

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164594 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1624/85

(51) Int.Cl.5

C 07 D 211/90

(22) Indleveringsdag: 10 apr 1985

(41) Alm. tilgængelig: 12 okt 1985

(44) Fremlagt: 20 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 apr 1984 US 59097 22 jan 1985 US 693426

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: Graham S. *Poindexter; US, Davis L. *Temple Jr.; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) 1,4-dihydro-pyridin-3,5-yl-dicarboxylsyrederivater, farmaceutiske præparater indeholdende disse derivater samt fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2030/83 (160984)

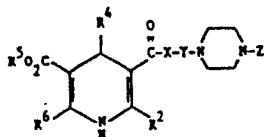
EP off.g.skrift nr. 88903

US pat. nr. 3905970

(57) Sammendrag:

1624-85

En række 1,4-dihydropyridin-3,5-yl-dicarboxylsyreamider og -estre med en arylpiperazinyalkylid med den almene formel

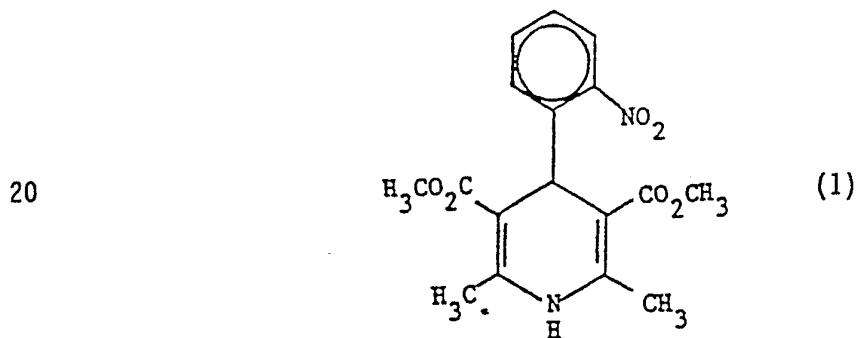


hvor R^4 er cycloalkyl, aryl eller hetaryl, almindeligvis med elektrofile substituentter, R^2 og R^6 er lavere alkyl, alkanol, alkoxyalkyl eller alkylaminoalkyl, R^5 er R^2 eller arylpiperazinyalkyl, X er O eller NH, Y er lavere alkyl, alkoxyalkyl, alkylaminoalkyl, og Z er phenyl, substitueret phenyl, pyridinyl, substitueret pyridinyl eller pyrimidinyl fremstilles ved hjælp af forskellige fremgangsmåder. Sådanne forbindelser er i besiddelse af calcium- og α -adrenergisk blokerende aktivitet ved in vitro testning og antihypertensive, antiiskæmiske og blodpladefunktionsinhiberende virkninger ved in vivo forsøg.

DK 164594 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,4-dihydro-pyridin-forbindelser med en 3-carboxylat- eller 3-carboxamidogruppe bundet til en arylpiperazinyllalkylendel. Sådanne forbindelser er i besiddelse af biologiske egenskaber. Opfindelsen angår endvidere disse
 5 forbindelser til brug som terapeutikum, farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne samt en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne.

I løbet af de sidste 10 år er der sket en væsentlig udvikling i teknikken vedrørende forbindelser af 4-aryl-1,4-dihydropyridintypen,
 10 hvilke forbindelser udviser calciumantagonistiske egenskaber og er værdifulde ved behandlingen af kardiovaskulære sygdomme. De calciumblokerende virkninger synes at formidle vasodilatation, hvilket gør sådanne forbindelser værdifulde ved behandlingen af angina pectoris og hypertension. Opbygningen af disse forbindelser kan eksemplificeres ved
 15 nifedipin (formel (1))



25 med det kemiske navn 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarboxymethoxy-1,4-dihydropyridin. Nifedipin og nogle beslægtede 4-aryl-1,4-dihydropyridiner er omhandlet i US patentskrift nr. 3.485.847 udstedt 23. december 1969. Der kendes talrige senere patenter omhandlende 1,4-
 30 dihydropyridiner, hvori andre substituentgrupper er blevet indført i forskellige ringstillinger i dihydropyridindelen via en lang række kemiske bindingsgrupper.

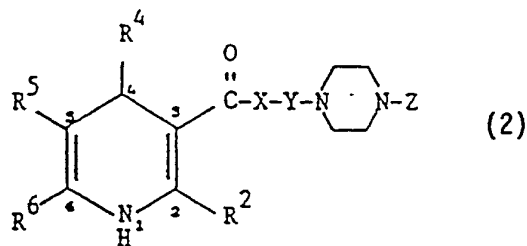
Ved den foreliggende opfindelse er tilvejebragt terapeutisk aktive forbindelser, som i samme molekylstruktur kombinerer α_1 -adrenergiske
 35 blokerende egenskaber med calciumblokerende virkning. Biologiske overvejelser danner grundlag for en formodning om, at en kombination af disse egenskaber vil tilvejebringe midler med en kraftig og effektiv virkning ved behandlingen af vasospastiske kredsløbssygdomme. Endvidere

besidder disse forbindelser en overraskende inhiberende aktivitet på blodpladefunktionen.

Denne inhiberende aktivitet omfatter modvirkning af blodpladeaggregation, modvirkning af blodpladefrigørelsesreaktion, ændring af de individuelle blodpladers deformeringssevne, hvorved de bliver mindre stive og lettere kan passere de forskellige kapillarkanaler, samt koagelretraktionsevne, dvs. evne til fjernelse af blodkoagulat. Kombinationen af vasodilatorisk aktivitet og inhiberende aktivitet på blodpladefunktionen bevirker, at forbindelserne ifølge opfindelsen er nyttige til behandling af patientgrupper med tilbøjelighed til iskæmiske angreb.

Forbindelserne ifølge den nærmest kendte teknik kan angives ved følgende strukturformel (2)

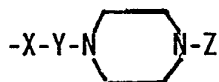
15



20

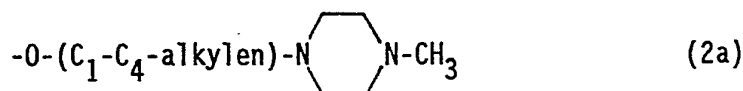
hvor R^2 , R^4 , R^5 og R^6 hver især kan betegne en række substituer, der fremgår af den omfattende litteratur vedrørende dihydropyridin, idet opmærksomheden dog specielt henledes på definitionen af substituentgruppen i 1,4-dihydropyridinringens 3-stilling. Den nærmest beslægtede kendte teknik er omhandlet i US patentskrifterne nr. 3.905.970 og 3.974.275. De i disse patentskrifter omhandlede forbindelser indeholder som 3-substituent

30



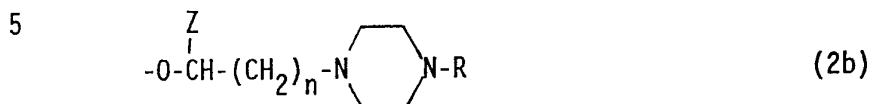
(vist ovenfor i formel (2)) følgende substituent (2a)

35



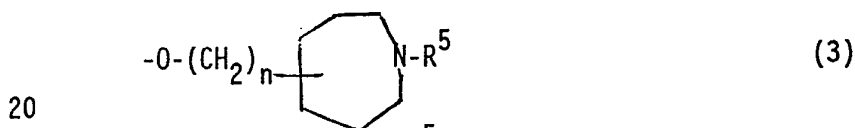
Den samme 3-substituent (2a) omhandles også i US patentskrift nr. 4.393.070.

Europæisk patentansøgning nr. 88.903 omhandler 1,4-dihydro-
pyridiner, hvori estergruppen i 3-carboxylatdelen har følgende opbyg-
ning (2b)



10 hvori n er 0 til 5, Z er aryl eller hetaryl, og R er lavere alkyl,
alkoxycarbonyl eller alkanoylamino. Det, der anføres som værende nyt for
disse antihypertensive midler, er baseret på Z, idet "introduktionen af
den aromatiske ring eller aromatiske heterocykliske ring i alfa-stillingen
af den cykliske aminoalkylesterdel i sidekæden bevirker forøget og
betydelig forlænget effektivitet".

15 Europæisk patentansøgning nr. 63.365 omhandler noget mindre beslægtede
1,4-dihydropyridiner med en 3-carboxylatestergruppe indeholdende en
piperidinring (3)

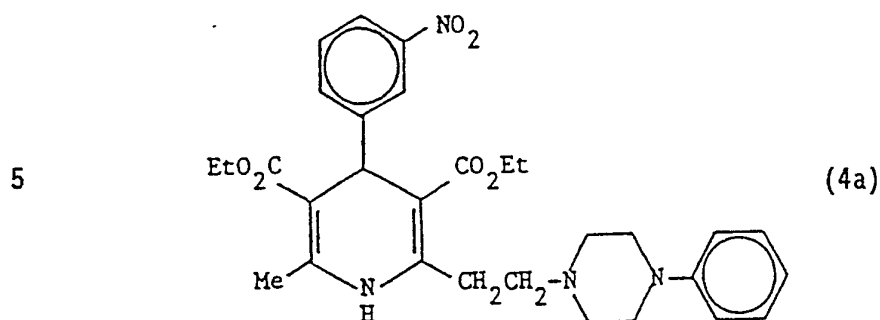


hvor n er 0 til 3, og R⁵ er arylalkyl eller acyl.

Desuden kendes 1,4-dihydropyridinforbindelser med et aryl-
piperazinsystem, der er bundet via en alkyl- eller alkoxyalkylkæde til
dihydropyridinringens 2-stilling. I Chem.Pharm.Bull., 29 (11), 3163-71
25 (1980) omtaler Aritomi, et al., forbindelser med gruppen (4) i ring-
stilling 2



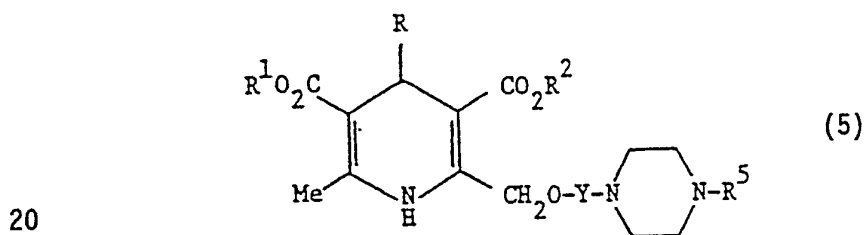
hvor n er 2, og R er alkyl, aryl eller arylalkyl. Som eksempel frem-
drages specielt forbindelsen (4a)



10

Europæisk patentansøgning nr. 60.674 omhandler antiiskæmiske og antihypertensive midler med opbygningen (5)

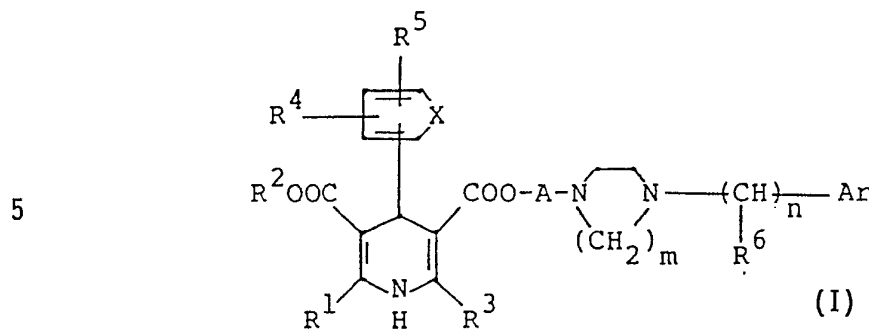
15



hvor Y er en ethylen- eller propylenkæde, og R^5 er C_{1-4} -alkyl, aryl, arylalkyl og lignende. Disse forbindelser kan opbygningsmæssigt set let skelnes fra forbindelserne ifølge opfindelsen i kraft af ringstillingen og substituenten. Således indeholder forbindelserne ifølge opfindelsen en α -blokerende aryl- eller hetarylpiperazindel, der ved hjælp af en alkyl-, alkoxyalkyl- eller alkylaminoalkylkæde er bundet til en carboxylat- eller carboxamidfunktion i ringens 3-stilling.

30 Fra dansk patentansøgning nr. 2030/83 kendes dihydropyridin-derivater med formlen

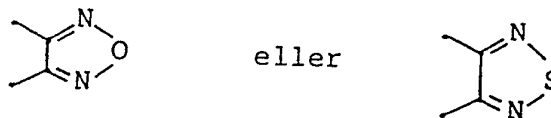
35



10

hvor R^1 , R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver er alkyl, cycloalkyl eller alkoxyalkyl, R^4 og R^5 er ens eller forskellige og betegner hver hydrogen, halogen, nitro, trifluormethyl, cycloalkyl, alkoxy, cyano, 15 alkoxy-carbonyl eller alkylthio, R^6 er hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl eller pyridyl, X er oxygen, svovl, vinylen, azometin eller en gruppe med formelen

20

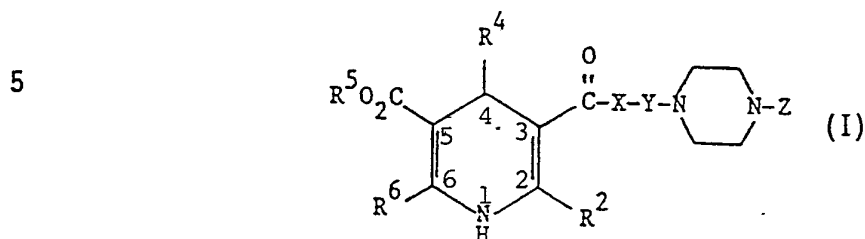


A er alkylen, Ar er aryl eller pyridyl, m er et helt tal fra 1-3, og n er et helt tal fra 0-2, samt syreadditionssalte deraf. Disse dihydropyridinderivater har vasodilatorisk virkning.

25 Ifølge den fremherskende teori vedrørende samtlige ovennævnte forbindelsers biologiske virkningsmåde beror forbindelsernes terapeutiske egnethed på den naturlige evne til at virke som calciumkanalblokeringsmidler. Forbindelserne ifølge opfindelsen adskiller sig fra forbindelser ifølge den kendte teknik, hvad angår den molekylære opbyg- 30 ning, men også med hensyn til den biologiske virkning. De omhandlede forbindelser er som tidligere anført i besiddelse af både calciumkanal- og alfa-adrenergiske blokerende egenskaber samt inhiberende aktivitet på blodpladefunktionen, hvorved anvendeligheden af disse forbindelser til behandling af hypertension og iskæmiske lidelser forøges. Den kendte 35 teknik indeholder ingen beskrivelse eller antydning af denne overraskende aktivitetskombination, som udvises af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

Den foreliggende opfindelse angår 1,4-dihydropyridin-3,5-yl-

dicarboxylsyrederivater med formel (I)



10 hvori

R^2 og R^6 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} -alkyl,

R^4 er nitro substitueret phenyl,

R^5 er R^2 ,

X er O,

15 Y er alkylen med 2-5 carbonatomer, og

Z er phenyl substitueret med lavere alkoxy,

bortset fra

2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-ethyl-methyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat og

20 2-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperaziny]-ethyl-methyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarboxylat, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er forbindelser med formel (I), hvori R^2 og R^6 er methyl, R^4 er 2- eller 3-nitrophenyl, R^5

25 er methyl, X er O, Y er en propylenkæde, og Z er o-methoxyphenyl.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan eksistere som optiske isomere, og både de racemiske blandinger af sådanne isomere samt de optiske isomere selv omfattes af opfindelsens ramme. De racemiske blandinger kan adskilles i de enkelte isomere ved hjælp af velkendte teknikker såsom

30 adskillelse af diastereomere salte dannet med optisk aktive syrer efterfulgt af omdannelse til de optisk aktive baser.

Opfindelsen omfatter som anført også farmaceutisk acceptable ikke-toksiske salte af sådanne baser. Disse salte omfatter salte af organiske og uorganiske syrer som f. eks. saltsyre, brombrintesyre, phosphorsyre, svovlsyre, methansulfonsyre, eddikesyre, vinsyre, mælkesyre, ravsyre,

35 citronsyre, maleinsyre, sorbinsyre, aconitsyre, salicylsyre, phthalsyre, emboninsyre, enanthsyre og lignende.

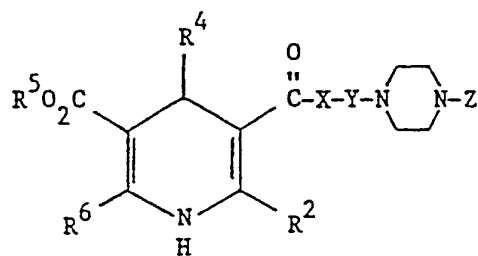
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 17

angivne. Ved omhandlede fremgangsmåde anvendes variationer af Hantzsch' syntetiske reaktion med passende udgangsforbindelser.

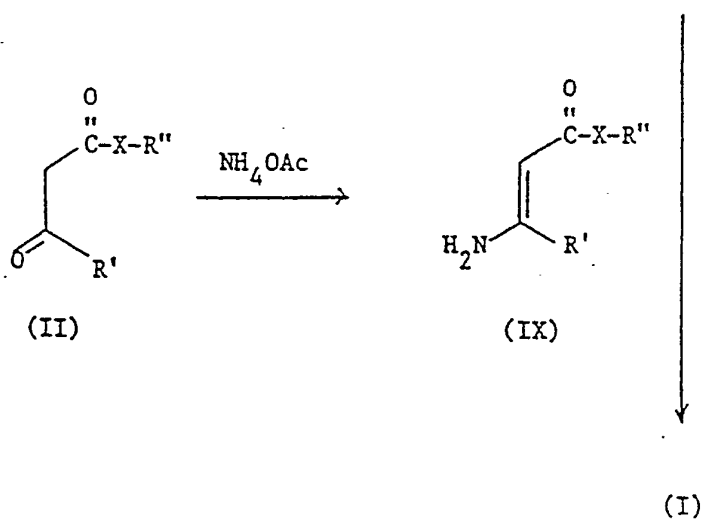
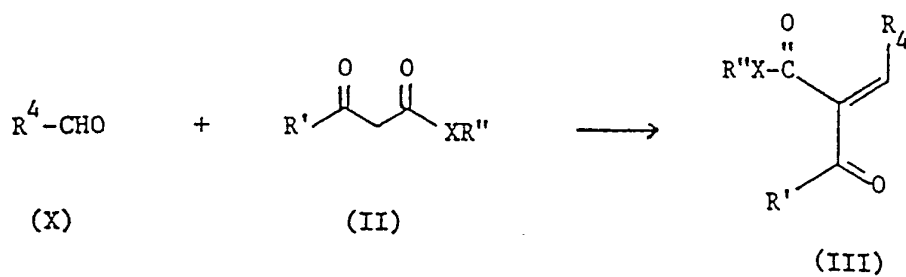
Ifølge opfindelsen udnyttes specielt en modificeret Hantzsch-proces i overensstemmelse med reaktionsskemaerne til fremstilling af forbindelserne med formel (I) nedenfor. Den almene fremgangsmåde og mange af de 5 nødvendige mellemprodukter er omhandlet i US patentskrift nr. 4.414.213.


Almen fremgangsmåde til fremstilling af

5



Alment skema

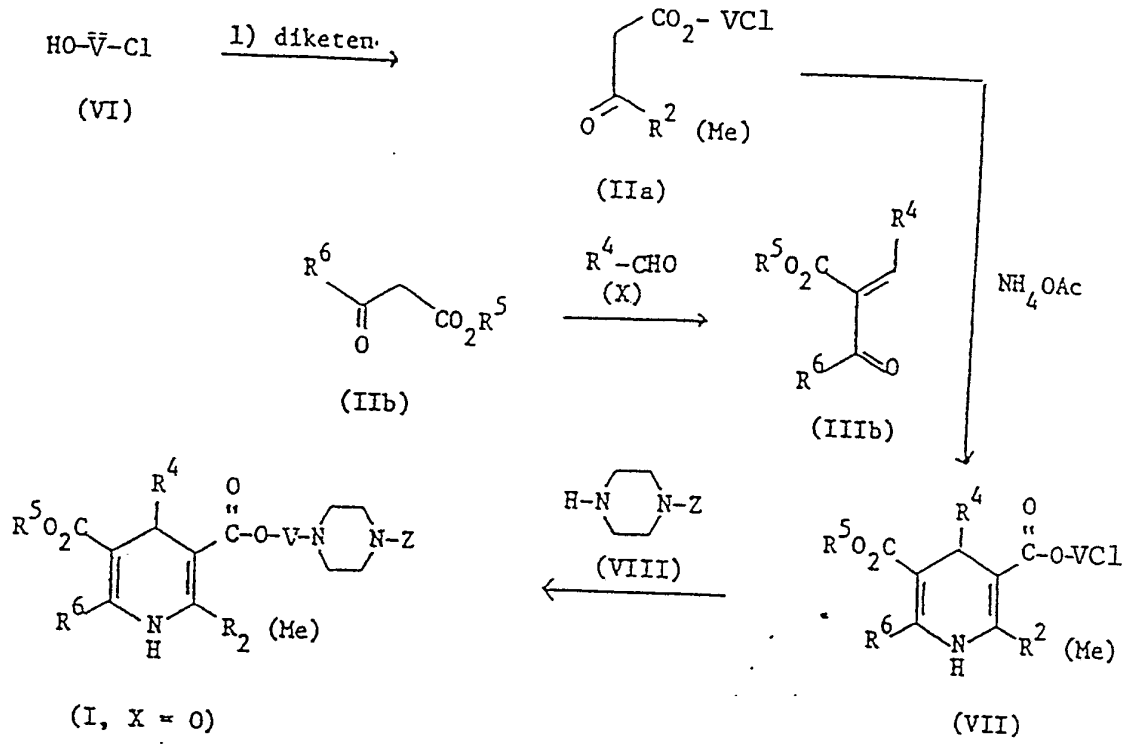


I det ovennævnte almene skema har R^4 og X den ovenfor angivne betydning. R' kan have den for R^2 eller R^6 angivne betydning, og R'' kan være enten R^5 eller $Y-N$  $N-Z$. Fremstilling af forbindelserne med formel (I) ved fremgangsmåden i ovenstående almene skema omfatter almindeligvis opvarmning af mellemprodukter af typerne (IX) og (III) eventuelt i nærværelse af inert organisk opløsningsmiddel. Passende opløsningsmidler omfatter benzen, toluen, tetrahydrofuran, dibutylether, butanol, hexanol, methanol, dimethoxyethan, ethylenglycol, ethanol, propanol, etc. Passende reaktionstemperaturer er fra ca. 60 til 150°C. Det er almindeligvis ikke nødvendigt at anvende katalysator eller kondenseringsmiddel. Mellemprodukterne i form af aminestre eller -amider (IX) dannes ved Hantzsch-reaktionsbetingelser (NH_4OAc /alkohol) ud fra mellemprodukter (II). Mellemprodukterne med formel (IV) (som defineres i det følgende) isoleres almindeligvis ikke, men omsættes umiddelbart med forbindelser med formel (III). Acylcinnamatmellemprodukterne med formel (III) fremstilles i almindelighed under anvendelse af kendte Knoevenagel-kondenseringsreaktionsbetingelser. Generelt kondenseres passende substituerede aldehyder og 1,3-dicarbonylforbindelser til dannelse af (III).

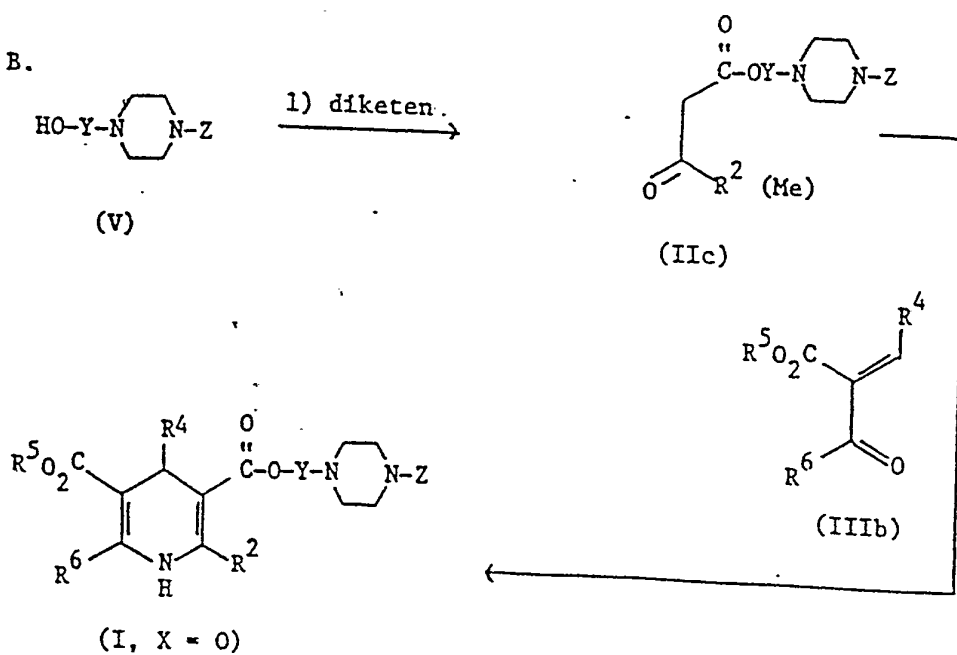
Foretrukne variationer af det almene skema vises i reaktionsskemaerne nedenfor.

Skema 1 (X = 0)

A.

hvori V = C₂₋₅-alkylen

B.



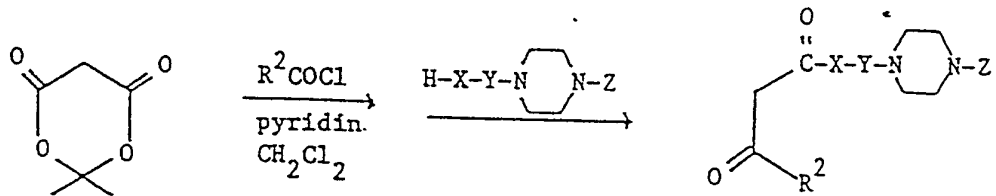
I skemaet ovenfor er R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y og Z som defineret i formel (I).

Ifølge skema 1 underkastes et 1,3-dicarbonylmellemprodukt (II), som er dannet ved behandling af enten en chloralkanol (VI) eller aryl-
5 piperazinylalkanol (V) med enten Meldrums syre (jvf. The Merck Index, 10. udgave, 5635, side 828 (1983)) som i skema 2 eller med diketenen, modificerede Hantzsch kondenseringsbetingelser (ammoniumacetat/ethanol) efterfulgt af omsætning med cinnamatmellemproduktet (IIIa) til dannelse
10 af enten et ønsket produkt med formel (I) som i skema 1B eller chloralkylesterforbindelsen (VII) som vist i skema 1A. Mellemproduktet (VII) omsættes med en simpel arylpiperazin (VIII), hvilket giver 3-carboxylatesterforbindelser med formel (I) som vist i skema 1A. Dihydropyridinprodukterne (I) opnået ved de i skema 1 skitserede fremgangsmåder isoleres i moderate udbytter efter kromatografering.

15 Yderligere mellemprodukter med formlen (II), som anvendes ved fremstilling af de omhandlede forbindelser, kan fremstilles ved følgende synteseskemaer eller ved modifikationer deraf, der er åbenbare for fagmanden.

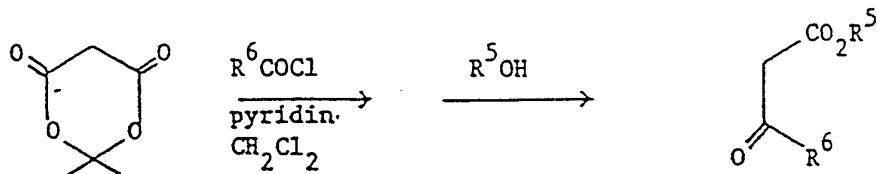
Skema 2 (R^2 og R^6 er alkyl)

A.



(Meldrums syre)

B.



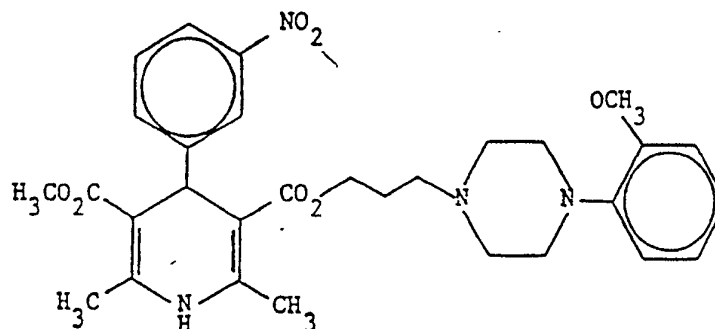
IIb

Med hensyn til flere detaljer vedrørende skema 2 se Y. Oikawa, et al., J.Org.Chem., 43, 2087 (1978).

De omhandlede forbindelser har vist sig at være i besiddelse af flere værdifulde farmakologiske egenskaber. Vurderingen af disse farmakologiske egenskaber udføres ved biologisk screening både in vitro og in vivo. In vitro screening omfattede calciumaktivitet i forskellige glatte muskelsystemer, såsom den dorsale aorta, den portale vene og trakea hos rotter, og α -bindingsaffiniteter bestemt i rottehjerter og -hjerner. De foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er generelt i besiddelse af blokerende virkning mod calciumindtrængen af ca. samme styrke som referenceforbindelsen nifedipin. α -bindingsaktiviteten var meget stærkere for de omhandlede forbindelser end for nifedipin, idet de fleste af forbindelserne ifølge opfindelsen er én til to gange kraftigere.

Dosisskiftstudier, som omfatter ganglion-blokerede, anæstetiserede rotters reaktion over for phenylephrin viste, at α -adrenoceptorblokering var det farmakologiske resultat af α -bindingen. Metodologien er beskrevet af Deitchman, et al., i J.Pharmacol.Methods, 3, 311-321 (1980).

Testning in vivo omfattede vasodilatatoriske resultater ved ganglion-blokerede, angiotensin-II-behandlede rotter og antihypertensiv screening ved enten spontant hypertensive rotter (SHR) eller DOCA-salt (deoxycorticosteronacetat) rotter. Den vasodilatatoriske virkning stemte generelt overens med den calciumblokerende virkning af forbindelserne af den omhandlede type. De antihypertensive screeningsdata viste, at god calcium- og α -adrenergisk-blokerende virkning tilsammen fremkaldte den kraftigste antihypertensive virkning. En foretrukken forbindelse BMY 20064



BMY 20064

administreredes oralt til både normotensive og spontant hyper-tensive rotter ved bevidsthed. Doser på 1 og 10 mg/kg fremkaldte maksimale reduktioner i det middelarterielle blodtryk på henholdsvis 25 og 53 mmHg i normotensive rotter og henholdsvis 34 og 100 mmHg i spontant

- 5 hypertensive rotter. Disse middelarterielle blodtryksreaktioner, som iagttoges i begge grupper, fremkom hurtigt (<10 minutter), og det signifikante middelarterielle blodtryk varede i >4 timer efter den høje dosis af BMY 20064.

- 10 BMY 20064 og nifedipin undersøgte endvidere i anæstetiserede beagelhunde til bestemmelse af de komparative akutte hæmodynamiske virkninger. De to forbindelser udviste samme styrke og hæmodynamiske profiler i denne særlige hæmodynamiske model.

- De særlige tests, som anvendtes til evaluering af de omhandlede forbindelser, udførtes i overensstemmelse med nedenstående procedurer, eventuelt i lettere modificeret form. Påvisning af, at de omhandlede forbindelser er i besiddelse af specifik blokerende virkning over for calciumionkanaler, foregik ved in vitro testning, der omfattede suspendering af glatte længdemuskelstrimler fra marsvineileum i bade indeholdende Tyrodes opløsning ved 37°C og luftet med 95% O₂/5% CO₂.
- 20 Vævene ækvilibreredes i 60 minutter før påbegyndelsen af alle forsøg. En enkelt reaktion over for carbachol opnås og anvendes i alle forsøg som et kontrolmaksimum. Mellem de på hinanden følgende doser rekvilibreres vævene og vaskes med Tyrodes opløsning hvert 15. minut. For at studere forbindelsernes virkning udsættes vævene for antagonist i 10
- 25 minutter før tilsætningen af carbachol. Ved alle forsøg testes kun én antagonist i en vilkårlig koncentration i ethvert væv. Resultaterne udtrykkes som molære koncentrationer af antagonist, der i 50% tilfælde udviser en muskelreaktion. Da calciumantagonisme almindeligvis hæmmer excitation-kontraktionskoblingen i vaskulære glatte muskler, vil midler
- 30 af denne type almindeligvis fremkalde vasodilatation. Testning af udvalgte forbindelser ifølge opfindelsen i den ganglion-blokerede, angiotensin-II-behandlede rottemodel (Deitchman, et al., J.Pharmacol. Methods, 3, 311-321 (1980)) viste vasodilatation med ledsagende sænkning af blodtrykket.

- 35 De udvalgte forbindelser ifølge opfindelsen blev endvidere undersøgt in vitro og in vivo ved laboratorietests udviklet til at forudsige et lægemiddels evne til at beskytte hjertevæv mod skade på grund af iskæmi. Disse tests udnytter den kendte forbindelse mellem progressiv

opbrugen af højenergiphosphat og påbegyndelse af letal celledskade ved iskæmisk myocardium. Resultaterne af disse screeningstests viser, at de udvalgte forbindelser er i besiddelse af kraftig antiiskæmisk virkning.

Endelig udviser de omhandlede forbindelser kraftig inhibering af
 5 ovennævnte forskellige aspekter af blodpladefunktionen. Disse ændringer er ikke beslægtede med forbindelsernes calciumblokerende virkning. Dette fremgår af tabel I, der viser de komparative virkninger af BMY 20064 og to referencer med blokerende virkning mod calciumindtrængen, nifedipin og verapamil (5-[(3,4-dimethoxyphenethyl)methylamino]-2-(3,4-dimethoxy-
 10 phenyl)-2-isopropylvaleronitril).

TABEL I

15 Komparative virkninger af midler med blokerende virkning mod calciumindtrængen på forskellige aspekter af blodpladefunktionen i pladerig plasma (kanin)

Aktivitet (EC ₅₀ i mg/ml)				
For	Kollagen-	Form-	Pladefrigivel	Koagel
20 bindelse	aggregering ¹⁾	ændring ²⁾	sesreaktion ³⁾	retraktion ⁴⁾
Nifedipin	176	>128	>128	>128
Verapamil	151	128	84	>128
BMY 20064	11	12	12	0,1

25

Note

1) og 2) Testmetode ifølge

- J. Physiol. (London), 162, 67-88 (1962)

- J. Lab.Clin.Med., 64, 548-559 (1964)

30 3) Testmetode ifølge

- Scand.J.Haematol., suppl. 8 (1969)

- J.Exp.Med., 128, 877-894 (1968)

4) Testmetode ifølge

- Bray, W.E.: Bray's Clinical Laboratory Method,

35 C.V. Mosby Co., St. Louis 1968, p. 211.

Som det fremgår, er der ringe lighed mellem virkningerne af BMY 20064 og referenceforbindelserne med hensyn til blodpladefunktion.

Den ovennævnte diskussion af biologiske aktiviteter kan sammenfattes til, at de omhandlede forbindelser er i besiddelse af kardiovaskulære egenskaber og inhiberende aktivitet på blodpladefunktionen, hvilket gør dem særligt egnede til anvendelse ved hypertension og
5 iskæmi. På grundlag af dyreforsøg kan en effektiv oral dosis forventes at være fra ca. 1 til 20 mg/kg, og en effektiv parenteral dosis kan forventes at være lavere, i området fra ca. 0,05 til 1 mg/kg legemsvægt.

Ved klinisk anvendelse skal doseringen og doseringssystemet dog i hvert tilfælde afpasses omhyggeligt under anvendelse af fagmandens viden
10 og under hensyntagen til patientens alder, vægt og tilstand, administrationsvejen og sygdomens art og alvorlighed. De omhandlede forbindelser vil almindeligvis blive administreret på samme måde som referencelægemidlet nifedipin, og den daglige orale dosis vil omfatte fra ca. 5 til ca. 50 mg, fortrinsvis 10 til 20 mg administreret 1 til 3 gange daglig.
15 I nogle tilfælde kan en tilstrækkelig terapeutisk effekt opnås ved lavere doser, mens der i andre tilfælde kræves højere doser.

Udtrykket systemisk administrering, som anvendes i det foreliggende, betegner orale, rektale og parenterale (d.v.s. intramuskulære, intravenøse og subkutane) veje. Det vil almindeligvis vise sig, at når
20 en forbindelse ifølge opfindelsen administreres oralt, hvilket foretrækkes, er en større mængde af den aktive bestanddel nødvendig for at fremkalde samme virkning som en mindre mængde indgivet parenteralt. I overensstemmelse med god klinisk praksis foretrækkes det at administrere forbindelserne ifølge opfindelsen i et koncentrationsniveau, som vil
25 fremkalde effektive antihypertensive og/eller antiiskæmiske virkninger uden at forårsage nogen skadelige eller uheldige bivirkninger.

Terapeutisk indgives de omhandlede forbindelser almindeligvis som et farmaceutisk præparat indeholdende en effektiv antihypertensiv og/eller antiiskæmisk mængde af en forbindelse med formel (I) eller et
30 farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt deraf og en farmaceutisk acceptabel bærer. Farmaceutiske præparater til udøvelse af en sådan behandling, vil indeholde en større eller mindre mængde, for eksempel fra 95 til 0,5%, af mindst én forbindelse ifølge opfindelsen i kombination med den farmaceutiske bærer, hvilken bærer omfatter én eller
35 flere faste, halvfaste eller flydende diluenter, fyldstoffer og formuleringshjælpemidler, der er ikke-toksiske, inerte og farmaceutisk acceptable. Sådanne farmaceutiske præparater er fortrinsvis på enhedsdosisform, d.v.s. fysisk adskilte enheder indeholdende en forudbestemt

mængde af lægemidlet, hvilken svarer til en del eller et multipel af den dosis, som er beregnet til at fremkalde den ønskede terapeutiske virkning. Dosisenhederne kan indeholde 1, 2, 3, 4 eller flere enkeltdoser eller alternativt 1/2, 1/3 eller 1/4 af en enkeltdosis. En enkeltdosis
5 indeholder fortrinsvis en mængde, som er tilstrækkelig til at fremkalde den ønskede terapeutiske virkning ved administrering af én eller flere dosisenheder i overensstemmelse med det forudbestemte doseringssystem, almindeligvis 1/1, 1/2, 1/3 eller 1/4 af den daglige dosis administreret 1, 2, 3 eller 4 gange daglig. Andre terapeutiske midler kan også være
10 til stede. Farmaceutiske præparater, der tilvejebringer fra ca. 1 til 50 mg aktiv bestanddel pr. enhedsdosis, foretrækkes og fremstilles konventionelt som tabletter, pastiller, kapsler, pulvere, vandige eller olieagtige suspensioner, sirupper, eliksirer og vandige opløsninger. Foretrukne orale præparater er i form af tabletter eller kapsler og kan
15 indeholde konventionelle excipienser såsom bindemidler (for eksempel sirup, akacie, gelatine, sorbitol, traganth eller polyvinylpyrrolidon), fyldstoffer (for eksempel lactose, sukker, majsstivelse, calciumphosphat, sorbitol eller glycin), smøremidler (for eksempel magnesiumstearat, talkum, polyethylenglycol eller kiselsyre-anhydrid), disintegreringsmidler (for eksempel stivelse) og befugtningsmidler (for
20 eksempel natriumlaurylsulfat). Opløsninger eller suspensioner af en forbindelse med formel (I) med konventionelle farmaceutiske vehikler anvendes til parenterale præparater såsom en vandig opløsning til intravenøs injektion eller en olieagtig suspension til intramuskulær
25 injektion. Sådanne præparater med den ønskede klarhed, stabilitet og egnethed til parenteral anvendelse opnås ved at opløse fra 0,1 til 10 vægtprocent af den aktive forbindelse i vand eller et vehikel bestående af en polyvalent alifatisk alkohol såsom glycerin, propylenglycol og polyethylenglycoler eller blandinger deraf. Polyethylenglycolerne
30 omfatter en blanding af ikke-flygtige, almindeligvis flydende polyethylenglycoler, der er opløselige i både vand og organiske væsker, og som har molekylvægte fra ca. 200 til 1500.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåden og forbindelserne ifølge opfindelsen. Alle angivne temperaturer er i °C, med mindre
35 andet er angivet.

De kernemagnetiske resonansspektraldata (NMR) henviser til kemiske skift (δ) udtrykt som dele pr. million (ppm) over for tetramethylsilan (TMS) som referencestandard. Det relative areal, som angives for de

forskellige skift i proton-NMR-spektraldata, svarer til antallet af hydrogenatomer af en særlig funktionel type i molekylet. Skiftenes art hvad angår multiplicitet er angivet som bred singlet (bs), singlet (s), multiplet (m), dublet (d), dobbelt dublet (dd) eller kvadret (q).

- 5 Anvendte forkortelser er DMSO- d_6 (deuterodimethylsulfoxid), $CDCl_3$ (deuteriochloroform) og andre konventionelle forkortelser. De infrarøde spektraldata (IR) omfatter kun absorptionsbølgetal (cm^{-1}) af værdi til identifikation af funktionelle grupper. IR-spektrene opnåedes under anvendelse af kaliumbromid (KBr) som fortynder. Elementæranalyserne
- 10 angives i vægtprocent.

Syntese af mellemprodukter

A. Mellemprodukter med formel (II)

15

Eksempel 1

2-chlorethylacetoacetat

- En opløsning af 75 g (0,403 mol) 5-(1-hydroxyethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,6-dion (jvf. Y. Oikawa, et al., J.Org. Chem.,
- 20 43, 2087-2088 (1978)) og 200 ml 2-chlorethanol opvarmedes ved 125°C i 5 timer. Efter afkøling af den mørke opløsning til stuetemperatur fjernedes overskydende 2-chlorethanol i vakuum, og den resulterende remanens destilleredes, hvilket gav 49,4 g (74%) produkt som en klar væske, kgp. 80 til 85°C/0,4 mm.

25

Eksempel 2

3-chlorpropylacetoacetat

- 3-chlorpropanol (47,3 g, 0,50 mol) og en katalytisk mængde triethylamin ved 65°C behandledes dråbevis med 42 g (0,50 mol) diketen.
- 30 Efter endt tilsætning omrørtes reaktionsblandingen ved 65°C i yderligere 1 time. Destillation af remanensen gav 72,9 g (82%) produkt som en klar væske, kgp. 78 til 85°C ved 150 mm.

- Yderligere mellemprodukter med formel (II) kan fremstilles af fag-
- 35 manden ved modificeringer af ovennævnte eksempler.

B. Mellemprodukter med formel (III)Eksempel 3Methyl-2-[(3-nitrophenyl)methylen]-3-oxobutanoat

5 En opløsning af 151 g (1,00 mol) 3-nitrobenzaldehyd, 116 g
(1,00 mol) methylacetoacetat, 10 ml iseddikesyre, 4 ml piperidin og
400 ml benzen tilbagesvales i 2 timer, i hvilken periode 21 ml vand
fjernes ved hjælp af en Dean-Stark-fælde. Den mørkegule opløsning
afkøles til omgivelsestemperatur, og størkning indtraf. Filtrering
10 efterfulgt af vask med ether gav 180 g produkt som et gult fast stof.
Yderligere 23 g produkt, som opnåedes fra filtratet, resulterede i et
udbytte på i alt 203 g (82%) produkt, smp. 145 til 146°C (litteratursmp.
158°C; jvf. Meyer, et al., *Arzneim.-Forsch/ Drug Research*, 31, 407
(1981)).

15

Eksempel 4Ethyl-2-[(3-nitrophenyl)methylen]-3-oxobutanoat

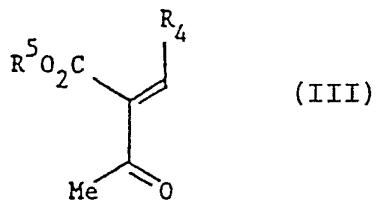
Denne forbindelse fremstilledes i et molforhold i overensstemmelse
med fremgangsmåden beskrevet ovenfor i eksempel 3 og ved at erstatte
20 methylester med acetoacetat. Omkrystallisation fra ethanol gav 182 g
(69%) produkt som et gult fast stof, smp. 103 til 106°C (litteratursmp.
110°C; jvf. Ruhemann, *J.Chem.Soc.*, 83, 717 (1903)).

Yderligere eksempler på mellemprodukter med formel (III), som
25 fremstilledes under anvendelse af den ovenfor angivne fremgangsmåde, er
anført i tabel II.

TABEL II

Yderligere mellemprodukter med formel (III)

5



10

Eks.	R ⁴	R ⁵	Kogepunkt (°C/0,1 mm)	Smeltepunkt (°C)
5	m-nitrophenyl	i-propyl	-	-
6	m-nitrophenyl	butyl	-	-
7	m-nitrophenyl	methoxy-ethyl	-	-
15 8	m-nitrophenyl	dimethyl-aminoethyl	-	-
32	o-nitrophenyl	methyl	-	-
33	m-nitrophenyl	methyl	-	145-146
34	m-nitrophenyl	n-propyl	-	-

20

C. Mellemprodukter med formel (V)Eksempel 424-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinpropanol

5 Syntesen af dette og af andre mellemprodukter med formel (V) er taget fra Wu, et al., J.Med.Chem., 12, 876 (1969). En blanding af 1-(2-methoxyphenyl)piperazin (10,0 g, 52,1 mmol), 3-chlorpropanol (4,25 g, 45,0 mmol), mikropulveriseret kaliumcarbonat (6,21 g, 45 mmol) og 75 ml acetonitril tilbagesvales i 23 timer. Efter afkøling til omgivelses-

10 temperatur tilsattes 200 ml vand, og den resulterende blanding ekstraheres med methylenchlorid. De forenede organiske portioner vaskedes med vand og saltvand og tørredes dernæst over magnesiumsulfat. Filtring og fjernelse af flygtige stoffer i vakuum gav 11,7 g urent alkohol-

15 produkt. Omkrystallisation fra acetonitril gav 9,4 g (72%) produkt som et hvidt fast stof, smp. 94 til 95°C.

D. Mellemprodukter med formel (VII)Eksempel 43

20 2-chlorethylmethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

 Ammoniumacetat (3,85 g, 50,0 mmol) sættes til en opløsning af det i eksempel 1 ovenfor fremstillede acetoacetat (8,25 g, 50,0 mmol) og 50 ml absolut ethanol og tilbagesvales dernæst under nitrogen i 1 time. Der-

25 efter tilsattes det i eksempel 3 ovenfor fremstillede cinnamat-mellemprodukt (12,5 g, 50,0 mmol), og den resulterende gule opløsning tilbagesvales i yderligere 12 timer. Efter afkøling til stuetemperatur fjernes opløsningsmidlet i vakuum, og remanensen omkrystalliseredes fra ethanol, hvilket gav et produkt som et gult fast stof, smp. 129 til

30 131°C (litteratursmp. 130°C; jvf. Iwanami, et al., Chem. Pharm.Bull., 27, 1426 (1979)).

Eksempel 44

35 3-chlorpropylmethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

 I overensstemmelse med den i eksempel 43 ovenfor beskrevne fremgangsmåde, men under anvendelse af de i eksempel 2 og 3 fremstillede mellemprodukter, fremstilledes under anvendelse af 50 mmolmængder det

ønskede mellemprodukt i et udbytte på 99%, hvilket gav produktet som et gult fast stof, smp. 125 til 130°C.

5 Syntese af 1,4-dihydro-3,5-yl-dicarboxylsyrederivater. Forbindelserne angivet i eksemplerne 46, 50, 61 og 78 er ifølge opfindelsen.

Eksempel 45

[2-(4-phenyl-1-piperaziny)ethyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

10 Under anvendelse af en metodologi svarende til den i eksempel 44 ovenfor beskrevne tilbagesvales en opløsning af dihydropyridin-mellemproduktet med formel (VII) og phenylpiperazin i acetonitril under anvendelse af kaliumcarbonat som syreacceptor. Efter dannelse af hydrochlorid og krystallisation fra acetonitril/isopropylether opnåedes pro-

15 duktet i et udbytte på 15% som et gult fast stof, smp. 201 til 204°C.

Analyse for $C_{28}H_{32}N_4O_6 \cdot HCl$:

Beregnet: C, 60,37; H, 5,97; N, 10,06.

Fundet: C, 60,48; H, 6,11; N, 10,30.

20 NMR (DMSO- d_6): 2,32 (3,s); 2,40 (3,s); 3,21 (6,m); 3,44 (4,m); 3,60 (3,s); 4,48 (2,m); 5,04 (1,s); 6,92 (3,m); 7,28 (2,m); 7,64 (2,m); 8,01 (2,m); 9,40 (1,bs); 11,65 (1,bs).

IR (KBr): 695, 755, 1100, 1120, 1215, 1350, 1480, 1525, 1670, 1700, 2430, 3280 cm^{-1} .

25 Eksempel 46

[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat,hydrat

30 En opløsning af det i eksempel 44 ovenfor fremstillede dihydropyridinmellemprodukt med formel (VII) (8,65 g, 20 mmol), 1-(2-methoxyphenyl)piperazin (4,1 g, 20 mmol), triethylamin (6 g) og en katalytisk mængde kaliumiodid i 50 ml acetonitril tilbagesvales i 48 timer. Efter fjernelse af de flygtige stoffer i vakuum tritureredes remanensen i acetonitril, hvilket gav 3.5 g (17%) produkt som et gult fast stof, smp. 70 til 75°C.

35 Analyse for $C_{30}H_{36}N_4O_7 \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C, 62,81; H, 6,50; N, 9,77.

Fundet: C, 62,50; H, 6,41; N, 9,43.

NMR (DMSO- d_6): 1,72 (2,m); 2,30 (6,s); 2,40 (6,m); 2,92 (4,m); 3,56

(3,s); 3,77 (3,s); 4,02 (2,m); 5,02 (1,s), 6,87 (4,m); 7,59 (2,m); 8,00 (2,m); 9,01 (1,bs).

IR (KBr): 750, 1100, 1120, 1215, 1240, 1350, 1500, 1530, 1685, 1700, 3400 cm^{-1} .

5

Eksempel 47

Methyl-1,4-dihydro-5-[[[2-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)]-ethyl]-amino]carbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridincarboxylat

Diketen (1,85 g, 22,0 mmol) sættes langsomt dråbevis til en 0°C opløsning af 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazin (4,7 g, 22 mmol; jvf. Mull, et al., J.Med.Pharm.Chem., 5, 944 (1962) vedrørende fremstilling) i 20 ml absolut ethanol. Efter endt tilsætning fik opløsningen lov til at antage stuetemperatur og omrørtes i 30 minutter. Koncentrering i vakuum gav 5,5 g af det urene acetosyreamidmellemprodukt som en klar olie, som anvendtes uden yderligere rensning.

Knovenagel-kondensation opnåedes ved tilbagesvaling af opløsningen af 3-nitrobenzaldehyd (2,25 g, 15 mmol), acetosyreamidmellemproduktet, 5 dråber iseddikesyre og 3 dråber piperidin i 25 ml benzen i adskillige timer. Efter oparbejdning og flashkromatografi (5% methanol/chloroform) opnåedes 4,35 g (44%) produkt som en gul olie.

En portion af den gule olie (3,5 g, 7,7 mmol), methyl-3-aminocrotonat (3,9 g, 7,8 mmol) og 40 ml 2-propanol tilbagesvales natten over (18 timer). Koncentrering i vakuum gav 3,5 g af en gul gummi. Flashkromatografi (2% methanol/chloroform, 3% methanol/chloroform og dernæst 4% methanol/chloroform) gav 0,73 g (17%) produkt som et gult skum, smp. 83 til 88°C.

Analyse for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,2\text{CHCl}_3$:

Beregnet: C, 61,15; H, 6,19; N, 12,21.

Fundet: C, 61,08; H, 6,18; N, 11,93.

NMR (CDCl_3): 2,30 (6,s); 2,54 (6,m); 3,01 (4,m); 3,32 (2,m); 3,63 (3,s); 3,85 (3,s); 4,96 (1,s); 6,16 (1,bs); 6,26 (1,bs); 6,92 (4,m); 7,38 (1,m); 7,68 (1,m); 8,05 (2,m).

IR (KBr): 750, 1110, 1240, 1350, 1500, 1530, 1625, 1660 cm^{-1} .

35

Eksempel 48

Methyl-1,4-dihydro-5-[[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]pro-pyl]-amino]carbonyl]-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridincarboxylat

Denne forbindelse fremstilledes i overensstemmelse med eksempel 48, men under anvendelse af en aminopropylpiperazin beskrevet af Wu, et al., i J.Med.Chem., 12, 876 (1969) som udgangsforbindelse. Det ønskede produkt isoleredes som et gult skum, smp. 70 til 80°C.

Analyse for $C_{30}H_{37}N_5O_6 \cdot 0,4CHCl_3$:

Beregnet: C, 59,72; H, 6,17; N, 11,45.

10 Fundet: C, 59,54; H, 6,17; N, 11,38.

NMR ($CDCl_3$): 1,65 (2,m); 2,17 (3,s); 2,31 (3,s); 2,52 (6,m); 3,00 (4,m); 3,38 (2,m); 3,53 (3,s); 3,85 (3,s); 4,99 (1,s); 5,90 (1,bs); 6,89 (5,m); 7,52 (2,m); 8,03 (2,m).

IR (KBr): 750, 1115, 1230, 1240, 1350, 1500, 1530, 1625, 1680 cm^{-1} .

15

Eksempel 49

bis-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, dihydrochlorid

Til en smelte af det i eksempel 42 ovenfor fremstillede piperazin-20 mellemprodukt med formel (V) (5,00 g, 20,0 mmol) i et 105°C oliebad sattes langsomt diketen (1,68 g, 20,0 mmol). Efter endt tilsætning tilsattes 50 ml absolut ethanol, ammoniumacetat (1,20 g, 16 mmol) og 3-nitrobenzaldehyd (1,58 g, 10,4 mmol), og den resulterende opløsning tilbagesvales i 17 timer. Efter afkøling til stuetemperatur koncen-25 treredes reaktionsblandingen i vakuum, hvilket gav 8,5 g af en mørkegul olie. Olien toges op i methylenchlorid og vaskedes med 2 portioner 10% vandig HCl (vol/vol), og det organiske lag koncentreredes til dannelse af et gult fast stof. Omkrystallisation fra ethanol/ethyl-ether gav 2,95 g (35%) produkt som et gult fast stof, smp. 155 til 175°C (dek.).

30 Analyse for $C_{43}H_{54}N_6O_8 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:

Beregnet: C, 59,72; H, 6,64; N, 9,72; H_2O , 1,04.

Fundet: C, 59,67; H, 6,90; N, 9,54; H_2O , 1,04.

NMR ($DMSO-d_6$): 2,18 (4,m); 2,38 (6,s); 3,18 (12,m); 3,44 (8,m); 3,79 (6,s); 4,08 (4,m); 5,00 (1,s); 6,93 (8,m); 7,70 (2,m); 8,02 (2,m); 35 9,46 (1,bs).

IR (KBr): 750, 1120, 1215, 1250, 1350, 1515, 1550, 1665, 1710, 2640, 3400 cm^{-1} .

Eksempel 50

4-[4-[(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]butyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, dihydrochlorid

Diketen (4,6 g, 0,055 mol) sættes dråbevis til 4-(2-methoxyphenyl)-
5 1-piperazinbutanol (13,2 g, 0,05 mol) (GB patentskrift nr. 803.403, ved
100°C. Smelten opvarmedes i 20 minutter ved 100°C. Smelten opløstes i
200 ml ethanol, og ammoniumacetat (3,5 g, 0,05 mol) tilsættes. Opløs-
ningen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Methyl-m-nitro-2-
acetylcinnamat (8,4 g, 0,05 mol) tilsættes, og tilbagesvalingen fort-
10 sættes i 17 timer. Opløsningen koncentreredes i vakuum. Remanensen
rensedes ved hjælp af flashkromatografi (2% MeOH i CHCl₃ på silicagel).
Produktet omdannedes til hydrochloridet med ethanolisk HCl, hvilket gav
1,55 g (4,7%) produkt, smp. 110 til 130°C.

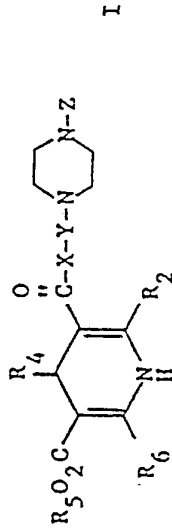
Analyse for C₃₁H₃₈N₄O₇·2HCl:

15 Beregnet: C, 57,14; H, 6,19; N, 8,60.

Fundet: C, 57,35; H, 6,39; N, 8,51.

Yderligere eksempler er angivet i tabel III. Disse produkter er
syntetiseret under anvendelse af de i eksemplerne 45 til 51 ovenfor
20 beskrevne fremgangsmåder.

Yderligere produkter med formel (I)



Eks. nr.	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	Z
52	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-pyrimidinyl
53	Me	3-NO ₂ Ph	R ₃ a)	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-pyrimidinyl
54	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-(3-CN-pyridyl)
55	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	3-CF ₃ Ph
56	Me	3-NO ₂ Ph	Et	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
57	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-[CH ₂] ₃ NH[CH ₂] ₃ -	2-MeOPh
58	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	2-MeOPh
59	Me	3-NO ₂ Ph	R ₃ a)	Me	O	-[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ -	2-MeOPh
60	Me	3-NO ₂ Ph	MeOCH ₂ CH ₂ -	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh
61	Me	2-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh

Tabel III (fortsat)

Eks. nr.	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	Z
62	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	3-CIPh
63	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	4-FPh
64	Me	3-NO ₂ Ph	R ₃ a)	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	4-FPh
65	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-CF ₃ Ph
66	Me	3-NO ₂ Ph	Me	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MePh
67	Me	3-NO ₂ Ph	R ₃ a)	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MePh
68	Me	3-NO ₂ Ph	Me ₂ NCH ₂ CH ₂	Me	O	-(CH ₂) ₃ -	2-MeOPh

a) $R_3 = Y-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-Z$, d.v.s. at forbindelser, hvori $R_5 = R_3$, betegner de symmetriske 3,5-dicarboxylat-dihydropyridinprodukter.

De fysiske egenskaber for de i tabel III eksemplificerede produkter er, hvor de var tilgængelige, angivet i tabel IV, som følger.

TABEL IV

Fysiske egenskaber for produkter med formel (I)

Eks.	Navn	Smp. (°C)	Analyse	
			Beregnet	Fundet
52	[3-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperazinyl]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochloridacetontriisolvat	97-110	C: 57,56 H: 5,93 N: 15,90	57,28 6,00 15,95
53	bis-[3-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperazinyl]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochlorid	92-105	C: 58,22 H: 6,21 N: 18,35	57,93 6,32 18,43
54	[3-[4-(3-cyano-2-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochlorid	230-232	C: 58,34 H: 5,57 N: 14,06	58,36 5,66 14,08
55	[3-[4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl]propyl]-methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochlorid	215-217	C: 56,38 H: 5,36 N: 8,77	55,99 5,53 8,88
56	Ethyl-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochloridhydrat	Ubestemt	C: 60,09 H: 6,43 N: 9,04	59,94 6,42 9,21

Tabel IV (fortsat)

Eks.	Navn	Smp. (°C)	Analyse	
			Beregnet	Fundet
57	[3-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]amino]-propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, dihydrochloridhydrat	Ubestemt	C: 55,95 H: 6,87 N: 9,89	55,90 6,79 9,74
58	[2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]ethoxy]ethyl]-methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, hydrochloridhydrat	103-113	C: 58,00 H: 6,31 N: 8,73	57,65 6,21 8,55
59	bis-[2-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]ethoxy]ethyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, tetrahydrochloridmonohydrat	178-180	C: 53,68 H: 6,41 N: 8,35	53,42 6,70 8,13
60	(2-methoxyethyl)-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, monohydrat	212-216	C: 59,58 H: 6,41 N: 8,68	59,58 6,48 8,87
61	[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, monohydrochloridhemihydrat	120-130	C: 59,06 H: 6,28 N: 9,18	59,19 6,21 9,12
62	[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, monohydrochlorid	97-102	C: 57,52 H: 5,66 N: 9,25	57,90 5,71 9,42

Tabel IV (fortsat)

Eks.	Navn	Smp. (°C)	Analyse		
			Beregnet	Fundet	
63	[3-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperaziny]propyl]methyl-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat	126-128	C:	60,03	62,92
			H:	6,02	6,09
			N:	10,14	9,88
64	bis-[3-[4-(4-fluorphenyl)piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat	175-176	C:	64,89	64,81
			H:	6,38	6,47
			N:	11,07	11,05
65	Methyl-[3-[4-(2-trifluormethylphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat	151-153	C:	59,80	59,90
			H:	5,52	5,62
			N:	9,30	9,05
66	Methyl-[3-[4-(2-methylphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat	120-124	C:	65,68	65,75
			H:	6,61	6,74
			N:	10,21	9,85
67	bis-[3-[4-(2-methylphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat	136-138	C:	68,78	68,61
			H:	7,25	7,42
			N:	11,19	11,30
68	[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, trihydrochlorid	212-213	C:	54,21	54,38
			H:	6,34	6,46
			N:	9,58	9,96

Eksempel 77

[2-[[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]thio]ethyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

Diketen (8,4 g, 100 mmol) sættes dråbevis til 2,2-thiodiethanol
 5 (12,2 g, 100 mmol) ved 80°C og under tilstedeværelse af en katalytisk
 mængde triethylamin. Blandingen opvarmedes i 15 minutter ved 80°C.
 Blandingen opløstes i 200 ml ethanol, og ammoniumacetat (7,7 g, 100
 mmol) tilsattes. Opløsningen opvarmedes derefter ved tilbagesvaling i 1
 time. Methyl-2-[(3-nitrophenyl)methylen]-3-oxobutanoat (eksempel 3, 24,9
 10 g, 100 mmol) tilsattes, og tilbagesvalingen fortsattes i 18 timer.
 Opløsningen koncentreredes i vakuum, og remanensen gav efter rensning
 ved hjælp af flashkromatografi (2% MeOH i methylenchlorid på silicagel)
 5 g (21,8%) af et syntetisk mellemprodukt, hvis struktur er en modifi-
 cering af forbindelse (VII) (Cl erstattet med OH).

15 En opløsning af dette alkylenthioalkanolmellemprodukt (4,0 g,
 9,2 mmol) og thionylchlorid (1,1 g, 9,2 mmol) i 100 ml chloroform opvar-
 medes ved tilbagesvaling i ca. 1 1/4 time. Opløsningen koncentreredes i
 vakuum. Remanensen opløstes i 300 ml acetonitril og forenedes med o-
 methoxyphenylpiperazin (3,5 g, 18 mmol), mikropulveriseret kalium-
 20 carbonat (2,5 g, 18 mmol) og en natriumiodidkrystal. Blandingen opvar-
 medes ved tilbagesvaling i 4 dage og koncentreredes i vakuum. Remanensen
 rensedes ved hjælp af flashkromatografi (0,5% methanol og 1:4 ethyl-
 acetat/metylenchlorid på silicagel), hvilket gav 2,2 g (39,3%) produkt,
 smp. 52 til 63°C.

25 Analyse for $C_{31}H_{38}N_4O_7S$:
 Beregnet: C, 60,98; H, 6,27; N, 9,17.
 Fundet: C, 60,61; H, 6,24; N, 9,46.

Eksempel 78

30 [5-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]pentyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-
 dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat, dichlormethansolvat

Diketen (3,0 g, 36 mmol) sættes langsomt til en smelte af 1-(5-
 hydroxypentyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazin (10,0 g, 36 mmol, frem-
 stillet i overensstemmelse med GB patentskrift nr. 803.403) ved 85°C.
 35 Efter endt tilsætning tilsattes 100 ml absolut ethanol og ammoniumacetat
 (2,8 g, 36 mmol). Efter tilbagesvaling i 2 timer tilsattes methyl-2-[(3-
 nitrophenyl)methylen]-3-oxobutanoat (9,0 g, 36 mmol, fremstillet i
 eksempel 3), og tilbagesvalingen fortsattes i 17 timer. Opløsningen

koncentreres i vakuum. Residualen renses ved hjælp af flashkromatografi (1,5% methanol og methylenchlorid), hvilket gav 5,2 g (23,7%) produkt, sm. 52 til 62°C.

Analyse for $C_{32}H_{40}N_4O_7 \cdot 0,2CH_2Cl_2$:

5 Beregnet: C, 63,44; H, 6,68; N, 9,19.

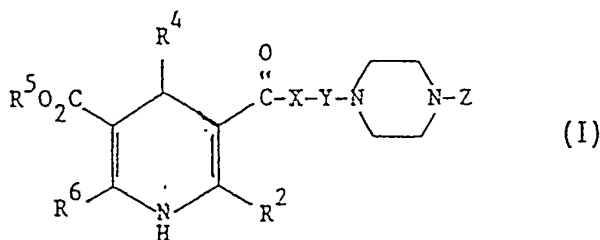
Fundet: C, 63,59; H, 6,73; N, 9,32.

PATENTKRAV

1. 1,4-dihydropyridin-3,5-yl-dicarboxylsyrederivat, **KENDETEGNET** ved, at den har den almene formel (I)

5

10



15 hvori

R^2 og R^6 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} -alkyl,

R^4 er nitro-'substitueret phenyl,

R^5 er R^2 ,

X er 0,

20 Y er alkylen med 2-5 carbonatomer, og

Z er phenyl substitueret med lavere alkoxy,

bortset fra

2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl-methyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat og

25 2-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl-methyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarboxylat, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

30 2. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er [3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat.

3. Forbindelse ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at den er [3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat.

35 4. Farmaceutisk præparat, **KENDETEGNET** ved, at det indeholder fra ca. 5 til ca. 50 mg af en forbindelse ifølge krav 1 i kombination med en farmaceutisk acceptabel ikke-toksisk inert bærer.

5. 1,4-dihydropyridin-3,5-yl-dicarboxylsyrederivat til brug som terapeutikum til samtidig behandling af hypertension, iskæmi-forstyr-

relse og inhibering af visse blodpladefunktioner, **KENDETEGNET** ved, at det er en forbindelse ifølge krav 1.

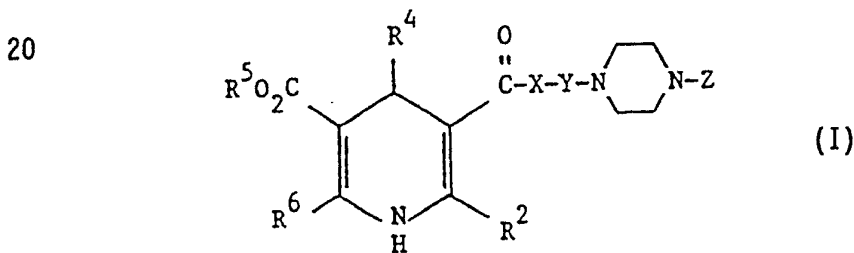
6. Farmaceutisk præparat på enhedsdosisform egnet til oral administrering til et pattedyr, **KENDETEGNET** ved, at det indeholder en dosis af en forbindelse ifølge krav 1 i en mængde på fra ca. 1 til ca. 20 mg/kg af pattedyrets legemsvægt.

7. Farmaceutisk præparat på enhedsdosisform egnet til parenteral administrering til et pattedyr, **KENDETEGNET** ved, at det indeholder en dosis af en forbindelse ifølge krav 1 i en mængde på fra ca. 0,05 til ca. 1 mg/kg af pattedyrets legemsvægt.

8. Farmaceutisk præparat på enhedsdosisform egnet til oral administrering til et pattedyr, **KENDETEGNET** ved, at det indeholder en dosis af en forbindelse ifølge krav 1 i en mængde på fra ca. 5 til ca. 50 mg.

9. Præparat ifølge krav 8, **KENDETEGNET** ved, at det indeholder en dosis i området fra ca. 10 til ca. 20 mg.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1



25

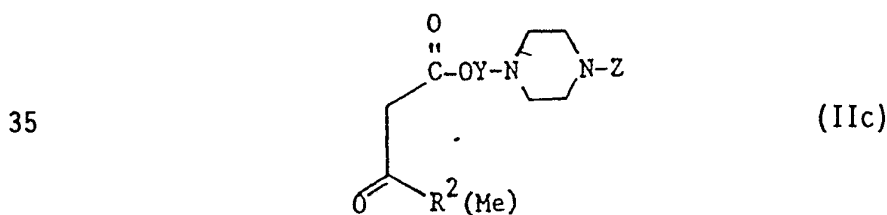
hvor

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y og Z har samme betydning som i krav 1,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, **KENDETEGNET** ved,

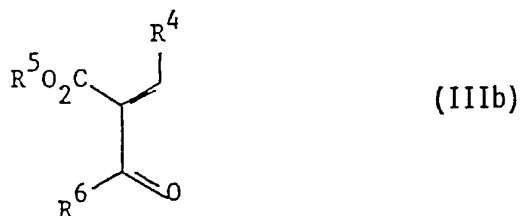
30 at-

A) en piperazinyalkanoylacetatforbindelse med formel (IIc)



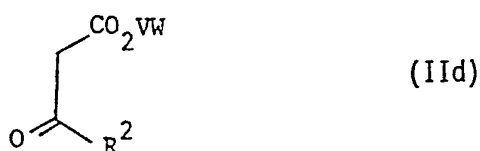
behandles med en 3-oxoalkanoatforbindelse med formel (IIIb)

5



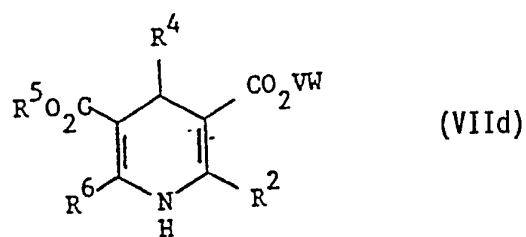
10 under modificerede Hantzsch-kondenseringsbetingelser (ammoniumacetat/ethanol) til dannelse af en forbindelse med formel (I), eller,
B)1) et halogenalkylalkanoylacetat med formel (II)

15



20 hvori V er en C₂₋₅-alkylenkæde, og W er halogen, fortrinsvis chlor, omsættes med en 3-oxoalkanoatforbindelse med formel (IIIb) under modificerede Hantzsch-kondenseringsbetingelser (ammoniumacetat/ethanol) til dannelse af mellemproduktet med formel (VI)

25



30

hvorefter

2) mellemproduktet (VI) omsættes med piperazinmellemproduktet (VII)

35



til dannelse af et produkt med formel (I), hvorefter en opnået forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syre-additionssalt deraf.

5

10

15