



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 167142

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 211/90

(21) Patentsøknad nr. 853293

(22) Inngivelsesdag 21.08.85

(24) Løpedag 21.08.85

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver GLAXO SPA,
Via A. Fleming 2,
I-Verona,
IT

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 24.02.86

(44) Utlegningsdag 01.07.91

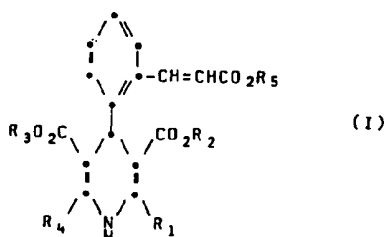
(72) Oppfinner CLAUDIO SEMERARO, Bresso,
DINO MICHELI, Modena,
DANIELE PIERACCIOLI, Verona,
GIOVANNI CAVIRAGHI, Verona, IT
ALLAN DAVID BORTHWICK, London, England, GB.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 22.08.84, IT, 22383/84,
05.07.85, IT, 21460/85.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive heterocykliske derivater

(57) Sammendrag Det beskrives forbindelser med formelen



hvor

R₁ og R₄ uavhengig representerer en C₁₋₄-alkylgruppe,

R₂ og R₃ uavhengig representerer en lineær eller forgrenet C₁₋₆-alkylkjede som kan være avbrutt av et oksygenatom,

R₅ representerer en C₁₋₁₃-alkylgruppe eller en C₅₋₈-cykloalkylgruppe med lineær eller forgrenet kjede, som kan være substituert med en C₁₋₃-alkyl-substituent.

Forbindelsene som er representert ved formel (I) reduserer intracellulær kalsiumion-konsentrasjon ved å begrense transmembranal kalsiumion-innstrømning og kan således være anvendbar for behandling av hjerte-karsykdommer som f.eks. hypertensjon.

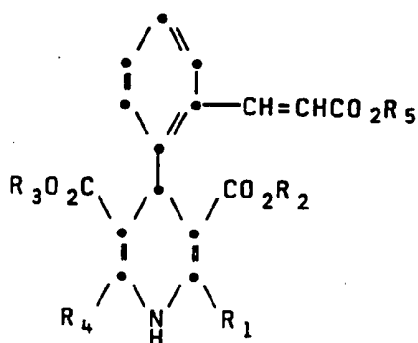
(56) Anførte publikasjoner Ingen

Foreliggende oppfinnelse gjelder en fremgangsmåte for fremstilling av nye heterocykliske derivater som har en effekt på den transmembranale innstrømningen av kalsiumioner i cellene i hjerte- og glatt muskel, fremgangsmåter for fremstilling av dem, farmasøytiske preparater som inneholder dem og deres anvendelse av terapeutika.

Intracellulære kalsiumioners rolle i regulering av det kontraktile system i hjerte- og glatt muskel er velkjent. Videre er det fastslått at forbindelser som begrenser konsentrasjonen av intracellulære kalsiumioner ved å hindre eller redusere den transmembranale kalsiumion-innstrømningen i celler i det kontraktile systemet i hjerte- og glatt muskel er anvendbare for behandling av hjerte-karsykdommer.

Det er nå funnet en ny gruppe av forbindelser som reduserer intracellulær kalsiumion-konsentrasjon ved å begrense transmembranal kalsiumion-innstrømning og således kan være anvendbare for behandling av hjerte-karsykdommer som f.eks. hypertensjon, angina pectoris, myokardial ischemi, hjertesvikt med stuvning, hjerne-kar og -perifere sykdommer.

Oppfinnelsen tilveiebringer således en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I).



(I)

hvor

R_1 og R_4 uavhengig representerer en C_{1-4} -alkylgruppe,

R_2 og R_3 uavhengig representerer en lineær eller forgrenet C_{1-6} -alkylkjede som kan være avbrutt av et oksygenatom,

R_5 representerer en C_{1-13} -alkylgruppe eller en C_{5-8} -cykloalkylgruppe med lineær eller forgrenet kjede, som kan være substituert med en C_{1-3} -alkylsubstituent.

De forbindelser som er representert med formelen (I) kan

167142

2

foreligge i mer enn én isomer og/eller enantiomer form og oppfinnelsen omfatter alle slike isomerer, enantiomerer og blandinger derav. Således kan gruppen $\text{-CH=CHCO}_2\text{R}_5$ i forbindelser med formel (I) foreligge i cis (Z)- eller trans (E)- konfigurasjonen og oppfinnelsen omfatter begge isomerer og blandinger derav.

Eksempler på passende grupper for R_2 og R_3 omfatter uavhengig lineære eller forgrenede C_{1-4} -alkylgrupper som f.eks. metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl eller C_{1-4} -alkyl (som f.eks. metyl, etyl eller n-propyl) substituert med en C_{1-3} -alkoksy-, f.eks. metoksy- eller propoksygruppe.

Når gruppen R_5 representerer en C_{1-13} -alkyl-gruppe kan denne f.eks. omfatte metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.-butyl-, tert.-butyl, pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, heksyl-, 2,6-dimetyl-4-heptyl-, oktyl- og tridecyl-grupper. Når R_5 representerer en cykloalkylgruppe, representerer denne hensiktsmessig en cyklopentyl-, cykloheksyl- og cykloheptyl-gruppe, hvilke cykloalkylgruppen kan være substituert med en C_{1-3} -alkylgruppe, f.eks. en metylgruppe.

Foretrukne forbindelser med formel (I) er de i hvilke gruppen $\text{CH=CHCO}_2\text{R}_5$ foreligger i (E)-konfigurasjonen.

Foretrukne betydninger for gruppene R_1 og R_4 omfatter uavhengig etyl eller mer spesielt metyl.

R_2 og R_3 representerer fortrinnsvis uavhengig C_{1-4} -alkyl, f.eks. metyl, etyl, isopropyl, eller isobutyl eller etyl substituert med C_{1-3} -alkoksy, f.eks. metoksy eller propoksy.

R_5 representerer fortrinnsvis lineær eller forgrenet C_{3-9} -alkyl, som f.eks. isopropyl, tert.-butyl, 2,6-dimetyl-4-heptyl eller oktyl, eller C_{5-7} -cykloalkyl, f.eks. cyklopentyl eller cykloheksyl som kan være substituert med en metylgruppe.

En særlig foretrukken klasse forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er de med formel I hvor R_1 og R_4 representerer metyl, R_2 og R_3 uavhengig representerer metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, propoksyetyl eller metoksyetyl og R_5 representerer C_{3-9} -alkyl, mer spesielt isopropyl, tert. -butyl, 2,6-dimetyl-4-heptyl eller oktyl, eller en cykloheksylgruppe som kan være substituert med en metylgruppe.

Innenfor denne spesielt foretrukne klasse forbindelser

er de hvor R₅ representerer en tertiær butylgruppe spesielt foretrukken.

En særlig foretrukken forbindelse med formel I, er 4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyler og mer spesielt E-isomeren derav.

Andre foretrukne forbindelser med formel I er 4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dimetyl-ester, 5-(2-metylpropyl)-ester, 4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-3-metyl-ester, 4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-3-metyl-ester, 5-etyler og mer spesielt E-isomere derav.

Forbindelsen med formel I begrenser intracellulære ionekonsentrasjoner ved å hindre eller reduserer den trans-membranale kalsiumion-innstrømmingen i cellene. Forbindelsene begrenser eller inhiberer således eksempelvis virkningen av kalsiumioner på elastisiteten til depolarisert glatt muskel.

Den antihypertensive aktiviteten til forbindelsene med formel I ble vist ved intravenøs og/eller oral administrasjon av forbindelsen til spontant hypertensive hannrotter. I disse testene er forbindelsene ifølge oppfinnelsen og mer spesielt de spesifikke forbindelsene som er nevnt ovenfor, funnet å ha en spesielt fordelaktig aktivitetsprofil inkludert en relativt lang virkningsvarighet.

Forbindelsene med formel I er således av interesse ved behandling av hypertensjon. De er også potensielt anvendbare for behandling av andre hjerte-karsykdommer inkludert angina pectoris, myokardial ischæmi, hjertesvikt med stuvning, cerebrale kar- og perifere sykdommer. De kan sammensettes på konvensjonell måte med en eller flere farmasøytiske bærere.

Farmasøytiske preparater kan inneholde forbindelsene med formel (I) for oral, sub-lingual, transdermal, parenteral eller rectal administrasjon.

For oral administrasjon kan det farmasøytiske preparatet

har form av eksempelvis tabletter, som kan være belagt med film eller sukker, kapsler, pulvere, granuler, løsninger inkludert siruper, eller suspensjoner fremstilt ved hjelp av konvensjonelle midler med godtagbare bindemidler. For sub-lingual administrasjon kan preparatet ha form av tabletter eller pastiller som er sammensatt på vanlig måte.

For parenteral administrasjon kan forbindelsene med formel (I) gis som en injeksjon eller ved kontinuerlig infusjon. Preparatene kan ha slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige bærere og kan inneholde sammensetningsmidler som f.eks. suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. For administrasjon ved injeksjon kan disse ha form av en enhetsdose eller en multidose fortrinnsvis tilsatt et konserveringsmiddel.

Alternativt kan den aktive ingrediensen for parenteral administrasjon være i pulverform for rekonstituering med en passende bærer.

Forbindelsene med formel (I) kan sammensettes til salver og kremer for transdermal administrasjon og som suppositorier eller retensjonsklystér for rectal administrasjon.

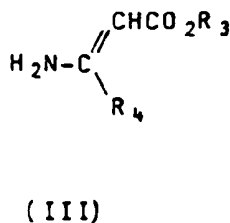
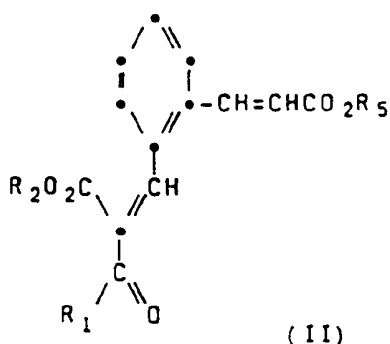
En foreslått daglig dosering av aktiv forbindelse med formel I for behandling av mennesker ligger i området 0,005 til 50 mg, f.eks. 0,01 til 20 mg, som hensiktsmessig kan administreres i én eller flere doser. Den nøyaktige dose som anvendes vil avhenge av alder og tilstand for pasienten såvel som administrasjonsmåten.

For oral bruk administreres forbindelsene med formel I hensiktsmessig til pasienten i en dose i området 0,01 til 50 mg, mer foretrukket 0,1 til 20 mg pr. dag. For parenteral bruk administreres forbindelsene med formel I hensiktsmessig i en dose i området 0,005 til 1 mg, mer foretrukket 0,01-0,5 mg pr. dag.

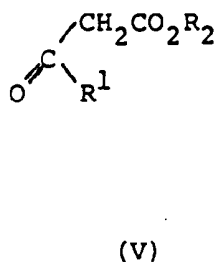
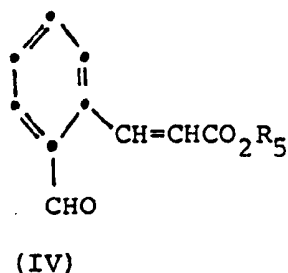
For oral bruk administreres forbindelsen fortrinnsvis to ganger eller mer spesielt én gang om dagen.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formel (I) er beskrevet nedenfor og for de mellomprodukter som er beskrevet nedenfor har R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 de betydninger som er definert ovenfor for forbindelser med formel (I) eller er slike grupperinger i en beskyttet form.

Således kan forbindelser med formel (I) og mer spesielt E-isomerene derav fremstilles ved reaksjon mellom det α,β -umettede ketonet (II) og aminoesteren (III). Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et løsningsmiddel som f.eks. en alkanol, f.eks. etanol eller isopropanol og fortrinnsvis med oppvarming, f.eks. 40-150°C.



Det α,β -umettede ketonet (II) kan fremstilles ved omsetning av aldehydet (IV) med ketoesteren (V), i et løsningsmiddel som f.eks. en alkanol, f.eks. etanol eller isopropanol, fortrinnsvis ved oppvarming, f.eks. 40-150°C. Hensiktsmessig utføres denne reaksjonen i nærvær av en katalysator, f.eks. piperidin-acetat.



I en modifikasjon av denne fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) kan aldehydet (IV) omsettes med en blanding av aminoesteren (III) og ketoesteren (V) under de betingelser som tidligere er beskrevet for reaksjonen mellom det α,β -umettede ketonet (II) og aminoesteren (III).

Forbindelser med formel (I) og spesielt E-isomerene derav i hvilke R_1 og R_4 er like og R_2 og R_3 er like, kan fremstilles ved å omsette aldehydet (IV) med aminoesteren (III) i nærvær av en passende sur katalysator. Eksempler på egnede sure

katalysatorer omfatter organiske syrer som f.eks. oksalsyre, alkansyrer, f.eks. eddiksyre eller halogenalkansyrer som f.eks. trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre eller pyridinium-salter derav, eller en sulfonsyre som f.eks. alkansulfonsyre, f.eks. metansulfonsyre eller en arylsulfonsyre, f.eks. benzen-sulfonsyre eller p-toluensulfonsyre eller en tetrahalogen-borsyre som f.eks. tetrafluorborsyre. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et løsningsmiddel og ved en temperatur i området -70 til 30°C , fortrinnsvis -30 til 10°C . Egnede løsningsmidler for reaksjonen omfatter aprotiske løsningsmidler som f.eks. hydrokarboner, f.eks. heksan eller sykloheksan, acetonitril eller etere som f.eks. tertiær butylmetyl-eter, dioksan eller tetrahydrofuran, eller protiske løsningsmidler som f.eks. en alkanol, f.eks. metanol, etanol, propanol, isopropanol eller butanol.

Forbindelser med formel (I) og mer spesielt E-isomerene derav hvor R_1 og R_4 er like og R_2 og R_3 er like, kan også fremstilles ved omsetning av aldehydet (IV) med ketoesteren (V) og ammoniumacetat. Denne reaksjonen utføres hensiktsmessig i et løsningsmiddel som f.eks. pyridin med oppvarming til $50-120^{\circ}\text{C}$, hensiktsmessig ved tilbakeløp.

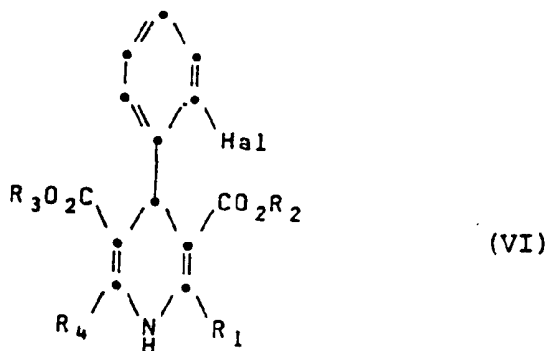
I en annen fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen kan forbindelser med formel (I) fremstilles ved forestring av den tilsvarende syre med formel (I) hvor R_5 er hydrogen. I én utførelsesform av denne fremgangsmåte kan således forbindelser med formel (I) fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel (I) hvor R_5 er hydrogen med et alkyleringsmiddel R_5X hvor R_5 er som definert i formel I, og X er en avgående gruppe som f.eks. klorid, bromid, iodid eller mesylat. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en base som f.eks. et alkali- eller jordalkalimetall-karbonat, f.eks. kaliumkarbonat i et polart, aprotisk løsningsmiddel som f.eks. dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd, eventuelt med oppvarming. Således kan eksempelvis reaksjonen utføres ved en temperatur innen området $10-100^{\circ}\text{C}$.

I en ytterligere utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte kan forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles fra den tilsvarende karboksylsyre med formel (I) hvor R_5 er hydrogen, via et aktivert derivat derav som f.eks. et blandet anhydrid,

ved reaksjon med en passende alkohol R_5OH hvor R_5 er som definert i formel (I), eller det tilsvarende alkoksyd derav.

Forbindelsene med formel (I) hvor R_5 representerer hydrogen, kan fremstilles ved hydrolyse av en forbindelse med formel (I) hvor R_5 representerer en tertiær butylgruppe. Hydrolysen kan utføres ved bruk av hydrogenbromid i eddiksyre, i nærvær av et løsningsmiddel som f.eks. diklormetan. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved lave temperaturer, f.eks. $-78 - 35^{\circ}C$.

I enda en fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen kan E-isomerene av forbindelser med formel (I) fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel (VI)



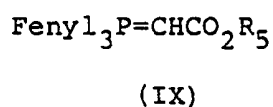
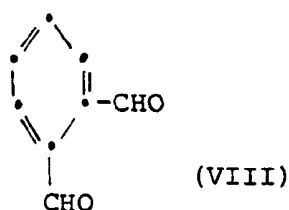
(hvor Hal representerer et brom- eller jod-atom) med en akryl-ester $CH_2=CHCO_2R_5$ (VII), i nærvær av en katalytisk mengde av et palladiumsalt, som f.eks. palladiumacetat, i nærvær av en egnet organisk base, som f.eks. et trialkylamin, f.eks. trietylamin eller tri-n-butylamin. Reaksjonen utføres også fortrinnsvis i nærvær av et triarylfosfin, som f.eks. tri-*o*-tolylfosfin, eller mer foretrukket, trifenyfosfin.

Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et passende løsningsmiddel som f.eks. xylene eller *t*-butylacetat, eller mere hensiktsmessig i dimetylformamid eller i en blanding av løsningsmidler, f.eks. xylene/dimetylformamid, fortrinnsvis under oppvarming. Reaksjonsblandingen oppvarmes fortrinnsvis innenfor temperaturområdet 80 til $150^{\circ}C$, mer foretrukket 100 til $110^{\circ}C$.

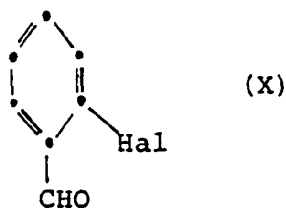
De karboksylsyrer som er representert ved forbindelsene med formel (I) hvor R_5 representerer hydrogen er nye forbindelser og anvendbare kjemiske mellomprodukter for fremstilling av forbindelsene med formel (I) og representerer et ytterligere

trekk ved oppfinnelsen.

Forbindelser med formel (IV) kan fremstilles ved å omsette bis-aldehydet (VIII) med trifenyfosforanet (IX) i løsningsmidler som f.eks. metylenklorid eller toluen.



Forbindelser med formel (IV) kan også fremstilles ved å omsette et 2-halogenbenzaldehyd (X)



(hvor Hal representerer et brom- eller jod-atom) med en akryl-ester (VII). Reaksjonen finner sted under de betingelser som tidligere er beskrevet for reaksjonen mellom forbindelsen med formel (VI) og akrylesteren (VII).

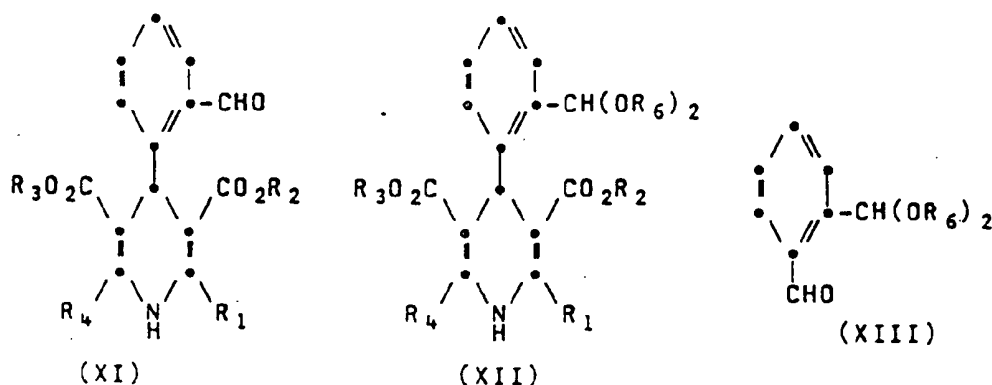
Forbindelsene med formel (VI) kan fremstilles ved å omsette 2-halogenbenzaldehydet (X) med aminoesteren (III) og/eller ketoesteren (V) ved de betingelser som er beskrevet ovenfor for reaksjonen mellom forbindelsen med formel (IV) og aminoesteren (III) og/eller ketoesteren (V).

Forbindelsene med formlene (III), (V), (VII), (VIII), (IX) og (X) er enten kjente forbindelser eller kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med dem som er anvendt for kjente forbindelser.

Forbindelser med formel (I) i hvilke gruppen $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}_5$ foreligger i cis (Z)-konfigurasjonen kan fremstilles ved å bestråle en løsning av den tilsvarende trans E-isomeren. Når således en løsning av E-isomeren i diklormetan under en nitrogenatmosfære eksponeres for dagslys oppnås en blanding av E- og Z-isomerene og disse kan separeres ved hjelp av standard-

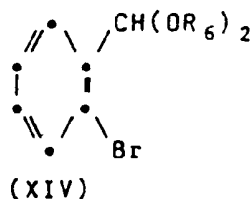
teknikker som f.eks. fraksjonert krystallisering og/eller kromatografi.

Forbindelser med formel (I) kan også fremstilles ved reaksjonen mellom forbindelsen (XI) og fosforanet (IX) i et egnet løsningsmiddel som f.eks. diklormetan, tetrahydrofuran eller toluen. Fortrinnsvis utføres reaksjonen med oppvarming til f.eks. 40-120°C, hensiktsmessig ved tilbakeløp.



Mellomproduktet (XI) kan fremstilles ved vandig, sur hydrolyse av det tilsvarende acetalet (XII) i hvilket R_6 representerer en alkylgruppe.

Forbindelsen med formel (XII) kan fremstilles fra aldehydet (XIII) ved reaksjon med en forbindelse med formel (III) og/eller (V) under de betingelser som er beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelser med formel (I) fra mellomproduktet (IV). Mellomproduktet (XIII) kan fremstilles fra brombenzen-derivatet (XIV) ved reaksjon med butyl-litium i løsningsmiddel fulgt av tilsetning av dimetylformamid.



Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. I eksemplene betyr henvisning til t.l.c. tynnsjiktskromatografi på Merck silikagel 60F-254. Alle temperaturer refereres til °C.

167142

10

Mellomprodukt 1

1a. (E)-3-(2-formylfenyl)-2-propensyre-1,1-dimetyl- etylester

En løsning av trifenyلفosforanyliden-eddiksyre-1,1-dimetyletylester (54,7 g) i tørt diklormetan (100 ml) ble tilsatt til en løsning av orto-ftalaldehyd (19,3 g) i tørt diklormetan ved 0°C i 15 minutter. Løsningsmidlet ble fordampet og oljen opptatt i dietyleter. Det faste trifenyلفosfinoksydet ble filtrert, vasket med eter og filtratet inndampet til tørrhet for å gi en gul olje (36 g), som ble eluert på en silikagelkolonne (petroleter/dietyleter, 7:3), for å gi tittelforbindelsen som en farveløs olje (21,4 g). T.l.c. (petroleter/dietyleter, 1:1) Rf = 0,45.

1b. På lignende måte ble (E)-3-(2-formylfenyl)-2-propensyre-etylester (12 g) fremstilt fra o-ftalaldehyd (13,4 g) og trifenyلفosforanyliden-eddiksyre-etylester (34,8 g). T.l.c. (petroleter/dietyleter, 1:1). Rf = 0,40.

Mellomprodukt 2

2-(dietoksymetyl)-brombenzen

En blanding av 2-brombenzaldehyd (33,3 g), trietyl-ortoformiat (29 g) og pulverisert ammoniumklorid (0,379 g) i etanol (30 ml) ble omrørt i 8 timer ved romtemperatur. Den resulterende suspensjon ble filtrert og filtratet inndampet. Den resulterende gule olje ble destillert ved redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (31 g). Kp. 63°C, 0,3 mm Hg. T.l.c. (petrol/dietyleter, 6:1). Rf = 0,6.

Mellomprodukt 3

2-(dietoksymetyl)-benzaldehyd

Til en løsning av tetrahydrofuran (250 ml) og eter (250 ml) ble det tilsatt en 1,2M løsning av butyl-litium i heksan (160 ml). Blandingen ble omrørt og avkjølt til -70°C og så ble mellomprodukt 2 (50 g) tilsatt dråpevis. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt ved -70°C i 30 minutter og så ble en løsning av dimetylformamid (165 ml) i tetrahydrofuran (75 ml) tilsatt langsomt og dråpevis idet temperaturen ble holdt på -65°C. En mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (150 ml)

ble tilsatt, den organiske fase separert og den vandige fase ekstrahert med eter (2x70 ml). Den kombinerte organiske fase ble tørket (MgSO_4) og inndampet. Den resulterende brune olje ble destillert ved redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (30 g) som et hvitt voksaktig faststoff. Kp. 87°C 0,9 mm Hg. T.l.c. (petrol/dietyleter, 7:3). Rf = 0,6.

Mellomprodukt 4

4-(2-formylfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridinkarboksylsyre-dietyleter

Til en omrørt løsning av etyl-3-aminokrotonat (9,3 g) i iseddik (5 ml) ved 0° ble mellomprodukt 3 (5 g) tilsatt dråpevis. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen helt i etylacetat (100 ml) og rystet med 10%ig saltsyre. Den organiske fase ble separert, tørket (MgSO_4) og inndampet. Den gjenværende, brune oljen ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan/etylacetat, 7:3) og krystallisert fra dietyleter for å gi tittelforbindelsen (0,200 g) som et gult faststoff, smp. $172-173^\circ$. T.l.c. (petrol/etylacetat, 7:3). Rf = 0,4.

Mellomprodukt 5

4-(2-(2-karboksyetenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

Til en løsning av forbindelsen fra eksempel 1 (10 g) i diklormetan (70 ml), ved -78°C ble det langsomt tilsatt, en løsning av $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 33% i diklormetan (70 ml). Blandingen ble så oppvarmet til -35°C og etter 10 minutter helt i isvann. pH ble justert til 6 og blandingen ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga et faststoff som ble omkrystallisert fra petroleter/etylacetat (1:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (6,5 g). T.l.c. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COOH}$, 8:2:1). Rf = 0,4. Smp. $175-178^\circ$.

Mellomprodukt 6

6a. 2,6-dimetyl-4-heptylmetansulfonat

En løsning av metansulfonylklorid i dietyleter ble tilsatt dråpevis til en løsning av 2,6-dimetyl-4-heptanol og trietylamin i eter ved 0°C . Blandingen ble så omrørt i 2 timer

167142

12

ved romtemperatur, så helt i vann og ekstrahert med eter. Den organiske fase ble vasket med fortynnet saltsyre, så vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga tittelforbindelsen (2,6 g) som en farveløs olje. T.l.c. (etylacetat/cykloheksan, 4:6). $R_f = 0,55$.

Fremstilt på samme måte ble:

6b. 2-metylcykloheksylmetansulfonat

T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 7:3). $R_f = 0,75$.

Fra metansulfonylklorid og 2-metylcykloheksan.

Mellomprodukt 7

4-(2-bromfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridin-karboksylsyre-dietyleter

(a) En løsning av 2-brombenzaldehyd (83,7 g) i absolutt etanol (1350 ml) ble avkjølt til -10° under omrøring. Til løsningen ble trifluoreddiksyre (108 g) tilsatt raskt fulgt av en løsning av etyl-3-aminokrotonat (146 g) i etanol (750 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 1 time. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 1 time og ved -10° , så ble blandingen tilsatt dråpevis til en 0,3%ig løsning av saltsyre (7000 ml) under kraftig omrøring. Faststoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og petroleter og tørket i vakuum ved 60° for å gi tittelforbindelsen (156 g). Smp. $142-143^\circ$. T.l.c. (etylacetat/petroleter, 8:2). $R_f = 0,5$.

(b) En løsning av 2-brombenzaldehyd (10,8 g), etyl-3-aminokrotonat (9,36 g) og etylacetoacetat (9,12 g) i absolutt etanol (50 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 15 timer. Blandingen ble så avkjølt, fortynnet med absolutt etanol (250 ml) og tilsatt dråpevis til en 0,2% løsning av saltsyre (2000 ml) under kraftig omrøring. Faststoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med petroleter (150 ml) og tørket i vakuum for å gi tittelforbindelsen (19,3 g). Smp. $142-143^\circ$.

Mellomprodukt 8

4-(2-jodfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridin-karboksylsyre-dietyleter

Ved å følge fremgangsmåten i mellomprodukt 7(a) ga 2-jodbenzaldehyd (46,4 g) og etyl-3-aminokrotonat (73 g) tittelforbindelsen (54,8 g). Smp. 178° . T.l.c. (diklormetan/

etylacetat, 9:1). $R_f = 0,5$.

Mellomprodukt 9

2-2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-metylen-3-okso-butansyre-metylester

En løsning av piperidin (0,11 g) og eddiksyre (0,078 g) i isopropanol (1 ml) ble tilsatt til en løsning av 3-(2-formyl-fenyl)-propensyre-1,1-dimetyletylester (5,2 g) og metyl-acetoacetat (2,55 g) i isopropanol (15 ml). Blandingen ble omrørt ved 60°C i 1 time, så ble løsningsmidlet inndampet og resten ble opptatt i eter (100 ml). Løsningen ble vasket med 1N HCl, vann, mettet bikarbonatløsning, så igjen vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble rensset ved kolonnekromatografi (gradient petrol/eter, 7:3-1:1) for å gi tittelforbindelsen som en blek olje (4,2 g, blanding E/Z-isomerer).

Eksempel 1

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-dietyler

Etyl-3-aminokrotonat (24 g) ble tilsatt til en løsning av mellomprodukt 1a (21,4 g) i eddiksyre, ved romtemperatur. Den røde løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer, så helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med 5% vandig natriumbikarbonatløsning, så med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en mørk olje, som ble eluert på en silikagel-kolonne (CH_2Cl_2 /etylacetat, (9:1). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt faststoff (3,6 g) og omkrystallisert fra etylacetat, smp. 173-175°C. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 9:1). $R_f = 0,4$.

Eksempel 2

4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-dietyler

Til en løsning av mellomprodukt 4 (0,1 g) i diklormetan (0,5 ml) ble det tilsatt trifenylfosforanylideneddiksyre-1,1-dimetyletylester (0,1 g) i diklormetan (0,5 ml) ved romtemperatur. Etter 12 timers tilbakeløpsbehandling i diklormetan ble tetrahydrofuran tilsatt og tilbakeløpsbehandlingen fortsatt i 12 timer. Toluen ble så tilsatt og blandingen tilbakeløps-

167142

14

behandlet i ytterligere 5 timer. Blandingen ble inndampet og resten rensert ved kolonnekromatografi og krystallisert fra petroleter for å gi tittelforbindelsen (120 mg) som en blanding av E- og Z-isomerer.

Eksempel 3

(E)-4-(2-(3-etoksy-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylester

Etyl-3-aminokrotonat (13 g) ble tilsatt til en løsning av mellomprodukt 1b (10,2 g) i eddiksyre (150 ml) ved romtemperatur. Den røde løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, så helt i vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble vasket med 5%ig vandig natriumbikarbonatløsning, så med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en mørk olje (20 g), som ble eluert på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 /etylacetat, 7:3). Tittelforbindelsen ble oppnådd som et hvitt faststoff (4,5 g) og omkrystallisert fra petroleter/dietyleter (9:1), smp. 130-131°C. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). $R_f = 0,50$.

Eksempel 4

4a (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-3-metylester, 5-etylester

Mellomprodukt 1a (0,5 g), etyl-3-aminokrotonat (0,27 g) og metyl-acetoacetat (0,24 g) i etanol ble tilbakeløpsbehandlet i 14 timer. Løsningsmidlet ble så fordampet og den rå oljen ble eluert på en silikagelkolonne (dietyleter/petroleter 7:3) for å gi tittelforbindelsen som et lysegult faststoff (0,25 g), smp. 165-167°C (petroleter). T.l.c. (dietyleter/petroleter, 9:1). $R_f = 0,3$.

Fremstilt på lignende måte ble:

4b (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-3-metylester, 5-(2-metylpropyl)-ester

Smp. 147°C - 149°C (petroleter). T.l.c. (petroleter/etylacetat, 6:4). $R_f = 0,35$ fra mellomprodukt 1a, metyl-3-aminokrotonat og 2-metylpropyl-acetoacetat.

- 4c (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-3-(1-metyletyl)-ester, 5-(2-metoksyetyl)-ester

Smp. 156-157°C (petroleter). T.l.c. (etylacetat/cykloheksan, 1:1). Rf = 0,35 fra mellomprodukt 1a, 1-metyletyl-3-aminokrotonat og 2-metoksyetyl-acetoacetat.

- 4d (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-dimetyler

Smp. 158° - 162° (petroleter/dietyleter, 100:1). T.l.c. (petrol/etylacetat, 6:4). Rf = 0,25 fra mellomprodukt 1a, metyl-3-aminokrotonat og metyl-acetoacetat.

- 4e (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-bis-2-n-propoksyetyler

Smp. 115 - 116° (petrol/eter). T.l.c. (etylacetat/cykloheksan, 1:1). Rf = 0,40 fra mellomprodukt 1a, n-propoksyetyl-3-aminokrotonat og n-propoksyetyl-acetoacetat.

- 4f (E)-4-(2-(3-etoksy-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-etyl-(1,1-dimetyl)-etyler

fra mellomprodukt 1b, 3-oksobutansyre-etyler og 3-aminobutansyre-1,1-dimetyletyler.

Eksempel 5

- 5a (E)-4-(2-(3-oktyloksy-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-dietyler

En suspensjon av mellomprodukt 5 (0,5 g), oktylbromid (0,38 g) og kaliumkarbonat (10 g) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat, vasket grundig med vann og tørket over Na₂SO₄.

Fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble utgitt med petroleter og omkrystallisert fra petroleter for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,3 g), smp. 110-112°. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 9:1). Rf = 0,5.

På lignende måte ble fremstilt:

5b (E)-4-(2-(3-metoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 138-140°C (petrol-eter). T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). Rf = 0,40 fra mellomprodukt 5 og metylbromid.

5c (E)-4-(2-(3-(1-metyloxy)-3-okso-1-propenyl)fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 145-147°C (petrol-eter). T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). Rf = 0,45 fra mellomprodukt 5 og 1-metylbromid.

5d (E)-4-(2-(3-(2-metylpropyloxy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 172-174°C (petrol-eter). T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). Rf = 0,55 fra mellomprodukt 5 og 2-metylpropylbromid.

5e (E)-4-(2-(3-cykloheksyloxy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 175-177°C (petrol-eter). T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 9:1). Rf = 0,40 fra mellomprodukt 5 og sykloheksylbromid.

5f (E)-4-(2-(3-tridecyloxy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 87-89°C. T.l.c. (petroleter/etylacetat, 6:4). Rf = 0,40 fra mellomprodukt 5 og tridecylbromid ved romtemperatur.

5g (E)-4-(2-(3-cykloheptyloxy)-3-okso-1-propenyl)fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 192-194°C. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). Rf = 0,45 fra mellomprodukt 5 og sykloheptylbromid.

5h (E)-4-(2-(3-cyklopentyloxy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietylever

Smp. 182-184°C. T.l.c. (etylacetat/cykloheksan, 1:1). Rf = 0,42 fra mellomprodukt 5 og syklopentylbromid.

Eksempel 6

(E)-4-(2-(3-oktyloksy-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

En suspensjon av mellomprodukt 5 (0,1 g), oktylmetan-sulfonat (0,077 g) og kaliumkarbonat (2 g) i dimetylformamid (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen helles i vann og ekstraheres med etylacetat, vaskes grundig med vann og tørkes over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble utgnidd med petroleter og omkrystallisert fra petroleter for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff, (0,04 g). Smp. 110-112°C. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 9:1). Rf = 0,5.

Eksempel 7

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

En suspensjon av mellomprodukt 5 (0,2 g) og kaliumkarbonat (0,07 g) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble behandlet med tert.-butylbromid (0,14 g) og omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat, vasket grundig med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble krystallisert fra petroleter for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,005 g), smp. 173-175°C.

Eksempel 8

(Z)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

En løsning av forbindelsen fra eksempel 1 (1 g) i diklorometan (250 ml) ble deoksygenert med en strøm av nitrogen i 3 min., fikk så stå under en nitrogenatmosfære i dagslys i 2 uker. Løsningen ble så fordampet og faststoffet ble omkrystallisert to ganger fra petrol/dietyleter (9:1). Det hvite faststoffet som ble oppnådd (0,2 g) ble eluert fem ganger på en silikagelplate (CH_2Cl_2) for å oppnå en farveløs olje. Krystallasjon fra petroleter/dietyleter (9:1) ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,05 g), smp. 143-145°C.

167142

18

T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 9:1). $R_f = 0,40$.

Eksempel 9

9a (E)-4-(2-(3-(2,6-dimetyl-4-heptyloksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

En suspensjon av mellomprodukt 5 (2 g), 2,6-dimetyl-4-heptylmetansulfonat (1,6 g) og kaliumkarbonat (40 g) i dimetylformamid (30 ml) ble omrørt ved 60°C i 12 timer. Blandingen ble helt i vann og ekstrahert med etylacetat, vasket grundig med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en rå olje (3 g) som ble eluert på en silikagelkolonne (dietyleter/petroleter, 8:2) for å gi tittelforbindelsen (0,66 g) som et hvitt faststoff. Smp. 49-52°C. T.l.c. (petroleter/etylacetat, 6:4). $R_f = 0,45$.

Fremstilt på lignende måte ble:

9b (E)-4-(2-(3-(2-metylcykloheksyloksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

Smp. 165-166°C. T.l.c. (metylenklorid/etylacetat, 8:2). $R_f = 0,55$ fra mellomprodukt 5 og 2-metylcykloheksyl-metansulfonat.

Eksempel 10

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dietyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-dietyleter

En løsning av mellomprodukt 1a (3,2 g) i etanol (25 ml) ble avkjølt til 0°C og så ble trifluoreddiksyre (2 ml) tilsatt, fulgt av en løsning av etyl-3-aminokrotonat (10 g) i etanol (25 ml). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, så helt i vann og nøytralisert med 10%ig natriumbikarbonat og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med 10%ig saltsyre, så med vann og tørket over Na_2SO_4 . Fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble eluert på en silikagelkolonne (gradient eter/petrol, 3:7-7:3) for å gi tittelforbindelsen (2 g) som et lysegult faststoff. Smp. 154-155°C. T.l.c. (petroleter/etylacetat, 1:1). $R_f = 0,65$.

Eksempel 11

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-
1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-
dietyleter

(a) En blanding av mellomprodukt 7 (171,5 g), tertiært butylakrylat (67,0 g), tributylamin (97,6 g), palladiumacetat (0,94 g) og trifenyloffosfin (4,4 g) i dimetylformamid (200 ml) ble oppvarmet ved 110° i 24 timer under nitrogen. Blandingen ble så avkjølt, katalysatoren fjernet ved filtrering og det organiske løsningsmidlet ble fordampet til tørrhet. Resten ble oppløst i aceton (700 ml) og den resulterende løsning ble tilsatt dråpevis til en 0,5%ig løsning av saltsyre (8000 ml) under kraftig omrøring. Faststoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og petroleter og tørket i vakuum ved 60° for å gi et gult faststoff. Faststoffet ble omkrystallisert to ganger fra etylacetat (500 ml) for å gi tittelforbindelsen (100 g), smp. 174-175°C. T.l.c. (diklormetan/etylacetat, 8:2). Rf = 0,48.

(b) På lignende måte ga mellomprodukt 8 (91 g) og tertiært butylakrylat (33 g) tittelforbindelsen (46 g).

Eksempel 12

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-
1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-
dietyleter

En løsning av etyl-3-aminokrotonat (19,5 g) i absolutt etanol (75 ml) ble tilsatt til en blanding av (E)-tert.-butyl-2-formyl-cinnamat (11,6 g) og trifluoreddiksyre (11,4 g) i absolutt etanol (90 ml) ved -10-0°C. Blandingen ble aldret i 1,5 timer innenfor dette temperaturområdet og så ble 8%ig vandig natriumbikarbonat (150 ml) tilsatt. Produktet ble ekstrahert med tert.-butylmetyleter (3x200 ml), de kombinerte ekstraktene ble vasket med vann (2x150 ml) og tørket (MgSO₄). Filtrering fulgt av fordampning av løsningsmidlet ga en olje som ble utgnidd med petroleter (50 ml) og så filtrert for å gi et granulært faststoff. Krystallisasjon fra etylacetat (30 ml) ga tittelforbindelsen (8,5 g), smp. 174-175°C.

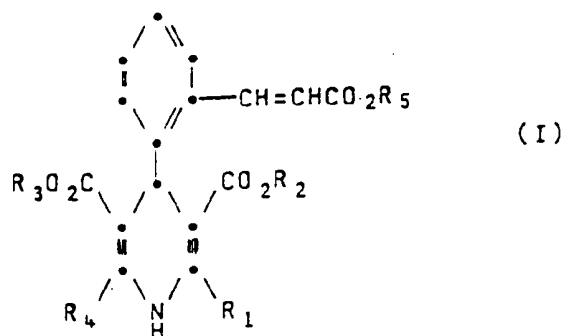
Eksempel 13

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylsyre-metyletylester

Etyl-3-aminokrotonat (1,13 g) og mellomprodukt 9 (2,9 g) i etanol (20 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 13 timer. Løsningsmidlet ble fordampet og restoljen ble renset ved kolonnekromatografi (gradient, petrol/etylacetat, 7:3-1:1) for å gi tittelforbindelsen (0,42 g) som et hvitt faststoff, smp. 165-167°C.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel (I)



hvor

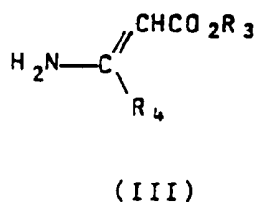
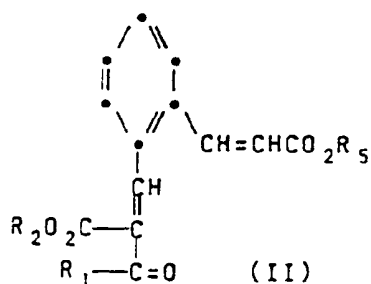
R_1 og R_4 uavhengig representerer en C_1 - C_4 alkylgruppe,

R_2 og R_3 uavhengig representerer en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 alkylkjede som kan være avbrutt av et oksygenatom,

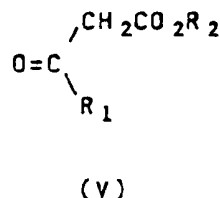
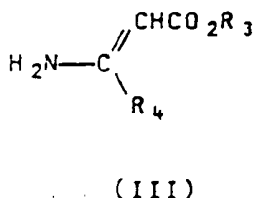
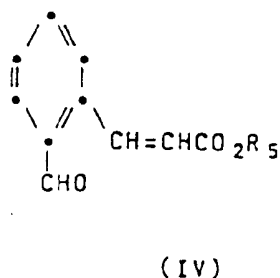
R_5 representerer en C_1 - C_{13} alkylgruppe eller en C_5 - C_8 -cykloalkylgruppe med lineær eller forgrenet kjede, som kan være substituert med en C_1 - C_3 alkylgruppe,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) en forbindelse med formel (II) hvor R_1 , R_2 og R_5 har de betydninger som er definert i formel (I) omsettes med amino-esteren (III) hvor R_3 og R_4 har de betydninger som er definert ovenfor i formel (I):



(b) aldehydet med formel (IV) omsettes med en aminoester med formel (III) og ketoesteren med formel (V), i hvilke de respektive grupper R_5 , R_4 , R_3 , R_2 og R_1 har de betydninger som er defineret for formel (I),



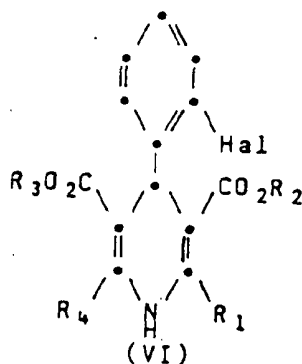
(c) forbindelser med formel (I) hvor R_1 og R_4 er like, og R_2 og R_3 er like, fremstilles ved å omsette aldehydet (IV) med (1) aminoesteren med formel (III) eller (2) en ketoester med formel (V) i nærvær av et ammoniumsalt,

(d) den tilsvarende syre med formel (I) hvor R_5 representerer hydrogen forestres,

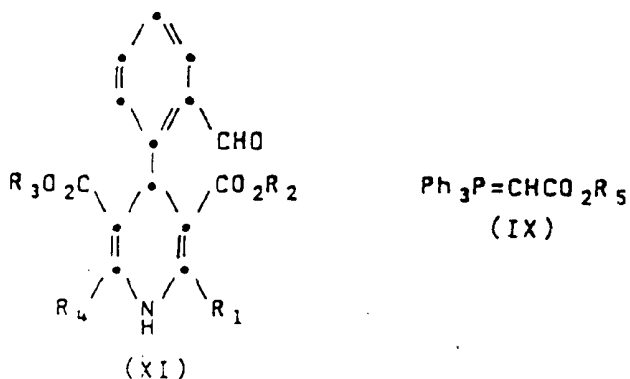
(e) E-isomeren med formel (I) fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel (VI) hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de betydninger som er definert ovenfor for formel I og Hal representerer brom eller jod, med en akrylester $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{R}_5$ (VII), hvor R_5 har de betydninger som er definert i formel (I) i nærvær av et palladiumsalt og en organisk base,

167142

22



(f) en forbindelse med formel (XI), hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de betydninger som er definert for formel (I) omsettes med trifenylfosforanet (IX) hvor R_5 har de betydninger som er angitt for formel (I),



og

(g) Z-isomeren av en forbindelse med formel (I) fremstilles ved å betråle en løsning av den tilsvarende E-isomeren med formel (I).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylysyre-dietyleter, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-
dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-3-metylester-
5-(2-metylpropyl)ester, k a r a k t e r i s e r t v e d
at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-
dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridinkarboksytsyre-dimetyler,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende
utgangsmaterialer.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av
4-(2-(3-(1,1-dimetyletoksy)-3-okso-1-propenyl)-fenyl)-1,4-
dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksytsyre-3-metylester-5-
etylester, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes
tilsvarende utgangsmaterialer.
6. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 1-5, for fremstilling
av E-isomeren av forbindelsen med formel I,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende
utgangsmaterialer.