.

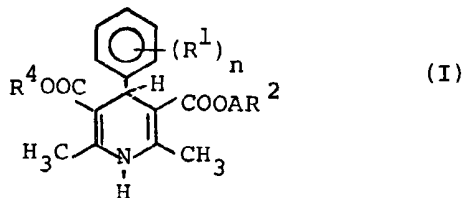
Midler som relakserer vaskulære glatte muskler kan brukes for behandling av arteriell hypertensjon, siden slike pasienter lider av forhøyet periferisk motstand mot blodstrømmen. Forbindelser som innvirker på aktiviteten til vaskulære, glatte muskler, har vært brukt klinisk i mange år. Deres nytte har imidlertid ofte vært begrenset på grunn av utilstrekkelig effektivitet og/eller på grunn av uheldige virkninger. Bivirkninger (utenfor det kardiovaskulære systemet) har ofte vært forbundet med egenskaper hos midlet som ikke er relevant når det gjelder den relakserende virkningen på glatte muskler. Noen ganger har de vasodilaterende midlene også utøvet en negativ virkning på hjertets sammentrekkbarhet.

163327

2

Det synes som om utvikling av spesifikke midler som virker relakserende på glatte muskler uten uheldige virkninger, kan by på en terapeutisk fordel ved arteriell hypertensjon og for behandling av iskemiske hjertesykdommer og for akutt hjertesvikt. Videre kan slike midler også være anvendbare ved behandling av andre tilstander med for stor aktivisering av glatte muskler av innvollstypen.

Det har nå overraskende vist seg at forbindelser med formelen:



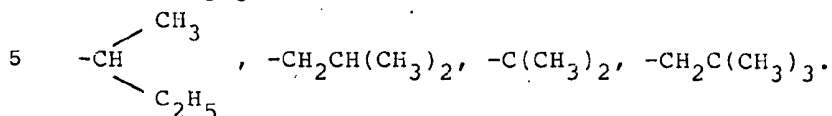
15 hvor R^1 betyr halogen, nitro eller cyano, n er 1 eller 2, A betyr C_2-C_5 alkylen, R^2 betyr $-S-B-N\begin{matrix} R^3 \\ R^6 \end{matrix}$, hvor B betyr C_2-5 alkylen, R^3 og R^6 er like eller forskjellige, og representerer hver en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 karbonatomer eller benzyl, eller R^3 og R^6 utgjør sammen en morfolinogruppe, og R^4 betyr C_{1-5} alkyl som kan være substituert med C_{1-4} alkoksy, eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, har en spesifikk muskelrelakserende virkning.

25 Lineære eller forgrenede alkylengrupper med 2 - 5 karbonatomer, kan være $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$

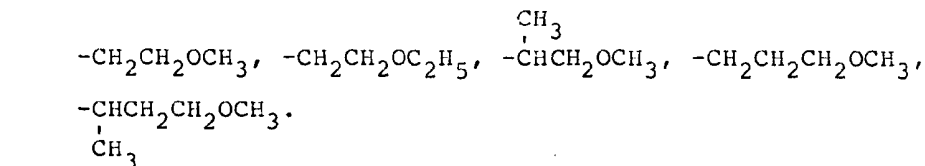
30 Lavere alkyl er en alkylgruppe med 1 - 5 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, sek-butyl, i-butyl, tert-butyl.

35

Lineære eller forgrenede alkylgrupper med 1 - 5 karbon-
 atomer kan være $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



Lineære eller forgrenede alkylgrupper med 1 - 5 karbon-
 atomer, hvori karbonkjeden er avbrutt av et oksygenatom
 10 kan være



Spesielle foretrukne forbindelser som fremstilles ifølge
 oppfinnelsen er:

20

1) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-
 3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)-
 etyl]-5-metylester.

25

2) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-
 3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)-
 etyl]-5-(2-metyletyl)ester.

30

3) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-
 3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)-
 etyl]-5-etylester.

35

4) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-
 3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)-
 etyl]-5-(2-metoksyetyl)-ester.

163327

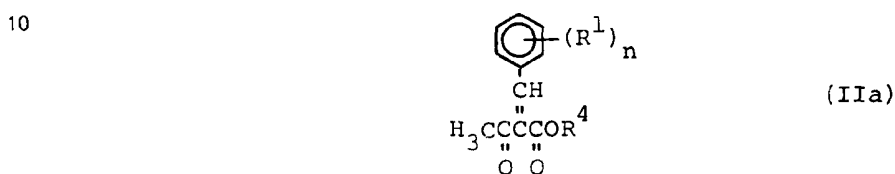
4

- 5) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-N,N-dietylamoetyltio)-etyl]-5-metylester.
- 5 6) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-morfolinoetyltio)-etyl]-5-metylester.
- 10 7) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(N-isopropyl-N-benzylamoetyltio)etyl]-5-metylester.
- 15 8) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(3-N,N-dimetylaminopropyltio)-etyl]-5-metylester.
- 20 9) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-N-isopropyl-N-benzyletyltio)etyl]-5-(2-metoksyetyl)ester.
- 10) 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-morfolinoetyltio)-etyl]-5-(2-metoksyetyl)ester.
- 25 11) 2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylamoetyltio)etyl]-5-metylester.
- 30 12) 2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(N,N-dimetylamoetyltio)etyl]-5-metylester.
- 35 13) 2,6-dimetyl-4-(3-cyanofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksylsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylamoetyltio)etyl]-5-metylester.

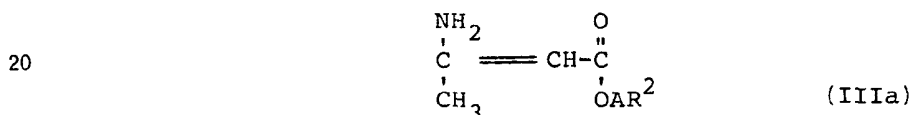
Forbindelsene er beregnet for oral eller parenteral administrasjon for akutt og kronisk behandling av nevnte hjerte/kar-sykdommer.

5 Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles forbindelsene med formel (I) ved at

a¹) en forbindelse med formelen:

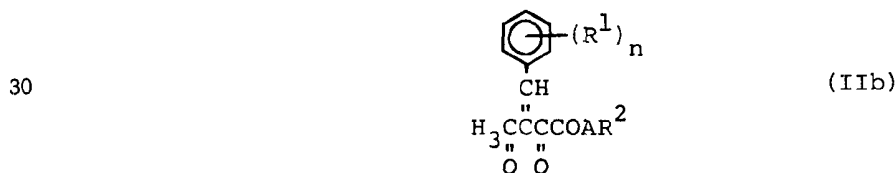


15 hvor R¹, R⁴ og n har de betydninger som er angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor A og R² har de betydninger som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formel (I) eller

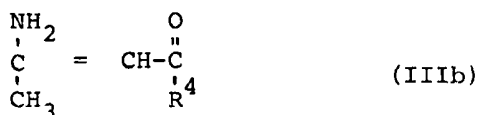
25 A²) en forbindelse med formelen:



35 hvor R¹, R², n og A har de betydninger som er angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:

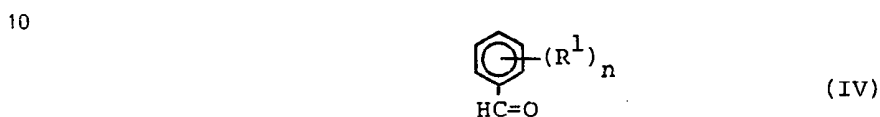
163327

6

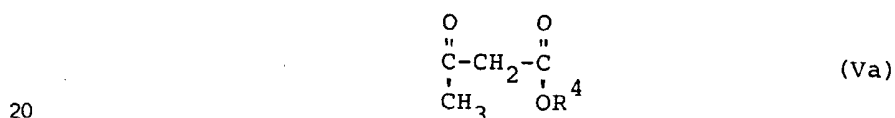


5 hvor R^4 har den betydning som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formel (I), eller

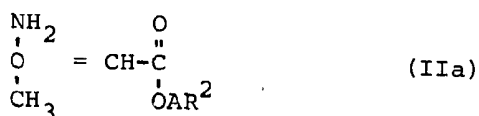
b¹) en forbindelse med formel:



15 hvor R^1 og n har den betydning som er angitt ovenfor, omsettes med forbindelser med formlene:



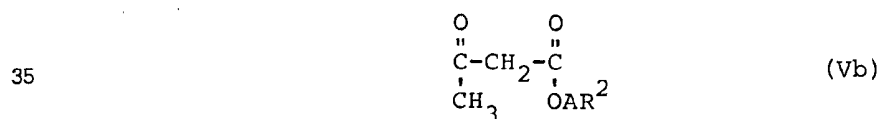
20 og



25

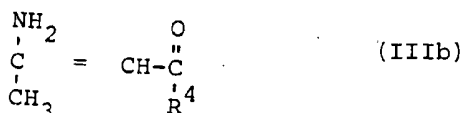
hvor R^2 , R^4 og A har de betydninger som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formel (I), eller

30 b²) en forbindelse med formel (IV) ovenfor, hvor R^1 har den betydning som er angitt ovenfor, omsettes med forbindelser med formlene:



35

og



5 hvor R^2 , R^4 og A har de betydninger som er angitt ovenfor, for dannelse av en forbindelse med formel (I),

og om man ønsker, omdanner forbindelsen oppnådd ved en av metodene a¹) - b²) til et fysiologisk godtagbart salt derav.

10 Reaksjonene a¹) - b²) utføres i nærvær eller fravær av et oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i nærvær av vann eller et organisk oppløsningsmiddel. Reaksjonene utføres ved en temperatur på 20-200°C.

15 Oppfinnelsen gjelder enhver utførelsesform av fremgangsmåten i hvilken det startes fra en hvilken som helst forbindelse oppnådd som et mellomprodukt i et hvilket som helst fremgangsmåtettrinn, og det manglende fremgangsmåtettrinn utføres, eller fremgangsmåten avbrytes på et hvilket som helst trinn, 20 eller ved hvilket det dannes et utgangsmateriale eller reaksjonsbetingelsene, eller ved hvilket en reaksjonsdeltager er til stede muligens i form av dens salt.

25 Utgangsmaterialene som benyttes, er kjente eller kan om de er nye, oppnås ifølge fremgangsmåter som i og for seg er kjente.

30 Farmasøytisk godtagbare, ikke-toksiske salter av forbindelsene med formel (I) omfatter de som oppnås fra organiske og uorganiske syrer som f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre, ravsyre, sitronsyre, eplesyre, maleinsyre, sorbinsyre, aconitinsyre, salicylsyre, ftalsyre, emboninsyre, enantinsyre, 35 eller enhver syre som er godtagbar som et næringsmiddeladditiv.

I klinisk bruk administreres forbindelsene med formel (I) van-

163327

8

ligvis oralt eller rektalt i form av et farmasøytisk pre-
parat som inneholder den aktive bestanddelen som en fri
base i kombinasjon med en farmasøytisk godtagbar bærer.

5 Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1. (metode b²).

10 Fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-
dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetyl-
aminoetyltio)etyl]-5-metyl-ester.-----

En blanding av 2,9 g 2,3-diklorbenzaldehyd, 2,3 g 3-amino-
15 krotonsyre-metylester, 4,7 g aceto-eddiksyre-2-(2-N,N-di-
metylaminoetyltio)etylester og 125 ml isopropanol ble til-
bakerløpsbehandlet i løpet av 1 natt. Blandingen ble så
fordampet og til resten ble det tilsatt under omrøring
100 ml 0,4 M HCl. Blandingen ble ekstrahert med eter.
20 Vannfasen ble så ekstrahert med metylenklorid. Metylen-
kloridfasen ble så rystet med 1 M NaOH. Etter tørking
og fordampning av metylenkloridet, ble tittelforbindelsen
oppnådd som en olje ¹H- og ¹³C-NMR-spektra stemmer over-
ens med den gitte struktur. Utbytte: 37%.

25

Eksempel 2 (metode a²).

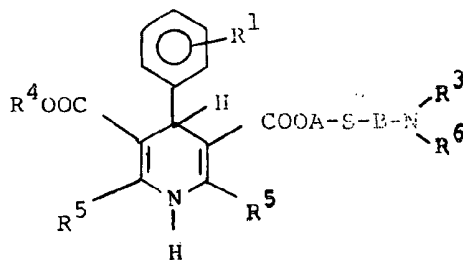
Fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-di-
hydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-morfolinoetyl-
30 tio)etyl]-5-(2-metoksyetyl)-ester.-----

En blanding av 12,3 g 2,3-diklorbenzylidenacetyleddiksyre-
2-(2-morfolinoetyltio)etylester og 4,7 g 3-aminoproton-
syre-2-metoksyetyl-ester i 50 ml pyridin ble tilbakerløps-
35 behandling i 4 timer. Blandingen ble så fordampet og
resten oppløst i 100 ml metylenklorid. Den resulterende
løsning ble vasket to ganger med 50 ml 2 M HCl og så to
ganger med 2 M NaOH. Tørking og fordampning av den or-

ganiske fasen ga tittelforbindelsen som en olje.

^1H - og ^{13}C -NMR-spektra stemmer overens med den gitte struktur. Utbytte: 61%.

5 De følgende forbindelsene er også fremstilt (se tabell I)



10

15

20

25

30

35

163327

5

10

15




20

25

30

35

TABELL I

Forb. nr.	R ¹	R ⁴	R ³	R ⁶	A	B	Fremg. måte	Ut- bytte	Smp. °C
1	3-NO ₂	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	20	85-135
2	2-NO ₂	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	30	75 (HCl)
3	3-CN	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	19	70 (HCl)
4	2,3-di-Cl	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	36	olje
5	"	CH ₃ (CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	6	80 (HCl)
6	"	CH ₃ CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	10	90 (HCl)
7	"	CH ₃ CH ₃ OCH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	16	65-95 (HCl)
8	"	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	39	110-145 (HCl)
9	"	CH ₃ CH ₃			(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	53	63 (base)
10	"	CH ₃ CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	75	110 (HCl)
11	"	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	a ²	35	olje
12	"	CH ₃ CH ₃ OCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	b ²	53	olje
13	"	CH ₃ CH ₃ OCH ₂ CH ₂		(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	a ²	61	olje
14	"	CH ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	CH(CH ₃)CH ₂	b ²	8	olje

107

$^1\text{H-NMR}$ og $^{13}\text{C-NMR}$ er oppnådd for alle forbindelsene i tabell 1.

Biologiske forsøk

5 Den antihypertensive virkning til forbindelsene ble testet på bevisste, ubundne, spontant hypertensive rotter (SHR) av Okamoto-stammen. Dyrene var preparert på forhånd med implantering av inneliggende katetere i underlivsaorta via lårarterien. Gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (MABP) 10 og hjertehastighet ble kontinuerlig fulgt. Etter en 2 timers kontrollperiode ble den forbindelsen som skulle undersøkes administrert oralt ved intubering med 2 timers intervaller, suspendert i metocel-løsning (5 ml/kg kroppsvekt). De kumulerte dosene var 1,5 og 25 $\mu\text{mol/kg}$ kroppsvekt. Den antihypertensive responsen, dvs. BP-reduksjonen 15 for hver dose, ble uttrykt som en % av det opprinnelige kontrol-BP-nivået og avsatt mot dosen på en logaritmisk skala. Dosen som ga 20% BP-reduksjon ble så bestemt ved interpolering. Resultatene er vist i tabell 2.

20 Spesifisitet overfor relaksasjon av glatte muskler ble undersøkt som følger: Det isolerte portvenepreparatet fra Wistar-rotter ble montert i et organbad sammen med et gående 25 isolert papillært hjertemuskelpreparat av samme dyr. Den integrerte sammentrekningsaktiviteten til den glatte muskel i portvenen og toppkraftamplityden til det papillære, myokardiale preparatet ble nedtegnet. De respektive aktivitetene i løpet av en 30 minutters kontrollperiode, ble satt som 100%, og de påfølgende aktivitetene under påvirkning av det stoff som skulle undersøkes, ble uttrykt i 30 % derav. Stoffet ble administrert i 10 minutters intervaller, og evnen til vasodilatasjon ($-\log \text{ED}_{50}$ av portvenen) og den for myokardial senkning ($-\log \text{ED}_{50}$ for papillær muskel) ble bestemt ved interpolasjon fra konsentrasjonsvirknings-forholdene som bestemmes i hvert forsøk. En 35 "separasjons"-verdi ble bestemt for hver forbindelse ved å ta gjennomsnittet av forskjellene mellom $-\log \text{ED}_{50}$ -verdiene for henholdsvis vasodilatasjon og myokardial senkning,

163327

12

som ble oppnådd i forsøkene. Denne logaritmiske separasjonsverdi ble omdannet til tallformat og innført i tabell 2.

5 Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble sammenlignet med nifedipin [2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dikarboksylsyre-3,5-dimetylester].

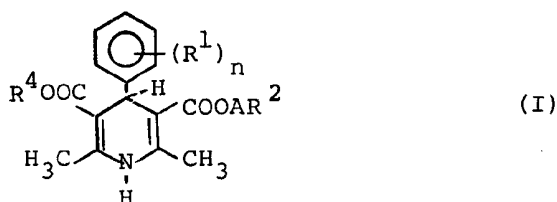
10

Tabell 2

15	Forbindelse nr. iflg. tabell I	SHR ED ₂₀ µmol/kg kroppsvekt	Forhold hjerte- "vasc."
	Nifedipin	5	15
	1	16	30
20	2	30	5
	3	50	18
	4	19	3
	5	20	19
25	6	25	16
	7	56	20
	8	6	4
	9	5	27
30	10	9	22
	11		3
	12	26	50
35	13	15	70
	14		

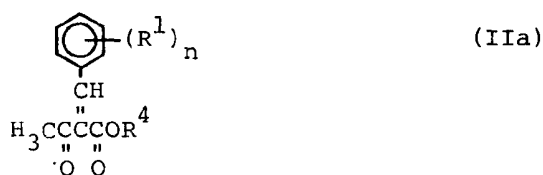
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formelen:

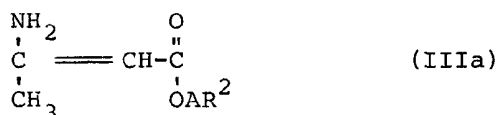


10 hvor R^1 betyr halogen, nitro eller cyano, n er 1 eller 2, A betyr C_2-C_5 alkylen, R^2 betyr $-S-B-N$ $\begin{matrix} R^3 \\ \diagup \\ R^6 \end{matrix}$, hvor B betyr C_{2-5} alkylen, R^3 og R^6 er like eller forskjellige, og representerer hver en rett eller forgrenet alkylgruppe med 1-5 karbonatomer eller benzyl, eller R^3 og R^6 utgjør sammen en morfolinogruppe, og R^4 betyr C_{1-5} alkyl som kan være substituert med C_{1-4} alkoksy, eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

20 a¹) en forbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^4 og n har de betydninger som er angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:

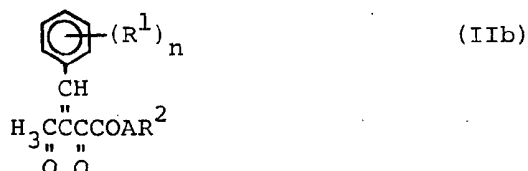


35 hvor A og R^2 har de betydninger som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formel I, eller

a²) en forbindelse med formelen:

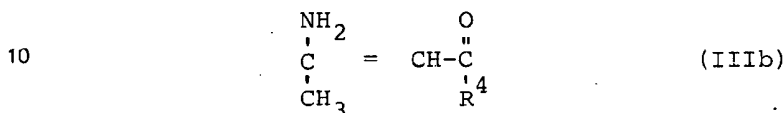
163327

14



5

hvor R^1 , R^2 , n og A har de betydninger som er angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:

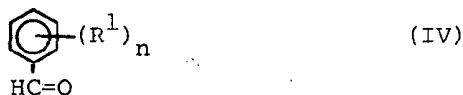


10

hvor R^4 har den betydning som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formelen I, eller

15

b¹) en forbindelse med formel:



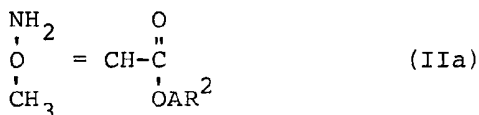
20

hvor R^1 og n har den betydning som er angitt ovenfor, omsettes med forbindelser med formlene:



25

og



30

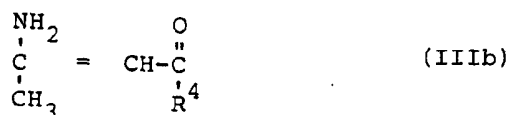
hvor R^2 , R^4 og A har de betydninger som er angitt ovenfor, for å danne en forbindelse med formel I, eller

b²) en forbindelse med formel IV ovenfor, hvor R^1 har den betydning som er angitt ovenfor, omsettes med forbindelser med formlene:

35



og



5 hvor R², R⁴ og A har de betydninger som er angitt ovenfor, for dannelse av en forbindelse med formel I,

og, om ønsket, omdanner forbindelsen oppnådd ved en av metodene a¹) - b²) til et fysiologisk godtagbart salt derav.

10

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)etyl]-5-metylester, eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

15

3. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)etyl]-5-(2-metyletyl)ester, eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

20

4. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)etyl]-5-etylester eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

25

5. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltioetyl)-5-(2-metoksyetyl)ester eller et tilsvarende fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

30

163327

16

- 5 6. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dietylaminioetyl)-etyl]-5-metyler eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.
- 10 7. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-morfolinoetyl)-etyl]-5-metyler eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.
- 15 8. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(N-isopropyl-N-benzylaminoetyl)-etyl]-5-metylsyre eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.
- 20 9. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(3-N,N-dimetylaminopropyl)-etyl]-5-metyler, eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.
- 25 10. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3[2-(2-N-isopropyl-N-benzyletyl)-etyl]-5-(2-metoksyetyl)ester eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.
- 30 11. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-morfolinoetyl)-etyl]-5-(2-metoksyetyl)ester, eller et fysiologisk godtagbart salt
- 35

derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

5 12. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetyl-aminoetyltio)etyl]-5-metylester eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangs-
10 forbindelser.

13. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(N,N-dimetylaminoetyltio)etyl]-
15 5-metylester eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

14. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2,6-dimetyl-4-(3-cyanofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboksytsyre-3-[2-(2-N,N-dimetylaminoetyltio)etyl]-
20 5-metylester eller et fysiologisk godtagbart salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.
25

30

35