



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60705

C (45) Patentti myönnetty 10 03 1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 211/90

SUOMI—FINLAND
(FI)

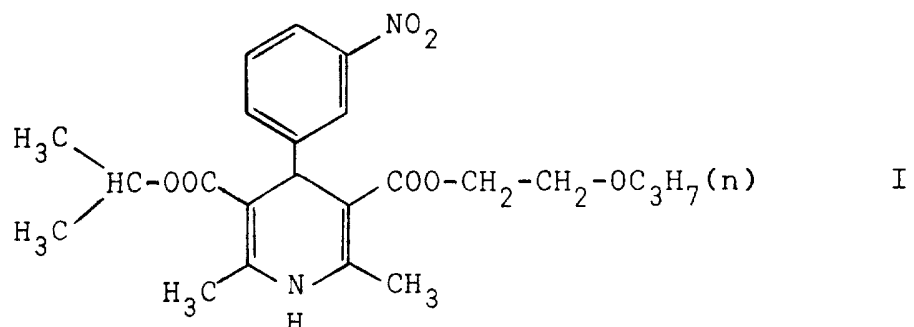
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus — Patentansökning	773208
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	27.10.77
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	27.10.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	01.05.78
(44) Nähtävöksiäminen ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.11.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.10.76

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2650013.0

- (71) Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Egbert Wehinger, Velbert, Friedrich Bossert, Wuppertal-Elberfeld, Horst Meyer, Wuppertal-Elberfeld, Arend Heise, Wuppertal-Elberfeld, Stanislav Kazda, Wuppertal-Elberfeld, Kurt Stoepel, Wuppertal-Elberfeld, Wulf Vater, Leverkusen, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini-dikarboksylihappo-isopropyyli-(2-propoksi-etyyli)-esterin valmistamiseksi, jota käytetään perifeerisenä vasodilataattorina - Förfarande för framställning av 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-3,5-pyridindikarboxylsyraisopropyl-(2-propoxi-etyl)-ester, som användes som perifer vasodilatator

Keksinnön kohteena on menetelmä uuden 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini-dikarboksylihappo-isopropyyli-(2-propoksietyyli)-esterin valmistamiseksi, jota käytetään perifeerisenä vasodilataattorina (perifeerisesti vaikuttavana verisuonia laajentavana lääkeaineena), ja jolla on kaava I



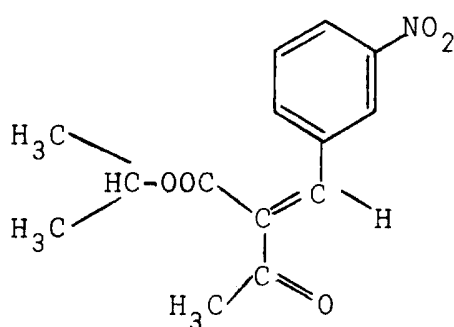
On tunnettua, että 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-fenyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappodietyyliesteriä saadaan, kun bentsylideeniasetetikkahappodietyyliesterin annetaan reagoida β -aminokrotonihappodietyyliesterin tai asetetikkahappodietyyliesterin ja ammoniakin kanssa (E. Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)). Edelleen on tunnettua, että määrättyillä 1,4-dihydropyridiineillä on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia (F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

Edelleen DE-hakemusjulkaisusta 2 117 571 ja 2 117 573 on tunnettua, että vastaavanlaisia dihydropyridiinejä voidaan käyttää sepelvaltimotautien hoidossa.

DE-kuulutusjulkaisusta 1 670 827 on tunnettu nifedipiiniyhdiste, jolla on erinomainen vaikutus sepelvaltimotauteja hoidettaessa. Vertailu keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen ja nifedipiinin välillä osoittaa, että keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste yllättäen vaikuttaa perifeeriseen verisuonistoon lisäämällä spesifisesti sen kautta kulkevan veren määrää vaikuttamatta samalla verenpaineeseen epäsuotuisalla tavalla. Keksinnön mukaisen yhdisteen voimakas ja kauan kestävä perifeerinen verisuonia laajentava vaikutus ei ollut tunnetun tekniikan mukaan kuitenkaan odotettavissa.

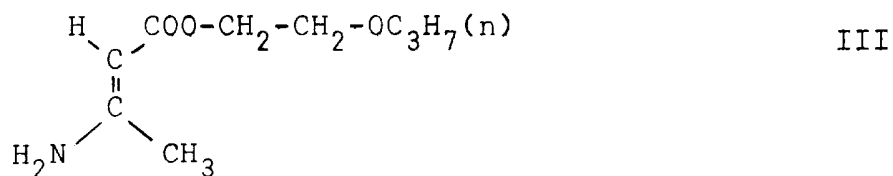
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

A) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappoisopropyyliesterin (kaava II),



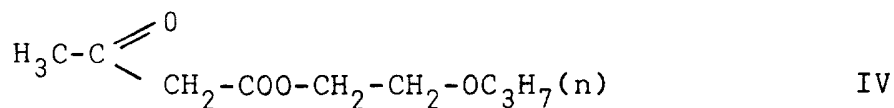
II

reagoida β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa, (kaava III),



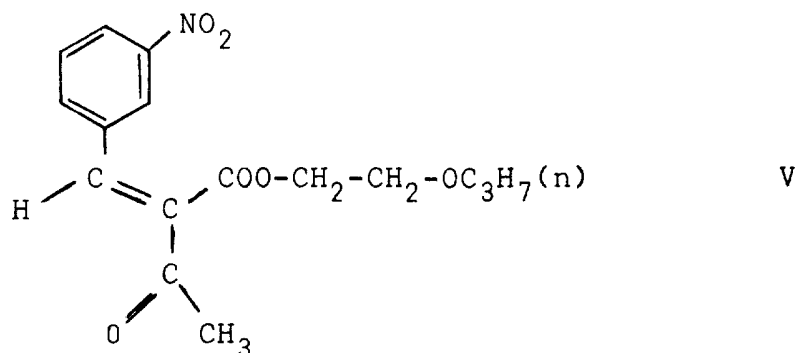
sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

B) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappoisopropyyli-esterin (kaava II) reagoida asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa, (kaava IV),

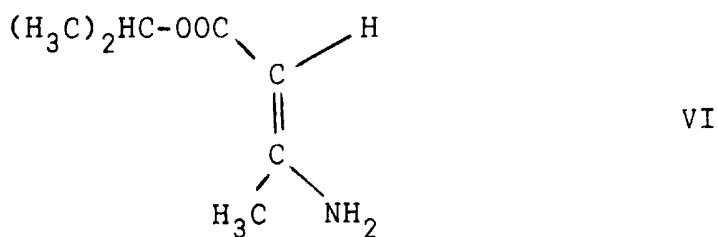


ja ammoniakin kanssa sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

C) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava V),

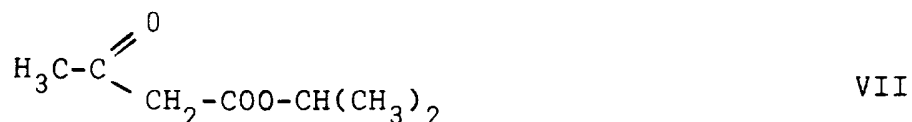


reagoida β -aminokrotonihappoisopropyyliesterin kanssa (kaava VI)



sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

D) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava V) reagoita asetetikkahappoisopropyyliesterin kanssa (kaava VIII),



ja ammoniakin kanssa sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

E) annetaan β -aminokrotonihappoisopropyyliesterin (kaava VI) reagoita 3-nitrobentsaldehydin kanssa (kaava VIII),

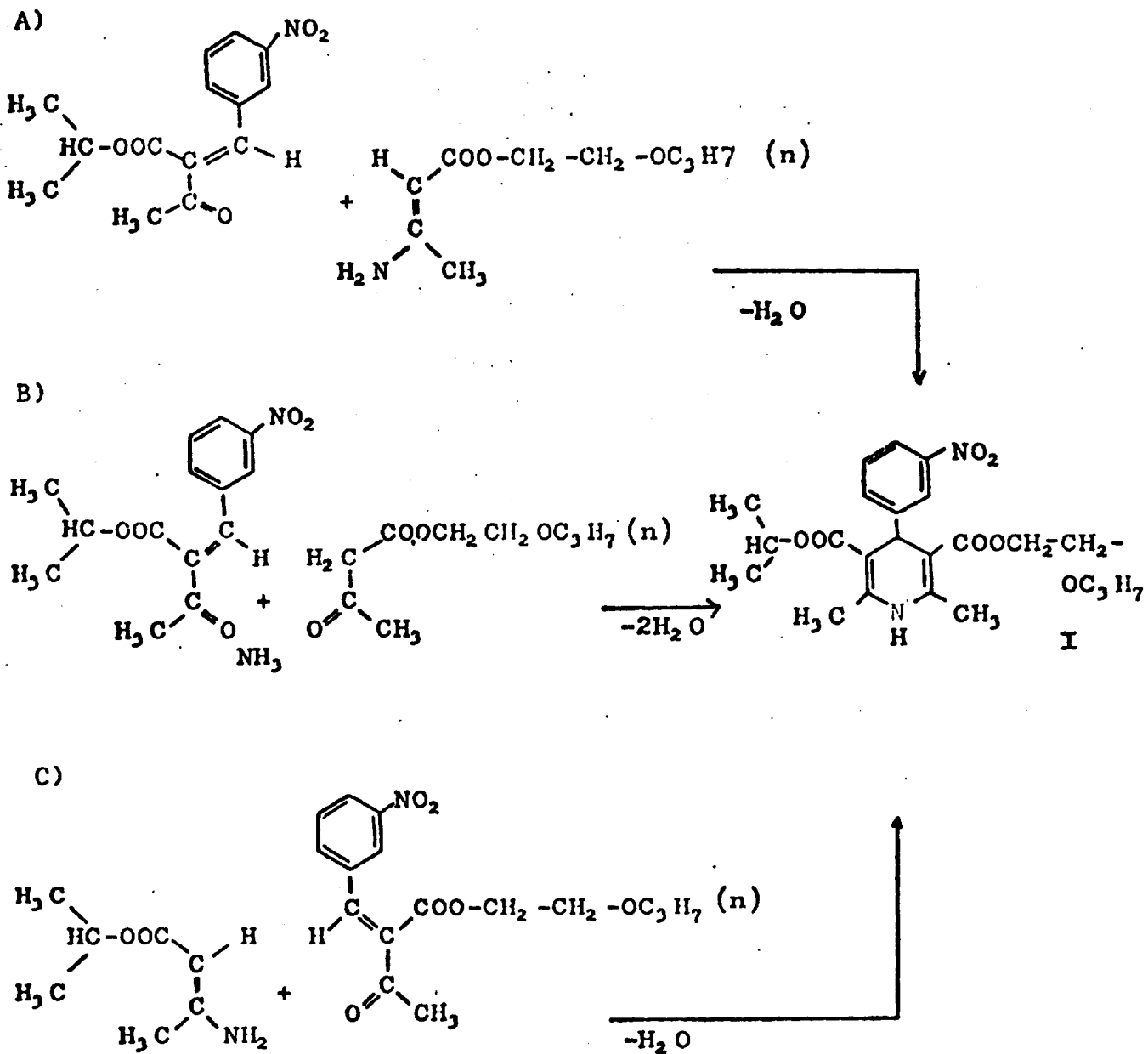


ja asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa (kaava IV) sellaisenaan veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

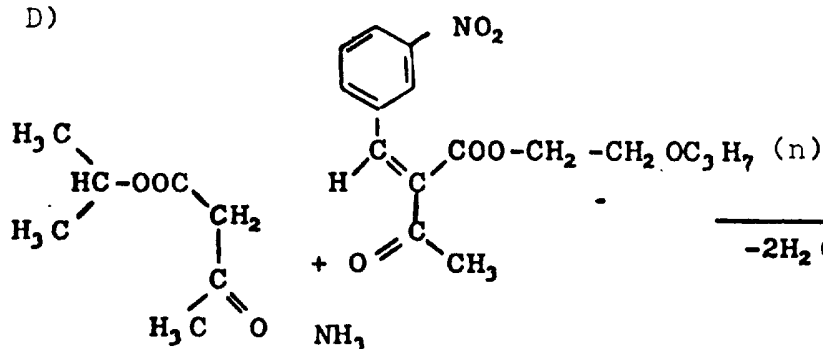
F) annetaan β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava III) reagoita 3-nitrobentsaldehydin (kaava VIII) ja asetetikkahappoisopropyyliesterin (kaava VII) kanssa sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa.

Keksinnön mukainen yhdiste on kiraalinen ja voi esiintyä stereoisomeerisissä muodoissa, jotka suhtautuvat toisiinsa kuten kuva ja peilikuva (enantiomeerit, antipodit). Nämä voivat puolestaan esiintyä eri konformaatioissa. Sekä rasemaattimuoto että myös antipodit ovat esillä olevan keksinnön kohteena.

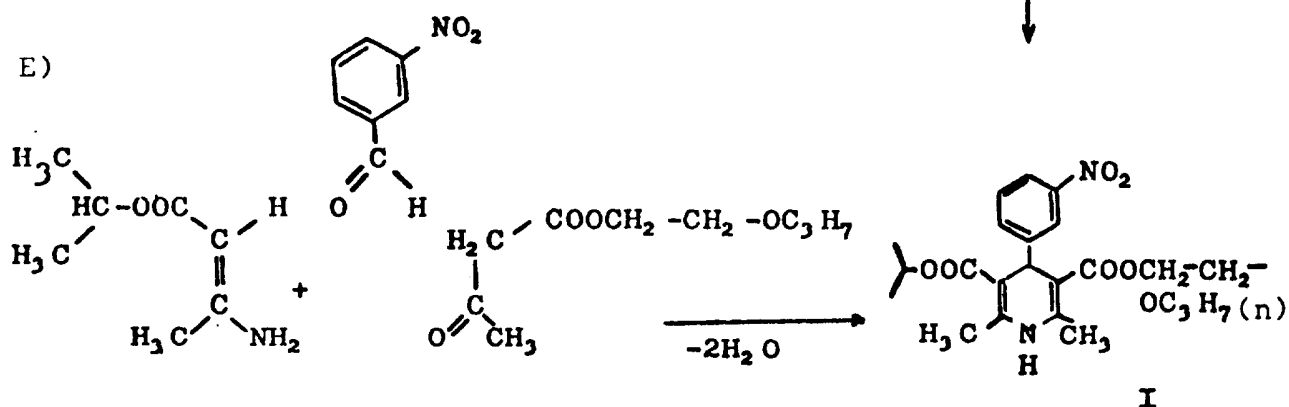
Keksinnön mukaisen yhdisteen synteesi voidaan esittää seuraavalla kaaviosarjalla:



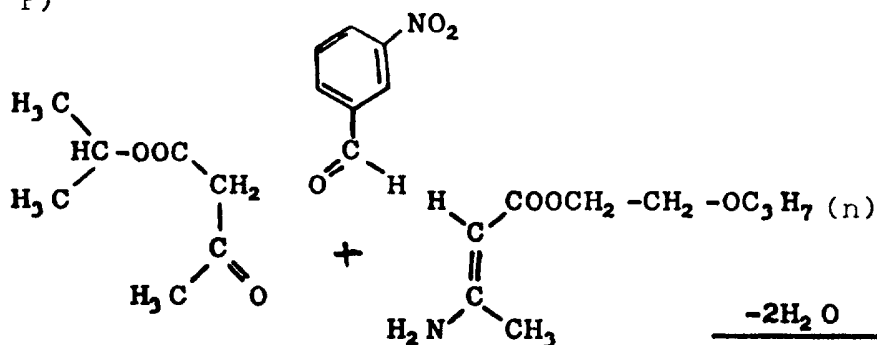
D)



E)



F)



Lähtöaineina käytetyt yhdisteet (kaavat II - VIII) ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti (katso esim. B.G. Jones "The Knoevenagel Condensation" julkaisusta Org. Reactions, Vol. XV, 204 ff (1967); A.C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945); D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen" julkaisusta Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Vol. VII/4, 230 ff (1968)).

Keksinnön mukaisissa menetelmissä A-F reaktioon osallistuvia aineita käytetään kulloinkin noin molaarisissa määrissä. Käytettyä ammoniakkia lisätään tarkoituksenmukaisesti ylimääränä.

Laimennusaineina tulevat kysymykseen vesi ja kaikki inertit orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten etanoli, metanoli ja propanoli, eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, jääetikka, pyridiini, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili ja heksametyylifosforihappotriamidi.

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella suuresti. Yleensä työskennellään noin 20° - 200°C :een lämpötilassa, edullisesti 50° - 120°C :ssa tai erityisesti kulloinkin liuottimen kiehumislämpötilassa.

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

Keksinnön mukainen yhdiste on lääkeaineena käytettävä aine. Se saa aikaan enteraalisessa ja parenteraalisessa käytössä voimakkaan ja kauan kestävä perifeerisen verisuonten laajenemisen ja sitä voidaan tämän johdosta käyttää perifeeristen verenkiertohäiriöiden hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

Vertailukokeet

Keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä verrattiin nifedipiiniin. Todettiin, että keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste lisäsi perifeeristä verenkiertoa 30-125 %, kun taas tunnetun yhdisteen, nifedipiinin, aiheuttama lisäys oli vain 10-35 % (taulukko 2). Normaaliin verenkiertoon molemmat yhdisteet vaikuttavat samankaltaisesti annoksesta riippuen (taulukko 1). Normaali verenkierto mitattiin reisi-verenkiertona koiran takaraajasta, kun koira oli fentanylinarkoosissa. Tehokkuutensa lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetulla yhdisteellä on erittäin hyvä siedettävyyys, joka on jopa suurempi kuin nifedipiinillä. Hiirillä DL_{50} :n todettiin oraalisesti annettuna suuremmaksi kuin 5000 mg/kg (nifedipiini n. 500 mg/kg) ja intravenöösisti 8,0 mg/kg (nifedipiini 4,2 mg/kg).

Taulukko 1

Vaikutus systoliseen verenpaineeseen ja reisiverenkiertoon koiran takaraajassa.

Annos µg/kg i.v.	Keksinnön yhdiste I systolinen verenpaine lähtöarvo Δ %		normaali verenkierto lähtöarvo Δ%		nifedipiini systolinen verenpaine lähtöarvo Δ %		normaali verenkierto lähtöarvo Δ%	
1,0	157	-0,3	43	+26	148	-3	59	+48
3,16	165	-10	62	+92	152	-8	61	+65
10	168	+5	45	+97	152	-15	58	+36
31,6	167	-14	58	+162	156	-14	50	+77
100	164	-10	46	+129	153	-29	59	+56

Taulukko 2

Perifeerinen verenkierto

Annos µg/kg i.v.	Keksinnön yhdiste lähtöarvo Δ% ml/min.		Nifedipiini lähtöarvo Δ % ml/min.	
1,0	49	+28	47	+10
3,16	49	+80	49	+19
10	48	+81	45	+26
31,6	53	+125	43	+35
100	63	+96	50	-10

Taulukoista 1 ja 2 ilmenee keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen edullisuus ja selektiivinen vaikutus perifeeriseen verisuonistoon. Taulukosta 1 ilmenee lisäksi keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen toivottu, vähäinen, verenpainetta alentava vaikutus.

Uusi vaikuttava aine voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, granulaateiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi, käyttäen inerttejä, ei-toksisia, farmaseuttisesti soveltuvia kantaja-aineita tai liuottimia. Tällöin tulee terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä olla kulloinkin noin 0,5-90 paino-% kokonaisseoksesta.

Valmisteita valmistetaan esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavat aineet liuottimiin ja/tai kantaja-aineisiin, mahdollisesti käyt-

täen emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin esim. käytettäessä vettä laimennusaineena voidaan käyttää mahdollisesti orgaanisia liuottimia apuliuottimina.

Apuaineina lueteltakoon esimerkiksi:

Vesi, ei-myrkylliset orgaaniset liuottimet, kuten parafiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinä-seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli); kiinteät kantaja-aineet, kuten esim. luonnolliset kivijauheet (esim. kaoliinit, savimaat, talkki, liitu), synteettiset kivijauheet (esim. korkeadispersinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. raakasokeri, maitosokeri ja rypälesokeri); emulgointiaineet, kuten ei-ioniset ja anioniset emulgaattorit (esim. polyoksietyleni-rasvahappo-esterit, polyoksietyleni-rasvaalkoholi-eetterit, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijätelipeät, metyyliiselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja juoksutusaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Lääkkeen anto tapahtuu tavanomaisella tavalla, edullisesti enteraalisesti tai parenteraalisesti, erityisesti oraalisesti tai intravenöösisti.

Enteraalisen annon ollessa kysymyksessä voivat tabletit sisältää luonnollisesti mainittujen kantaja-aineiden lisäksi myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten lisäaineiden kanssa, kuten tärkkelyksen, edullisesti perunatärkkelyksen, gelatiinien ja vastaavien kanssa. Edelleen voidaan käyttää juoksutusaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia tablettien valmistukseen. Käytettäessä vesipitoisia suspensioita ja/tai eliksiirejä, jotka on tarkoitettu oraaliseen käyttöön, voidaan vaikuttaviin aineisiin lisätä edellämainittujen apuaineiden lisäksi erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Parenteraalisen annon ollessa kysymyksessä voidaan vaikuttavien aineiden liuoksia käyttää, lisäten sopivia nestemäisiä kantaja-aineita.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi antaa intravenöösissä annossa määriä, jotka ovat noin 0,0001 - 1 mg/kg, edullisesti noin 0,0014 - 0,10 mg/kg ruumiinpainoa kohden/päivää kohden tehokkaiden

tulosten saavuttamiseksi, ja enteraalisessa annossa on annostus noin 0,01 - 10 mg/kg, edullisesti 0,1 - 1,0 mg/kg ruumiinpainoa kohden ja päivää kohden.

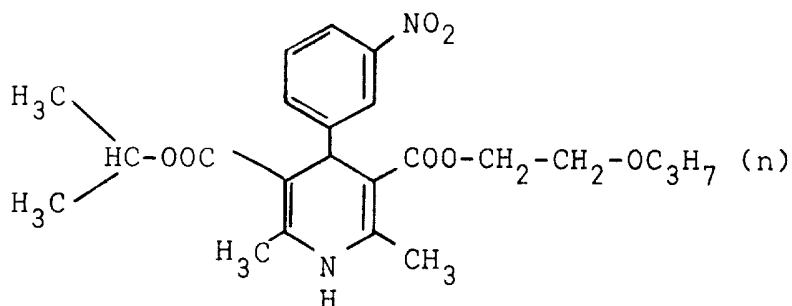
Siitä huolimatta voi olla mahdollisesti tarpeellista poiketa mainituista määristä, ja nimittäin riippuen koe-eläimen ruumiinpainosta tai antotavan laadusta, mutta myös riippuen eläinlajista ja sen yksilöllisestä suhtautumisesta lääkeaineeseen tai ajankohdasta, jolloin lääkkeen anto tapahtuu.

Niinpä voi joissakin tapauksissa riittää se, että käytetään pienempää määrää vaikuttavaa ainetta kuin mitä edellämainittu vähimmäismäärä on, kun taas joissakin toisissa tapauksissa täytyy edellämainittu yläraja ylittää. Annettaessa suurempia määriä voi olla suositeltavaa jakaa nämä useampiin yksittäisantoihin päivän aikana. Annettaessa lääkettä ihmisille on tarkoitus käyttää samaa annostus- aluetta.

Merkityksenmukaisesti pätevät myös tällöin edelläolevat esitykset.

Valmistusesimerkit

1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiinidi- karboksyylihappo-isopropyyli-(2-propoksietyyli)-esteri,



A) 27,7 g (0,1 moolia) 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-isopropyyliesteriä kuumennettiin yhdessä 18,7 g:n kanssa (0,1 moolia) β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esteriä 160 ml:ssa etanolia 20 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Reaktioseoksen jäähdyttämisen jälkeen tislattiin liuotin vakuuissa ja öljymäinen jäännös liuotettiin 50 ml:aan eetteri/etanoli-seosta (2:1). Raaka- tuote kiteytyi jonkin ajan kuluttua, se imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista.

Sulamispiste: 87 - 89°C, saanto: 29 g (65 %).

B) 27,7 g (0,1 moolia) 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappoisopropyyliesteriä kuumennettiin yhdessä 18,8 g:n kanssa (0,1 moolia) asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esteriä ja 12 g:n kanssa (0,18 moolia) 25 prosenttista vesipitoista ammoniakkiliuosta 160 ml:ssa isopropanolia 24 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Lopuksi liuotin tislattiin vakuuissa ja öljymäiseen jäännökseen sekoitettiin pieni määrä etanolia. Sen jälkeen kun oli ympärty autenttiseen näytteeseen tuli raakatuote kiinteäksi. Se imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Sp.: 86-88°C, saanto: 21 g (47 %).

C) 32,1 g (0,1 moolia) 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esteriä kuumennettiin yhdessä 14,3 g:n kanssa (0,1 moolia) β -aminokrotonihappoisopropyyliesteriä 160 ml:ssa etanolia 20 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Lopuksi liuotin tislattiin vakuuissa ja öljymäiseen jäännökseen lisättiin 50 ml eetteri/etanoliseosta (2:1). Raakatuote kiteytyi jonkin ajan kuluttua, imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista.

Sp.: 86-88°C, saanto: 27 g (60,5 %).

D) 32,1 g (0,1 moolia) 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esteriä kuumennettiin yhdessä 14,4 g:n kanssa (0,1 moolia) asetetikkahappoisopropyyliesteriä ja 12 g:n kanssa (0,18 moolia) 25 prosenttista vesipitoista ammoniakkiliuosta 160 ml:ssa isopropanolia 24 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Reaktioseoksen jäähdyttyä tislattiin liuotin vakuuissa, öljymäiseen jäännökseen sekoitettiin pieni määrä etanolia ja ympättiin pieneen määrään autenttista näytettä. Tuote kiteytyi, imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista.

Sp.: 86-88°C, saanto: 18 g (40 %).

E) 14,3 g (0,1 moolia) β -aminokrotonihappoisopropyyliesteriä kuumennettiin yhdessä 15,1 g:n kanssa (0,1 moolia) 3-nitrobentsaldehydia ja 18,8 g:n kanssa (0,1 moolia) asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esteriä 160 ml:ssa dioksaania 24 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Lopuksi liuotin tislattiin vakuuissa ja öljymäinen jäännös ympättiin autenttiseen näytteeseen.

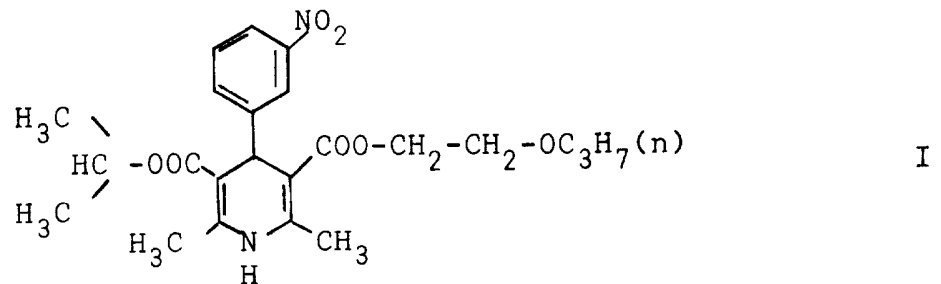
Tuote kiteytyi läpikotaisin, liuotettiin pieneen määrään eetteriä, imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista.

Sp.: 86-88°C, saanto: 26 g (58 %).

F) 18,7 g (0,1 moolia) β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esteriä kuumennettiin yhdessä 15,1 g:n kanssa (0,1 moolia) 3-nitrobentsaldehydia ja 14,4 g:n kanssa (0,1 moolia) asetetikka-happoisopropyyliesteriä 160 ml:ssa isopropanolia 24 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Reaktioseoksen jäähdyttyä tislattiin liuotin vakuuissa, öljymäiseen jäännökseen sekoitettiin pieni määrä etanolia perusteellisesti ja ympättiin pieneen määrään autenttista näytettä. Tuote kiteytyi läpikotaisin, imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Sp.: 86-88°C, saanto: 22 g (49 %).

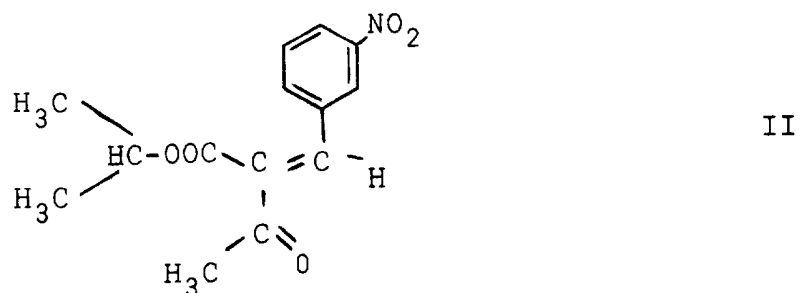
Patenttivaatimus

Menetelmä perifeerisenä vasodilaattorina käyttökelpoisen 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)-3,5-pyridiini-2-karboksyylisäilyhappo-isopropyli-(2-propoksietyyli)-esterin valmistamiseksi, jolla on kaava I:

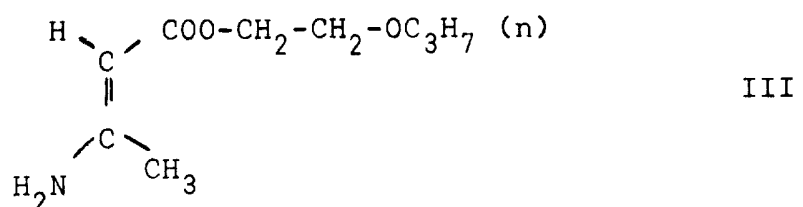


tunnetaan siitä, että

A) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetettikahappoisopropyli-esterin (kaava II):

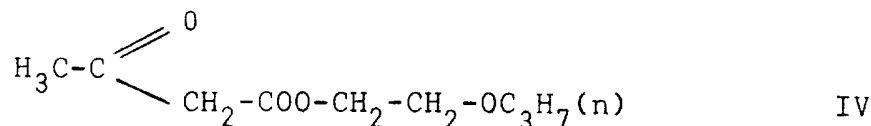


reagoida β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa (kaava III),



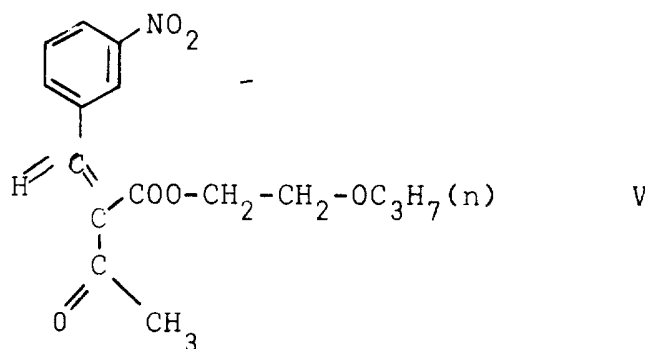
sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

B) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappoisopropyyli-esterin (kaava II) reagoida asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa (kaava IV),

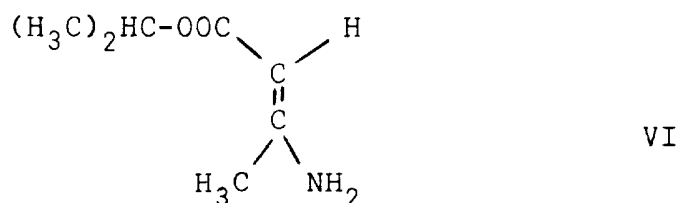


ja ammoniakin kanssa sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

C) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava V),

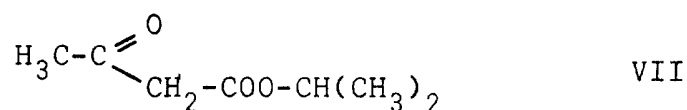


reagoida β -aminokrotonihappoisopropyyliesterin kanssa (kaava VI)



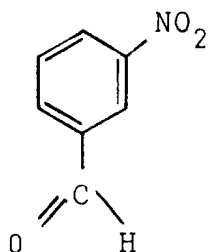
sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

D) annetaan 3'-nitrobentsylideeniasetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava V) reagoida asetetikkahappoisopropyyliesterin kanssa (kaava VII),



ja ammoniakin kanssa sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

E) annetaan β -aminokrotonihappoisopropyyliesterin (kaava VI) reagoida 3-nitrobentsaldehydin kanssa (kaava VIII),



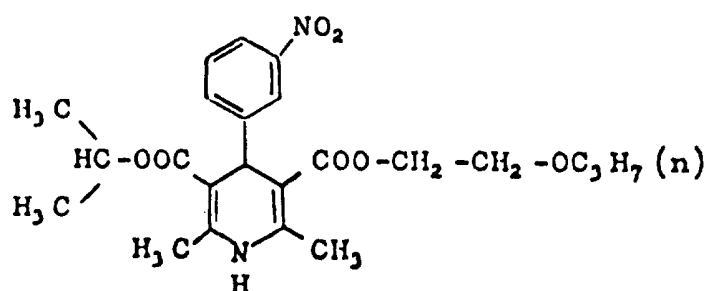
VIII

ja asetetikkahappo-(2-propoksietyyli)-esterin kanssa (kaava IV) sellaisenaan veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa, tai

F) annetaan β -aminokrotonihappo-(2-propoksietyyli)-esterin (kaava III) reagoida 3-nitrobentsaldehydin kanssa (kaava VIII) ja asetetikkahappo-isopropyyliesterin kanssa (kaava VII) sellaisenaan tai veden ja/tai inerttien orgaanisten liuottimien läsnäollessa.

Patentkrav

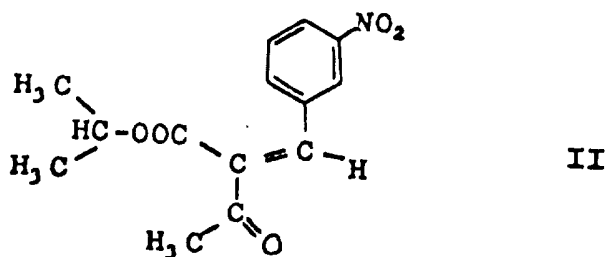
Förfarande för framställning av som perifer vasodilatator användbar 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-3,5-pyridindikarboxylsyraisopropyl-(2-propoxietyl)-ester med formeln I:



I

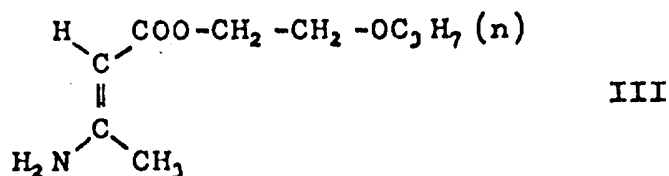
k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t m a n

A) omsätter 3'-nitrobensylidenacetättiksyraisopropylester (formel II):



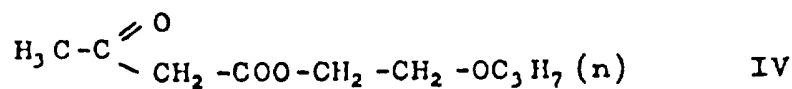
II

med β -aminokrotonsyra-(2-propoxietyl)-ester (formel III):



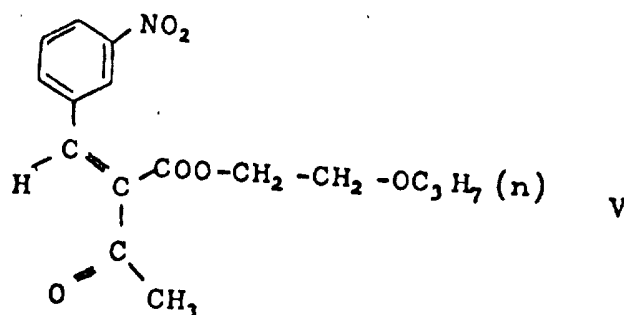
som sådana eller i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel, eller

B) omsätter 3'-nitrobensylidenacetättiksyraisopropylester (formel II) med acetättiksyra-(2-propoxietyl)-ester (formel IV):

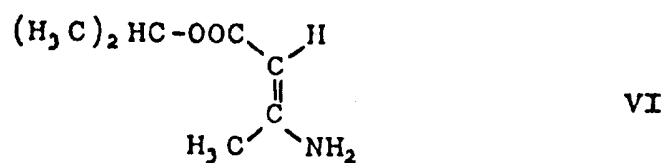


och ammoniak som sådana eller i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel, eller

C) omsätter 3'-nitrobensylidenacetättiksyra-(2-propoxietyl)-ester (formel V):

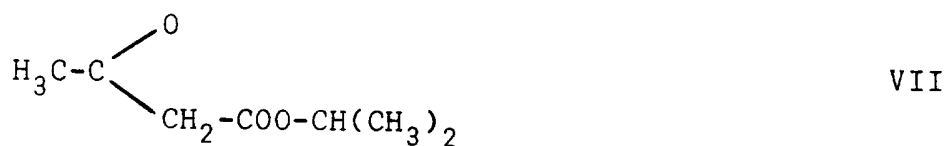


med β -aminokrotonsyrasopropylester (formel VI):



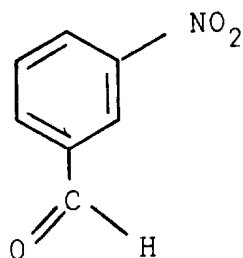
som sådana eller i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel, eller

D) omsätter 3'-nitrobensylidenacetättiksyra-(2-propoxietyl)-ester (formel V) med acetättiksyraisopropylester (formel VII):



och ammoniak som sådana eller i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel, eller

E) omsätter β -aminokrotonsyrasopropylester (formel VI) med 3-nitrobensaldehyd (formel VIII):



VIII

och med acetättiksyra-(2-propoxietyl)-ester (formel IV) som sådana i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel, eller F) omsätter β -aminokrotonsyra-(2-propoxietyl)-ester (formel III) med 3-nitrobensaldehyd (formel VIII) och acetättiksyra-isopropylester (formel VII) som sådana eller i närvaro av vatten och/eller inerta organiska lösningsmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 653/73 (C 07 D 211/90).
Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 670 827.
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 55 186 (C 07 D 211/90).