



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

81568

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 211/90

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	853206
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.08.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdrag	21.08.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.02.86
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
22.08.84 IT 22383/84 P	05.07.85 IT 21460/85 P

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, Verona, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Semeraro, Claudio, Via Allende, 2, Bresso, Italia, (IT)
2. Micheli, Dino, Viale Gramsci, 266, Modena, Italia, (IT)
3. Pieraccioli, Daniele, Via Palladio, 39, Verona, Italia, (IT)
4. Gaviraghi, Giovanni, Via Pergolesi, 13, Verona, Italia, (IT)
5. Borthwick, Alan David, 15 Temple Grove, N.W. 11 7UA, London, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

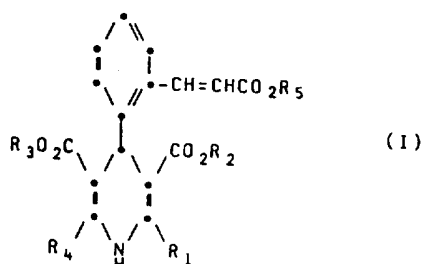
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,4-dihydropyridinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 1867/73 (Bayer, C 07D 211/90), FI A 2120/74 (Bayer, C 07D 211/82)
GB B 1409865 (Science, C 07D 211/90)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

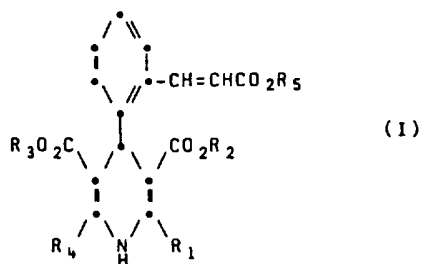
Keksintö koskee heterosyklisiä yhdisteitä, joilla on kaava (I)



jossa R₁ ja R₄ toisistaan riippumatta tarkoittavat C₁₋₄ alkyyliryhmää;
R₂ ja R₃ toisistaan riippumatta tarkoittavat C₁₋₆ suoraa tai haarautunutta alkyyliketjua, joka voi olla happiatomin katkaisema; R₅ tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta C₁₋₁₃ alkyyliryhmää tai C₅₋₈ sykloalkyyli ryhmää, joka voi olla C₁₋₃ alkyylisubstituentin substituoina, sekä niiden valmistusta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet pienentävät solun sisäistä kalsiumioniväkevyyttä rajoittamalla kalsiumionin sisäänvirtausta kalvojen läpi ja voivat siten olla hyödyllisiä sydän- ja verisuonihäiriöitten kuten hypertension hoidossa.

Uppfinningen avser heterocykliska föreningar med formeln (I), vari R_1 och R_4 oberoende av varandra betecknar en C_{1-4} -alkylgrupp; R_2 och R_3 oberoende av varandra betyder en rak eller förgrenad C_{1-6} -alkylkedja, som kan vara avbruten av en syreatom; R_5 är en rakkedjad eller förgrenad C_{1-13} -alkylgrupp eller en C_{5-8} -cykloalkylgrupp, vilken kan vara substituerad med en C_{1-3} -alkylsubstituent; samt framställningen av desamma. Föreningarna med formeln I reducerar intracellulär kalciumjonkoncentration genom begränsning av transmembrana kalciumjoninflytning och kan på denna grund vara användbara för behandling av kardiovaskulära störningar, såsom hypertension.



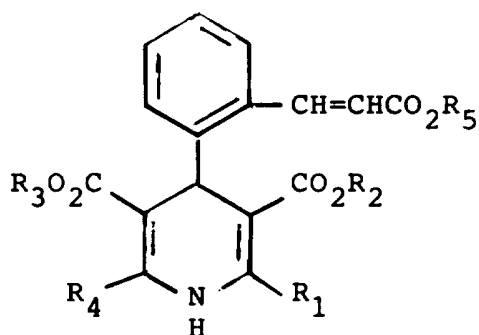
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiini johdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on uusien heterosyklisten johdannaisten valmistus, joilla on vaikutusta kalsiumionien sisäänvirtaukseen kalvojen läpi sydänlihaksen ja sileiden lihasten soluihin.

Solun sisäisten kalsiumionien osa sydänlihaksen ja sileiden lihasten supistumiskykyisen systeemin säätelyssä on hyvin tunnettu. Edelleen on tunnettua, että yhdisteet, jotka rajoittavat solunsisäistä kalsiumioniväkevyyttä estämällä tai vähentämällä kalsiumionien sisäänvirtausta kalvojen läpi sydänlihaksen ja sileiden lihasten supistumiskykyisen systeemin soluissa, ovat hyödyllisiä sydän- ja verisuonihäiriöiden hoidossa.

Nyt on löydetty uusi ryhmä yhdisteitä, jotka vähentävät solunsisäistä kalsiumioniväkevyyttä rajoittamalla kalsiumionien sisäänvirtausta kalvojen läpi, ja täten ne voivat olla käyttökelpoisia sydän- ja verisuonihäiriöiden hoidossa, kuten hypertensiossa, angina pectoriksessa, sydänlihaksen verettömyydessä, verentungoksesta johtuvassa sydämen toiminnan vajavuudessa sekä aivojen verisuoni- ja perifeerisissä häiriöissä.

Keksinnön kohteena on tarkemmin sanottuna menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiini johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I



I

jossa R_1 ja R_4 toisistaan riippumatta tarkoittavat C_{1-4} -alkyyli-ryhmää;

R_2 ja R_3 toisistaan riippumatta tarkoittavat suoraa tai haarautunutta C_{1-6} -alkyyliketjua, joka voi olla happiatomin katkaisema;

R_5 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta C_{1-13} -alkyyli-ryhmää tai C_{5-8} -sykloalkyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmillä.

Tunnetaan keksinnön mukaisille yhdisteille rakenteeltaan läheisiä 1,4-dihydropyridiiniyhdisteitä, joilla on verenkiertoon vaikuttavaa aktiviteettia. FI-patenttihakemuksessa 1867/73 on kuvattu yhdisteitä, joissa 4-fenyyli-ryhmä on substituoitu ryhmällä A-X-B, jossa A on happi tai rikki tai NH, X on C_{1-4} -alkileeni ja B on karboksi tai karboalkoksi. Tyypillinen esimerkki tällaisista ryhmistä on $OCH_2CO_2C_2H_5$. FI-patenttihakemuksessa 2120/74 on kuvattu yhdisteitä, joiden dihydropyridiinirenkaan 4-asemassa on mm. fenyyli-substituentti, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla merkaptolla, nitrolla, nitrilillä, atsidolla, alkyyllillä, alkoksilla, hydroksilla, asyylioksilla, karboalkoksilla, aminolla, asyyliaminolla, monoalkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, $S(O)_n$ -alkyyllillä, fenyyllillä, trifluorimetyyllillä, halogeenilla tai dioksimetyyleenillä. GB-patenttijulkaisussa 1 409 865 on kuvattu yhdisteitä, joissa 4-fenyyli-ryhmä on ortosubstituoitu syklopropyyllillä tai OA:lla, jossa A on alkenyyli, alkinyyli, syklopropyyli, syklopropyylialkyyli, aryylialkenyyli, halogeenialkenyyli tai hydroksiaminoalkyyli. Missään tunnetuissa yhdisteissä ei näin ollen ole 1,4-dihydropyridiinirenkaan 4-fenyyli-substituentin ortoasemassa ryhmää $-CH=CHCO_2R_5$.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä useamassa kuin yhdessä isomeerisessä ja/tai enantiomeerisessä muodossa, ja keksintöön sisältyvät kaikki sellaiset isomeerit, enantiomeerit ja niiden seokset. Siten ryhmä

$-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}_2$ kaavan I mukaisissa yhdisteissä voi esiintyä cis- (Z) tai trans- (E) konfiguraatioissa, ja keksintöön sisältyvät molemmat isomeerit ja niiden seokset.

Esimerkkeihin sopivista ryhmistä R_2 ja R_3 kuuluvat toisistaan riippumatta suorat tai haarautuneet C_{1-4} -alkyyli-ryhmät, kuten metyyli-, etyyli-, isopropyyli-, isobutyryyli- ja tert.-butyyli-ryhmät, tai C_{1-3} -alkoksi-ryhmällä, esim. metoksi- tai propoksi-ryhmällä substituoidut C_{1-4} -alkyyli-ryhmät.

Kun ryhmä R_2 on C_{1-13} -alkyyli-ryhmä, se voi esimerkiksi olla metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyryyli-, sek.-butyyli-, tert.-butyyli-, pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, heksyyli-, 2,6-dimetyyli-4-heptyyli-, oktyyli- ja tridekyyli-ryhmä.

Kun R_2 on sykloalkyyli-ryhmä, se on edullisesti syklopentyyli-, sykloheksyyli- ja sykloheptyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmällä, esim. metyyli-ryhmällä.

Edullisia kaavan mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa ryhmä $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}_2$ esiintyy (E)-konfiguraatiossa.

Edullisia ryhmien R_1 ja R_4 merkityksiä ovat toisistaan riippumatta etyyli ja erityisemmin metyyli.

R_2 ja R_3 tarkoittavat edullisesti toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, isopropyyliä tai isobutyryyliä, tai C_{1-3} -alkoksi-ryhmällä, esim. metoksi- tai propoksi-ryhmällä substituotua etyyli-ryhmää.

R_2 on edullisesti suora tai haarautunut C_{3-9} -alkyyli-ryhmä, kuten isopropyyli-, tert.-butyyli-, 2,6-dimetyyli-4-heptyyli- tai oktyyli-ryhmä, tai C_{5-7} -sykloalkyyli-, esim. syklopentyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu metyyli-ryhmällä.

Erityisen edullinen keksinnön mukainen yhdisteryhmä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_4 tarkoittavat metyyli-ryhmää, R_2 ja R_3 toisistaan riippumatta tarkoittavat metyyli-, etyyli-, isopropyyli-, isobutyryyli-, propoksietyyli- tai metoksietyyli-ryhmää ja R_5 tarkoittaa

C₃₋₇-alkyyliiryhmää, erityisesti isopropyyli-, tert.-butyyli-, 2,6-dimetyyli-4-heptyyli- tai oktyyliiryhmää, tai sykloheksyyliiryhmää, joka voi olla substituoitu metyyliiryhmällä.

5 Tämän erityisen edullisen yhdisteryhmän keskuudessa ne yhdisteet, joissa R₅ tarkoittaa tertiääristä butyyliiryhmää, ovat erityisen edullisia.

10 Keksinnön mukainen erityisen edullinen yhdiste on 4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihapon dietyyliesteri ja erityisemmin sen E-isomeeri.

Muita keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat:

15 4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihapon 3-metyyli-, 5-(2-metyylipropyli)diesteri;

4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihapon dimetyyliesteri; ja

20 4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihapon 3-metyyli-, 5-etyylidiesteri, ja erityisesti niiden E-isomeerit.

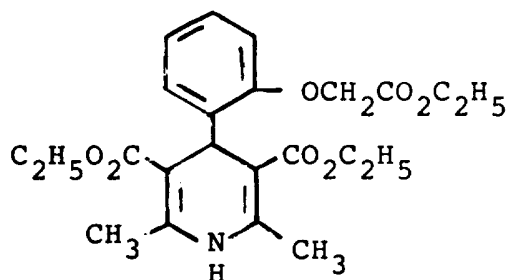
25 Keksinnön mukaiset yhdisteet rajoittavat solunsäisiä ioniväkevyyskäsiä estämällä tai vähentämällä kalvojen välistä kalsiumionien virtausta sisään soluihin. Siten yhdisteet esimerkiksi rajoittavat tai estävät kalsiumionien vaikutuksen depolaroidun sileän lihaksen verisuonen sävyyn.

30 Terapeuttiset vertailukokeet

Uusien yhdisteiden verenkiertoon edullisesti vaikuttava aktiviteetti osoitettiin spontaanisesti hypertensiinillä urosrotilla antamalla tutkittavaa yhdistettä eri suuruuksina annoksina ja määrittämällä annos, joka alentaa verenpainetta 25 % verrattuna käsittelemättömään kontrollieläimeen. Tämä ED₂₅-arvo ilmoitetaan mg/kg-arvona.

Vertailuyhdisteenä käytettiin 1,4-pyridiinijohdannaista, jossa fenyyliiryhmän ortosubstituenttina on $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ja dihydropyridiinirenkaan 3- ja 5-asemassa on $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$. Tämä on analogi FI-patenttihakemuksen 1867/73 esimerkistä 10 tunnetulle yhdisteelle, jossa fenyyliiryhmän substituentti on sama, mutta pyridiinirenkaan 3- ja 5-asemassa on CO_2CH_3 . Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Vertailuyhdiste



Yhdiste	ED ₂₅ (mg/kg)
Vertailu	0,5
Uusi yhdiste, esimerkki 3	0,04
Uusi yhdiste, esimerkki 1	0,006

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten mielenkiintoisia hypertension hoidossa. Ne ovat myös mahdollisesti käyttökelpoisia muiden sydän- ja verisuonihäiriöiden hoitoon, mukaan lukien angina pectoris, sydänlihaksen verettömyys, verentungoksesta johtuva sydämen toiminnan väjyys ja aivojen verisuoni- ja perifeeriset häiriöt. Yhdisteet voidaan yhdistää tavanomaisella tavalla yhden tai useamman farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa.

Siten keksinnön eräs näkökulma on kaavan I mukaisen yhdisteiden farmaseuttiset koostumukset annettuina oraalisesti, kielen alle, ihon läpi, ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tai peräsuoleen.

Oraalisesti annettavaksi farmaseuttinen koostumus voi saada esimerkiksi tablettien muodon, jotka tabletit voivat olla kalvo- tai sokeripäällysteisiä, kapsleiden, jauheiden, rakeiden, liuosten, mukaan lukien siirapit, tai suspensioiden muodon, jotka on valmistettu tavanomaisilla tavoilla hyväksyttäviä kantaja-aineita käyttäen. Kielen alle annettavaksi koostumus voi saada tablettien tai vino-neliöiden muodon, jonka koostumus on tavanomainen.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavaksi kaa-
van I mukaiset yhdisteet voidaan antaa kertaruiskeena tai
jatkuvana infuusiona. Koostumukset voivat saada sellaisia
muotoja kuin suspensiot, liuokset tai emulsiot öljy- tai
vesiliuottimissa, ja ne voivat sisältää muovaavia aineita,
kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointi-
aineita. Ruiskeena annettaviksi nämä yhdisteet voivat saa-
da yksikköannosvalmisteen tai moniannosvalmisteen muodon,
edullisesti säilytysaine lisättynä.

Vaihtoehtoisena ruoansulatuskanavan ulkopuolelle
antamiselle aktiivinen aineosa voi olla jauhemuodossa muo-
dostettavaksi uudelleen sopivan liuottimen kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muotoilla voi-
teiksi tai ummetusperäruiskeiksi peräsuoleen annettaviksi.

Ehdotettu keksinnön mukaisen aktiivisen yhdisteen
vuorokausiannos ihmisen hoitoon on 0,005 - 50 mg, esimer-
kiksi 0,01 - 20 mg, joka voidaan antaa mukavasti yhtenä
tai useampana annoksena. Käytetty tarkka annos riippuu
potilaan iästä ja tilasta, samoin kuin antotavasta.

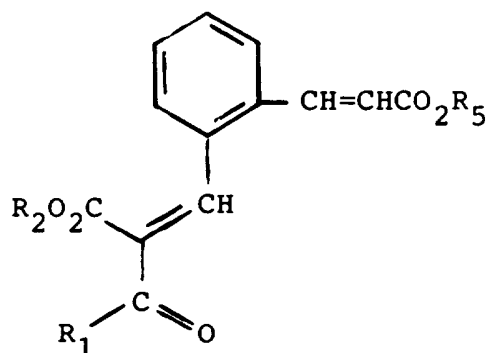
Oraaliseen käyttöön keksinnön mukaisia yhdisteitä
annetaan sopivasti ihmispotilaalle annosalueella 0,01 -
50 mg, edullisemmin 0,1 - 20 mg vuorokaudessa.

Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön keksin-
nön mukaisia yhdisteitä annetaan sopivasti annosalueella
0,005 - 1 mg, edullisemmin 0,01 - 0,5 mg vuorokaudessa.

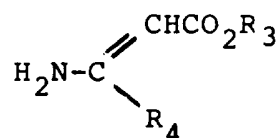
Oraaliseen käyttöön yhdistettä annetaan edullisesti
kahdesti tai useammin, erityisesti kerran vuorokaudessa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä on kuvattu seuraavassa. Välituotteiden substituentit R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 ovat merkityksiltään samat kuin edellä on määritelty kaavan I mukaisille yhdisteille tai ne ovat sellaisia ryhmiä suojatussa muodossa.

Siten kaavan I mukaiset yhdisteet ja erityisemmin niiden E-isomeerit voidaan valmistaa α,β -tyydyttämättömän ketonin (II) reaktiolla aminoesterin (III) kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimessa, kuten alkanolissa, esim. etanolissa tai isopropanolissa ja edullisimmin kuumentamalla esim. 40 - 150°C:ssa.

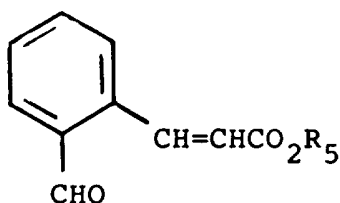


(II)

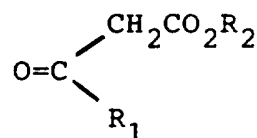


(III)

α,β -tyydyttämätön ketoni (II) voidaan valmistaa saattamalla aldehydi (IV) reagoimaan ketoesterin (V) kanssa liuottimessa, kuten alkanolissa, esim. etanolissa tai isopropanolissa, edullisesti kuumentamalla esim. 40 - 15°C:ssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti katalysaattorin, kuten piperidiiniasetaatin läsnäollessa.



(IV)



(V)

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmän muunnelmassa aldehydi (IV) voidaan saattaa reagoimaan aminoesterin (III) ja ketoesterin (V) seoksen kanssa α,β -tyydyttymättömän ketonin (II) ja aminoesterin (III) reaktiolle edellä kuvatuissa olosuhteissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja erityisesti niiden E-isomeerit, joissa R_1 ja R_4 ovat samat ja R_2 ja R_3 ovat samat, voidaan valmistaa saattamalla aldehydi (IV) reagoimaan aminoesterin (III) kanssa sopivan happokatalyysaattorin läsnäollessa. Esimerkkeihin sopivista happokatalysaattoreista kuuluvat orgaaniset hapot, kuten oksaalihappo; alkaanikarboksyylihapot, kuten etikkahappo; halogeenialkaanikarboksyylihapot, kuten trikloorietikkahappo ja trifluorietikkahappo tai niiden pyridiinisuolat; sulfonihappo, kuten alkanisulfonihappo, esim. bentseenisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo, tai tetrahaloboorihappo, kuten tetrafluoriboorihappo.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa ja lämpötilassa välillä -70 ja $+30^\circ\text{C}$, edullisesti välillä -30 ja $+10^\circ\text{C}$. Sopiviin reaktioliuottimiin kuuluvat aproottiset liuottimet, kuten hiilivedyt, esim. heksaani tai sykloheksaani ja asetonitriili, tai eetterit, kuten tertiäärinen butyyylimetyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani, tai proottiset liuottimet, kuten alkanoli, esim. metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli ja butanoli.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja tarkemmin sanottuna niiden E-isomeerit, joissa R_1 ja R_4 ovat samat ja R_2 ja R_3 ovat samat, voidaan myös valmistaa saattamalla aldehydi (IV) reagoimaan ketoesterin (V) ja ammoniumasetatin kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti liuottimessa, kuten pyridiinissä kuumentaen $50 - 120^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti palautusjäähdyttäen.

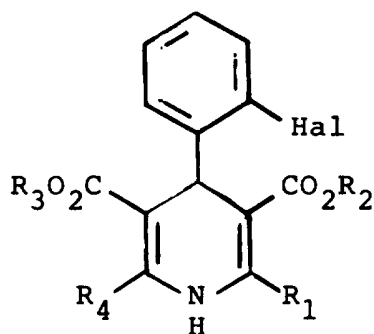
Toisessa keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esteröimällä vastaava kaavan I mukainen happo, jossa R_5 on vety. Siten eräässä

tämän menetelmän toteutusmuodossa kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_5 on vety, alkylointiaineella R_5X , jossa R_5 on kaavassa I määriteltä ja X on poistuva ryhmä, kuten kloridi, bromidi, jodidi tai mesylaatti. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen, kuten alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatin, esim. kaliumkarbonaatin läsnäollessa polaarissa aprottisessa liuotuksessa, kuten dimetyyli-formamidissa tai dimetyylisulfoksidissa mahdollisesti kuumentaen. Siten reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi lämpötilassa alueella 10 - 100°C.

Toisessa tämän menetelmän toteutusmuodossa keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vastaavasta kaavan I mukaisesti karboksyylihaposta, jossa R_5 on vety, aktivoitun johdannaisensa, kuten seka-anhydridin kautta reaktiolla sopivan alkoholin R_5OH kanssa, jossa R_5 on kaavassa I määriteltä tai sen vastaava alkoksidi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_5 tarkoittaa vetyä, voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_5 tarkoittaa tertiääristä butyyli-ryhmää. Hydrolyysi voidaan suorittaa käyttämällä bromivetyä etikkahapossa liuottimen kuten dikloorimetaanin läsnäollessa. Edullisesti reaktio suoritetaan matalassa lämpötilassa, esim. välillä -78 ja +35°C.

Vielä eräässä keksinnön mukaisessa menetelmässä kaavan I mukaisten yhdisteiden E-isomeerit voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan VI mukaista yhdistettä



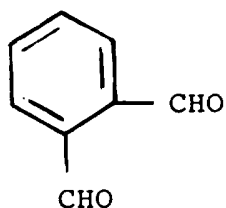
VI

(jossa Hal tarkoittaa bromi- tai jodiatomia) akryylieste-
rillä $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{R}_5$ (VII) katalyyttisen määrän palladiumsuo-
laa, kuten palladiumasetaatia läsnäollessa sopivan orgaa-
nisen emäksen, kuten trialkyyliamiinin, esim. trietyyli-
amiinin tai tri-n-butyylimamiinin läsnäollessa. Reaktio
suoritetaan myös edullisesti triaryylifosfiinin, kuten
tri-o-tolyfosfiinin tai edullisemmin trifenyylifosfiinin
läsnäollessa.

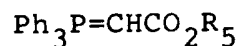
Reaktio suoritetaan edullisesti sopivassa liuottii-
messa, kuten ksyleenissä tai tert.-butyyliasetaatissa tai
edullisimmin dimetyyliformamidissa tai liuottimien seok-
sessa, esim. ksyleeni/dimetyyliformamidissa, edullisesti
kuumentuen. Reaktioseosta lämmitetään edullisesti lämpöti-
la-alueella $80 - 150^\circ\text{C}$, edullisemmin $100 - 110^\circ\text{C}$:ssa.

Karboksyylihapot, jotka muuten ovat kaavan I mukai-
sia paitsi, että R_5 tarkoittaa vetyä, ovat uusia yhdisteitä
ja hyödyllisiä kemiallisina välituotteina valmistettaessa
kaavan I mukaisia yhdisteitä, ja ne ovat keksinnön lisä-
piirre.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa
saattamalla bis-aldehydi (VIII) reagoimaan trifenyylifos-
foraanin (IX) kanssa liuottimessa, kuten metyleeniklori-
dissa tai tolueenissa.

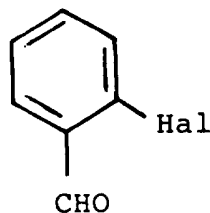


(VIII)



(IX)

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa
saattamalla 2-halogenibentsaldehydi (X)



X

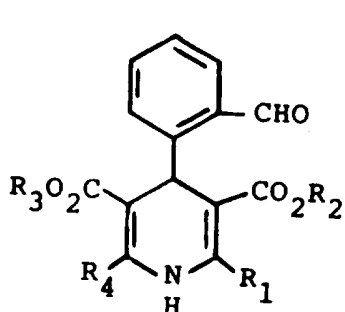
(jossa Hal tarkoittaa bromi- tai jodiatomia) reagoimaan alkyylilesterin (VII) kanssa. Reaktio tapahtuu edellä kaavan VI mukaisen yhdisteen ja akryyliesterin (VII) väliselle reaktiolle kuvatuissa olosuhteissa.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla 2-halogeenibentsaldehydi (X) reagoimaan aminoesterin (III) ja/tai ketoesterin (V) kanssa edellä kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja aminoesterin (III) ja/tai ketoesterin (V) väliselle reaktiolle kuvatuissa olosuhteissa.

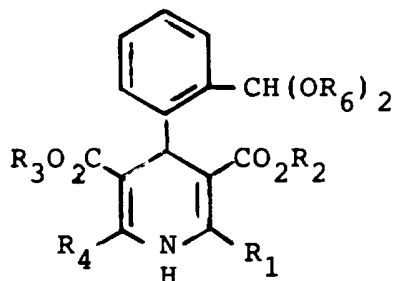
Kaavojen III, V, VII, VIII, IX ja X mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden valmistusmenetelmien kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ryhmä $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}_5$ on cis (Z)-konfiguraatiossa, voidaan valmistaa säteilyttämällä vastaavan trans (E)-isomeerin liuosta. Kun E-isomeerin liuos dikloorimetaanissa typpi-ilmakehässä paljastetaan päivänvalolle, saadaan E- ja Z-isomeerien seos, ja nämä voidaan erottaa vakiomenetelmillä, kuten jakokiteyttämällä ja/tai kromatografisesti.

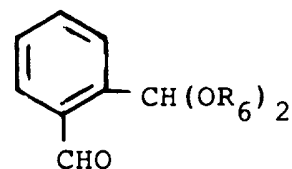
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa yhdisteen XI reaktiolla fosforaanin IX kanssa sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, tetrahydrofuraanissa tai tolueenissa. Edullisesti reaktio suoritetaan kuumentamalla esimerkiksi 40 - 120°C:ssa, edullisesti palautusjäähdyttäen.



(XI)



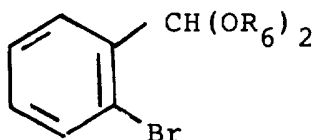
(XII)



(XIII)

Välituote (XI) voidaan valmistaa vastaavan asetaalin (XII; jossa R_6 tarkoittaa alkyyliiryhmää) vesipitoisella happamalla hydrolyysillä.

Kaavan XII mukainen yhdiste voidaan valmistaa aldehydistä (XIII) reaktiolla kaavan III ja/tai V mukaisen yhdisteen kanssa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi välituotteesta (IV) edellä kuvatuissa olosuhteissa. Välituote (XIII) voidaan valmistaa bromibentseenijohdannaisesta (XIV) reaktiolla butyyllilitiumin kanssa liuotimessa, jota reaktiota seuraa dimetyyliformamidin lisäys.



XIV

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Esimerkeissä viite "TLC" tarkoittaa ohutkerroskromatografiaa Merck 60F-254-piihappogeelillä. Kaikki lämpötilat ovat Celsiusasteita.

Välituote 1

a) (E)-3-(2-formyylifenyyli)-2-propeenikarboksyylihappo, 1,1-dimetyylietyyliesteri

Liuos, joka sisälsi trifenyylifosforanylideenietikahapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (54,7 g) kuivassa dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin ortoftaalialdehydin (19,3 g) liuokseen kuivassa dikloorimetaanissa 0°C:ssa 15 minuutin kuluessa. Liuotin haihdutettiin ja öljy otettiin dietyylieetteriin. Kiinteä trifenyylifosfiinioksidi suodatettiin, pestiin eetterillä ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin keltainen öljy (36 g), joka eluoi-
ttiin piihappogeelipylväällä (petrolieetteri/dietyylieetteri, 7 : 3), jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (21,4 g).

T.l.c. (Petrolieetteri/dietyylietteri, 1:1)
Rf=0,45. Samalla tavalla valmistettiin (E)-3-(2-formyyli-
fenyyli)-2-propeenikarboksyylihappo, etyyliesteri (12 g)
o-ftaalialdehydistä (13,4 g) ja trifenyylifosforanyli-
deenietikkahappoetyyliesteristä (34,8 g).

T.l.c. (petrolieetteri/dietyylietteri 1:1). Rf=0,40.

Välituote 2

2-(dietoksimetyyli)bromibentseeni

Seosta, joka sisälsi 2-bromibentsaldehydiä
(33,2 g), trietyyliortoformiaattia (29 g) ja jauhettua am-
moniumkloridia (0,379 g) etanolissa (30 ml), sekoitettiin
kahdeksan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Saatu suspen-
sio suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Saatu keltainen
öljy suodatettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin
otsikkoyhdiste (31 g). Kp. 63° (40 Pa). T.l.c. (petro-
li/dietyylietteri, 6:1) Rf = 0,6.

Välituote 3

2-(dietoksimetyyli)bentsaldehydi

Tetrahydrofuraanin (250 ml) ja eetterin (250 ml)
liuokseen lisättiin 1,2M butyyllilitiumin liuosta heksaa-
nissa (160 ml). Seosta sekoitettiin ja jäähdytettiin
-70°C:seen ja sitten välituote 2 (50 g) lisättiin tipoit-
tain. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin -70°C:ssa 30
minuutin ajan ja sitten dimetyyliformamidin (165 ml) liuos
tetrahydrofuraanissa (75 ml) lisättiin hitaasti tipoittain
pitäen lämpötila -65°C:ssa. Kyllästetty ammoniumkloridin
vesiliuos (150 ml) lisättiin, orgaaninen kerros erotettiin
ja vesikerros uutettiin eetterillä (2 x 70 ml). Yhdistetty
orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Saa-
tu ruskea öljy tislattiin alennetussa paineessa, jolloin
saatiin otsikkoyhdiste (30 g) valkeana vahamaisena kiin-
teänä aineena. Kp. 87°C 120 Pa. T.l.c. (petrolidietyyli-
etteri, 7 : 3) Rf = 0,6.

Välituote 44-(2-formyyli-fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinikarboksyylihappo, dietyyliesteri

5 Etyyli-3-aminokrotonaatin (9, 3 g) sekoitettuun liuokseen jäätikassa (5 ml) 0°C:ssa lisättiin tipoittain välituote 3 (5 g). Kahden tunnin kuluttua reaktio kaadettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja ravisteltiin 10% kloorivetyhapolla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt ruskea öljy puhdistettiin pylväskromatigrafisesti (piihappogeeli, dikloorimetaani/etyyliasetatti 7:3) ja kiteytettiin dietyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,200 g) keltaisena kiinteänä aineena. Sp. 172-173°. T.l.c. (petroli/etyyliasetatti, 7:3) R_f = 0,4.

15 Välituote 54-(2-(2-karboksietenyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

20 Esimerkin 1 yhdisteen (10 g) liuokseen dikloorimetaanissa (70 ml) -78°C:ssa lisättiin hitaasti HBr/CH₃COOH 33 % liuos dikloorimetaanissa (70 ml). Sitten seos lämmitettiin -33°C:eseen ja 10 minuutin kuluttua kaadettiin jää/veteen. pH säädettiin arvoon 6 ja seos uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihdutus tuotti kiinteän aineen, joka kiteytettiin uudelleen petrolieetteri/etyyliasetatista (1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkeana kiinteänä aineena (6,5 g). T.l.c. (CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅/CH₃COOH = 8:2:1) R_f = 0,4. Sp. 175 - 178°.

Välituote 630 6a 2,6-dimetyyli-4-heptyylimetaanisulfonaatti

35 Metaanisulfonyylikloridin liuos dietyylieetterissä lisättiin tipoittain 2,6-dimetyyli-4-heptanolin ja trietyyliaminin liuokseen eetterissä 0°C:ssa. Sitten seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros pestiin laimealla kloorivetyhapolla, sitten vedellä

ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuottimen haihdutus tuotti ot-sikkoyhdisteen (2,6 g) värittömänä öljynä T.l.c. (etyyli-asettaatti/sykloheksaani, 4:6). $R_f = 0,55$.

Samalla lailla valmistettiin:

5 6 b. 2-metyylisykloheksyylimetaanisulfonaatti
 T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasettaatti, 7:3)

$R_f = 0,75$ metaanisulfonyyliklorista ja 2-metyylisyklohek-saanista.

Välituote 7

10 4-(2-bromifenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-
 pyridiinikarboksyylimahappo, dietyyliesteri

 (a) 2-bromibentsaldehydin (83,7 g) liuos absoluut-tisessa etanolissa (1350 ml) jäähdytettiin -10° :eeseen se-koittaen. Liuokseen lisättiin nopeasti trifluorietik-
15 kahappoa (108 g), jota seurasi etyyli 3-aminokrotonaatin (146 g) liuos etanolissa (750 ml) lisättynä tipoit-tain 1 tunnin aikana. Sekoittamista jatkettiin vielä 1 tunnin ajan -10° :ssa ja sitten seos lisättiin tipoit-tain 0,3%:seen kloorivetyhapon liuokseen (7000 ml) voimakkaasti sekoit-
20 taen. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja petrolieetterillä ja kuivattiin tyhjössä 60° :ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (156 g). Sp. $142-143^\circ$. T.l.c. (etyyliasettaatti/petrolieetteri, 8:2) $R_f = 0,5$.

25 (b) Liuos, joka sisälsi 2-bromibentsaldehydiä (10,8 g), etyyli-3-aminokrotonaattia (9,36 g) ja etyyli-asetoasettaattia (9,12 g) absoluuttisessa etanolissa (50 ml), lämmitettiin palautusjäähdytykseen 15 tunniksi. Sit-
30 ten seos jäähdytettiin, laimennettiin absoluuttisella eta-nolilla (250 ml) ja lisättiin tipoit-tain 0,2 %:seen kloo-rivetyhapon liuokseen (2000 ml) voimakkaasti sekoittaen. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin pet-
rolieetterillä (150 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (19,3 g) sp. $142-143^\circ$.

35

Välituote 8

4-(2-jodifenyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-karboksylihappo, dietyyliesteri

5 Seuraamalla välituotteen 7(a) menettelyä 2-jodibentsaldehydi (46,4 g) ja etyyli 3-aminokrotonaatti (73 g) tuottivat otsikkoyhdisteen (54,8 g) sp. 178°. T.l.c. (dikloorimetaani/etyyliasetatti, 9:1) Rf = 0,5.

Välituote 9

10 2-2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyli)-fenyyli)metyleeni-3-okso-butaanikarboksylihappo, metyyliesteri

Piperidiinin (0,11 g) ja etikkahapon (0,078 g) liuos isopropanolissa (1 ml) lisättiin 3-(2-formyyli)-propeenikarboksylihapon-1,1-dimetyylietyyliesterin (5,2 g) ja metyyliasetoasetatin (2,55 g) liuokseen isopropanolissa (15 ml). Seosta sekoitettiin 60°C:ssa 1 tunnin ajan, sitten liuotin haihdutettiin ja jäännös otettiin eetteriin (100 ml). Liuos pestiin 1N HCl:llä, vedellä, kyllästetyllä bikarbonaattiliuoksella, sitten vedellä jälleen ja kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihduttaminen tuotti öljyn, joka puhdistettiin pylväskromatografisesti (gradientti petroli/eetteri, 7:3 - 1:1) jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleana öljynä (4,2 g; seos E/Z isomeerejä).

25 Esimerkki 1

(E)-4-2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksylihappo, dietyyliesteri

30 Etyyli 3-aminokrotonaattia (24 g) lisättiin välituotteen 1a (21,4 g) liuokseen etikkahapossa huoneen lämpötilassa. Punaista liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tunnin ajan, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetatilla. Orgaaninen kerros pestiin 5 % natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihduttaminen tuotti tumman öljyn,

35

joka eluoitiin piihappogeelipylväällä (CH_2Cl_2 /etyyliasettaatti, (9:1)).

5 Otsikkoyhdiste saatiin valkeana kiinteänä aineena (3,6 g) ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, sp. 173 - 175°C. T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasettaatti, 9:1). $R_f = 0,4$.

Esimerkki 2

10 4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyylifenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

15 Väli tuotteen 4 (0,1 g) liuokseen dikloorimetaanissa (0,5 ml) lisättiin trifenyylifosforanylideenietikkahapon 1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,1 g) dikloorimetaanissa (0,5 ml) huoneen lämpötilassa. 12 tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen dikloorimetaanissa lisättiin tetrahydrofuraania ja palautusjäähdytystä jatkettiin 12 tunnin ajan. Sitten lisättiin tolueenia ja seosta palautusjäähdytettiin vielä 5 tunnin ajan. Seos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti ja kiteytettiin petrolista, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (120 mg) E ja Z-isomeerien seoksena.

Esimerkki 3

25 (E)-4-(2-(3-etoksi-3-okso-1-propenyylifenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

30 Etyyli 3-aminokrotonaattia (13 g) lisättiin väli tuotteen 1b (10,2 g) liuokseen etikkahapossa (150 ml) huoneen lämpötilassa. Punaista liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan, kaadettiin sitten veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin 5 % natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, sitten vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuottimen haihduttaminen tuotti tumman öljyn (20 g), joka eluoitiin piihappogeelipylväällä (CH_2Cl_2 /etyyliasettaatti, 7:3). Otsikkoyhdiste saatiin valkeana kiinteänä aineena (4,5 g) ja kiteytettiin uudelleen

petroli/eetteri/dietyylietteristä (9:1); sp. 130-131°C; T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8: 2) Rf = 0,50.

Esimerkki 4

5 4a. (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi-3-okso-1-propenyyl)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihappo 3-metyyliesteri, 5-etyyliesteri

10 Välituotetta 1a (0,5 g), etyyli 3-aminokrotonaattia (0,27 g) ja metyyliasetoasetattia (0,24 g) etanolissa palautusjäähdytettiin 14 tunnin ajan. Sitten liuotin haihdutettiin ja raaka öljy eluoitiin piihappogeelipylväällä (dietyylietteri/petrolieetteri 7:3), jolloin saatiin ot-
sikkoyhdiste vaalean keltaisena kiinteänä aineena (0,25 g), sp. 165-167°C (petrolieetteri). T.l.c. (dietyylietteri/petrolieetteri, 9:1) Rf = 0,3. Samalla tavalla valmistettiin:

20 4b (E)-4-(2-(3-1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyl)-fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihappo 3-metyyliesteri, 5-(2-metyylipropyyli)esteri sp. 147-149° (petrolieetteri) T.l.c. (petrolieetteri/etyyliasetatti 6:4) Rf = 0,35 välituotteesta 1a, metyyli 3-aminokrotonaatista ja 2-metyylipropyyli asetoasetaatista.

25 4c (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyl)fenyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihappo, 3-(1-metyylietyyli)esteri, 5-(2-metoksietyyli)esteri sp. = 156-157°C (petrolieetteri

T.l.c. (etyyliasetatti/sykloheksaani 1:1) Rf = 0,35 välituotteesta 1a, 1-metyylietyyli 3-aminokrotonaatista ja 2-metoksietyyli asetoasetaatista

30 4d(E)-4-(2-(3-1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyl)fenyyli-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksylihappo, dimetyyliesteri, sp. 158-162°

35 (petrolieetteri/dietyylietteri, 100:1). T.l.c. (petroli/etyyliasetatti, 6:4) Rf = 0,25 välituotteesta 1a, metyyli 3-aminokrotonaatista ja metyyliasetoasetaatista

4e (E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, bis-2-n-propoksietyyliesteri

5 T.l.c. (etyyliasetatti/sykloheksaani 1:1) Rf = 0,40 välituotteesta 1a, n-propoksietyyli 3-aminokrotonaatista ja n-propoksietyyli asetoasetaatista

4f(E)-4-(2-(3-etoksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo etyyli(1,1-dimetyyli)etyyliesteri

10 välituotteesta 1b, 3-oksobutaanikarboksyylihapon etyyliesteristä ja 3-aminobuteenikarboksyylihapon 1,1-dimetyyliesteristä

Esimerkki 5

15 5a (E)-4-(2-(3-oktyylioksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, dietyyliesteri

20 Välituotteen 5 (0,5 g), oktyyli bromidin (0,38 g) ja kaliumkarbonaatin (10 g) suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tunnin ajan. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin huolellisesti vedellä ja kuivattiin Na₂SO₄:llä.

25 Liuottimen haihdutus tuotti öljyn, joka jauhettiin petrolieetterin kanssa ja kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkeana kiinteänä aineena (0,3 g), sp. 110-112°. T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 9:1) Rf = 0,5. Samalla tavalla valmistettiin:

30 5b (E)-4-(2-(3-metoksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. 138-140°C (petrolieetteri). T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8:2) Rf = 0,40 välituotteesta 1 ja metyylibromidista.

35 5c(E)-4-(2-(3-(1-metyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. 145-147°C (petrolieetteri)

T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8:2) Rf = 0,45 välituotteesta 5 ja 1 metyylietyyli-bromidista.

5d (E)-4-(2-(3-(2-metyylipropyylioksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri, sp. 172-174°C (petrolieetteri).

T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8:2) Rf = 0,55 välituotteesta 5 ja 2-metyylipropyyli-bromidista.

5e(E)-4-(2-(3-sykloheksyylioksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. 175 - 177°C (petrolieetteri)

T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 9:1) Rf = 0,40 välituotteesta 5 ja sykloheksyyli-bromidista.

5f (E)-4-(2-(3-(tridekyylioksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. 87 - 89°C.

T.l.c. (petrolieetteri/etyyliasetatti, 6:4) Rf = 0,40 välituotteesta 5 ja tridekyyli-bromidista huoneen lämpötilassa.

5g(E)-4-(2-(3-sykloheptyylioksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. = 192-194°C.

T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8:2) Rf = 0,45 välituotteesta 5 ja sykloheptyyli-bromidista

5h (E)-4-(2-(3-syklopentyylioksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. = 182 - 184°C.

T.l.c. (etyyliasetatti/sykloheksaani, 1:1) Rf = 0,42 välituotteesta 5 ja syklopentyyli-bromidista

Esimerkki 6

(E)-4-(2-(3-oktyylioksi-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

Välituotteen 5 (0,1 g), oktyylimetaanisulfonaatin (0,077 g) ja kaliumkarbonaatin (2 g) suspensiota dimetyy-

liformamidissa (5 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tunnin ajan. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin huolellisesti vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuottimen haihduttaminen tuotti öljyn, joka
 5 jauhettiin petrolieetterin kanssa ja kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkeana kiinteänä aineena (0,04 g). Sp. 110-112°C. T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 9:1) $R_f = 0,5$.

Esimerkki 7

10 (E)-4-(2-(3-1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

Välituotteen 5 (0,2 g) ja kaliumkarbonaatin (0,07 g) suspensiota N,N-dimetyyliformamidissa (5 ml) käsiteltiin tert.butyylibromidilla (0,14 g) ja sekoitettiin
 15 huoneen lämpötilassa 20 tunnin ajan. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin huolellisesti vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :llä. Liuottimen haihdutus tuotti öljyn, joka kiteytettiin petrolieetteristä, jolloin
 20 saatiin otsikkoyhdiste valkeana kiinteänä aineena (0,005 g) sp. 173-175°C.

Esimerkki 8

(7)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

25 Esimerkin 1 yhdisteen (1 g) liuosta dikloorimetanissa (250 ml) pelkistettiin typpivirralla 3 min. ajan, sitten se jätettiin seisomaan typpi-ilmakehään päivänvalossa kahdeksi viikoksi. Sitten liuos haihdutettiin ja
 30 kiinteä aine kiteytettiin uudelleen kahdesti petrolieetteri/dietyylietteristä (9:1). Saatu valkea kiinteä aine (0,2 g) eluoitiin 5 kertaa piihappogeelilevyllä (CCH_2Cl_2), jolloin saatiin väritön öljy. Kiteytys petrolieetteri/dietyylietteristä (9:1) tuotti otsikkoyhdisteen valkeana
 35 kiinteänä aineena (0,05 g) sp. 143-145°C. T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 9:1) $R_f = 0,40$.

Esimerkki 9

9a (E)-4-(2-(3-(2,6-dimetyyli-4-heptyylioksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

5 Välituotteen 5 (2 g), 2,6-dimetyyli-4-heptyylimetaanisulfonaatin (1,6 g) ja kaliumkarbonaatin (40 g) suspensiota dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin 60°C:ssa 12 tunnin ajan. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin huolellisesti vedellä ja
10 kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihdutus tuotti raakaa öljyä (3 g), joka eluoitiin piihappogeelipylväällä (dietyylieetteri/petrolieetteri, 8:2), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,66 g) valkeana kiinteänä aineena. Sp. 49-52°C. T.l.c. (petrolieetteri/etyyliasetatti, 6:4) R_f =
15 0,45 Samalla tavalla valmistettiin:

9b (E)-4-(2-(3-(2-metyylisykloheksyylioksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri sp. 165-166°
T.l.c. (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 8:2) R_f = 0,55
20 välituotteesta 5 ja 2-metyylisykloheksyylimetaanisulfonaatista.

Esimerkki 10

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, dietyyliesteri

25 Välituotteen 1a (3,2 g) liuos etanolissa (25 ml) jäähdytettiin 0°C:eseen ja sitten lisättiin trifluorietikkahappoa (2 ml), jota seurasi etyyli-3-aminokrotonaatin (10 g) liuos etanolissa (25 ml). Seosta sekoitettiin
30 0°C:ssa 1 tunnin ajan, kaadettiin sitten veteen ja neutraloitiin 10% natriumbikarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin 10% kloorivetyhapollla, sitten vedellä ja kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihdutus tuotti öljyn, joka eluoitiin piihappogeelipylväällä (gradientti eetteri/petroli, 3:7-7:3), jolloin
35 saatiin otsikkoyhdiste (2 g) vaalean keltaisena kiinteänä

aineena. Sp. = 154 - 155°C T.l.c. (petrolieetteri/etyyliasettaatti, 1:1) Rf = 0,65.

Esimerkki 11

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, dietyyliesteri

(a) Välituotteen 7 (171,5 g), tertiäärisen butyyliakrylaatin (67,0 g), tributyyliamiinin (97,6 g), palladiumasettaatin (0,94 g) ja trifenyylifosfiinin (4,4 g) seosta dimetyyliformamidissa (200 ml) lämmitettiin 110°C:ssa 24 tunnin ajan typpi-ilmakehässä. Sitten seos jäähdytettiin, katalysaattori poistettiin suodattamalla ja orgaaninen liuotin haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin asetoniin (700 ml) ja saatu liuos lisättiin tipoit-
tain 0,5 % klorivetyhapon liuokseen (8000 ml) voimakkaasti sekoittaen. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja petrolieetterillä ja kuivattiin tyhjö-
ssä 60°C:ssa, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine. Kiin-
teä aine kiteytettiin kahdesti uudelleen etyyliasetaatista (500 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (100 g) sp. 174-175°. T.l.c. (dikloorimetaani/etyyliasettaatti, 8:2) Rf = 0,48.

(b) Samalla tavalla välituote 8 (91 g) ja tert. butyyliakrylaatti (33 g) tuottivat otsikkoyhdisteen (46 g).

Esimerkki 12

(E)-4-(2-(3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli)fenyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiini-dikarboksyylihappo, dietyyliesteri

Etyyli 3-aminokrotonaatin (19,5 g) liuos absoluut-
tisessa etanolissa (75 ml) lisättiin (E)tert.butyyli-2-
formyyli-kinnamaatin (11,6 g) ja trifluorietikkahapon (11,4 g) seokseen absoluuttisessa etanolissa (90 ml) läm-
pötilassa välillä -10°C - 0°C. Seosta vanhennettiin 1,5
tunnin ajan tällä lämpötila-alueella ja sitten 8-% nat-
riumbikarbonaatin vesiliuosta (150 ml) lisättiin. Tuote
uutettiin tert.-butyyli-metyyli-etterillä (3 x 20 ml), yh-

distetyt uutteen pestiin vedellä (2 x 150 ml) ja kuivatettiin (MgSO_4). Suodatus, jota seurasi liuottimen haihduttaminen, tuotti öljyn, joka jauhettiin petrolieetterin (50 ml) kanssa, ja suodatettiin sitten, jolloin saatiin rakeinen kiinteä aine. Kiteytys etyyliasetaatista (30 ml) tuotti otsikkoyhdisteen (8,5 g); sp. 174 - 175°C.

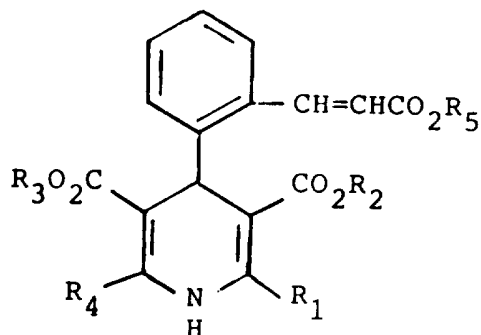
Esimerkki 13

(E)-4-{2[3-[1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihappo, metyylietyyliesteri

Etyyli-3-aminokrotonaattia (1,13 g) ja välituotetta 9 (2,9 g) etanolissa (20 ml) lämmitettiin palautusjäähdyttäen 13 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännösöljy puhdistettiin pylväskromatografisesti (gradientti: petroli/etyyliasetaatti, 7:3 - 1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,42 g) valkeana kiinteänä aineena; sp. 165 - 167°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,4-dihydropyridiini johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I



I

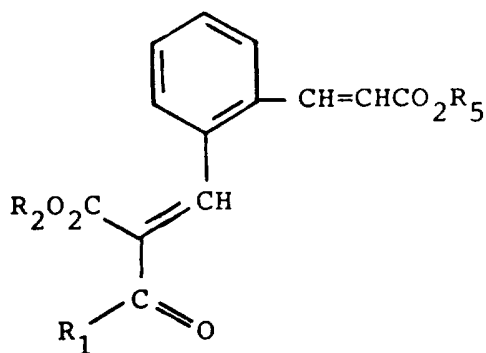
jossa R_1 ja R_4 toisistaan riippumatta tarkoittavat C_{1-4} -alkyyliryhmää;

R_2 ja R_3 toisistaan riippumatta tarkoittavat suoraa tai haarautunutta C_{1-6} -alkyyliketjua, joka voi olla happiatomin katkaisema;

R_5 tarkoittaa suoraketjuista tai haarautunutta C_{1-13} -alkyyli-ryhmää tai C_{5-8} -sykloalkyyli-ryhmää, joka voi olla substi-

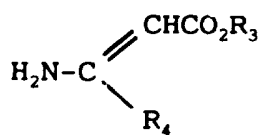
t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on II



II

jossa R_1 , R_2 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan aminoesterin kanssa, jonka kaava on III

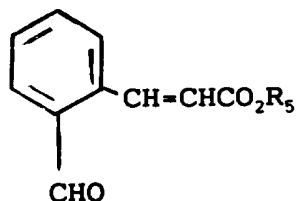


III

jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) aldehydi, jonka kaava on IV

5

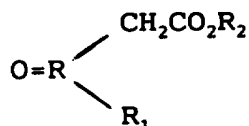


IV

10

jossa R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen aminoesterin kanssa ja ketoesterin kanssa, jonka kaava on V

15



V

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

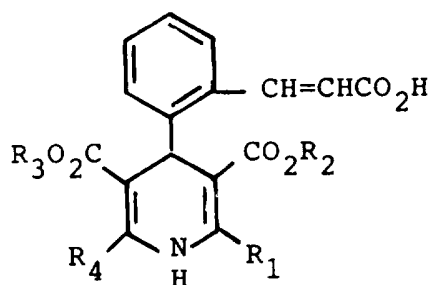
20

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa toisaalta R_1 ja R_4 ja toisaalta R_2 ja R_3 ovat samoja ryhmiä, saatetaan kaavan IV mukainen aldehydi reagoimaan 1) kaavan III mukaisen aminoesterin kanssa tai 2) kaavan V mukaisen ketoesterin kanssa ammoniumsuolan läsnäollessa, tai

25

d) karboksyylihappo, jonka kaava on XV

30

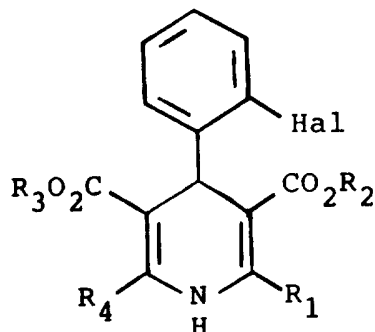


XV

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, este-
röidään, tai

35

e) kaavan I mukaisen yhdisteen E-isomeerin valmistamiseksi saatetaan yhdiste, jonka kaava on VI



VI

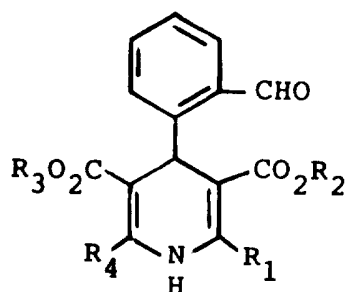
jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal on bromi- tai jodiatomi, reagoimaan akryyliesterin kanssa, jonka kaava on VII



VII

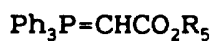
jossa R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä, palladiumsuolan ja orgaanisen emäksen läsnäollessa, tai

f) yhdiste, jonka kaava on XI



XI

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan trifenyylifosforaanin kanssa, jonka kaava on IX



IX

jossa R_5 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Ph on fenyyli-ryhmä,

ja että kaavan I mukaisen yhdisteen E-isomeeriä haluttaessa säteilytetään vastaavan Z-isomeerin saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihapon dietyyliesteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan jokin seuraavista yhdisteistä:

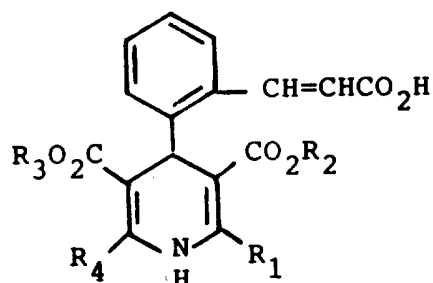
4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihapon 3-metyyli-, 5-(2-metyylipropyyli)diesteri;

4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihapon dimetyyliesteri; ja

4-{2-[3-(1,1-dimetyylietoksi)-3-okso-1-propenyyli]fenyyli}-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3,5-pyridiinidikarboksyylihapon 3-metyyli-, 5-etyylidiesteri.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisen yhdisteen E-isomeeri.

5. Yhdiste, joka on käyttökelpoinen välituotteena valmistettaessa kaavan I mukaisia terapeuttisesti aktiivisia 1,4-dihydropyridiinijohdannaisia, tunnettu siitä, että sen kaava on XV

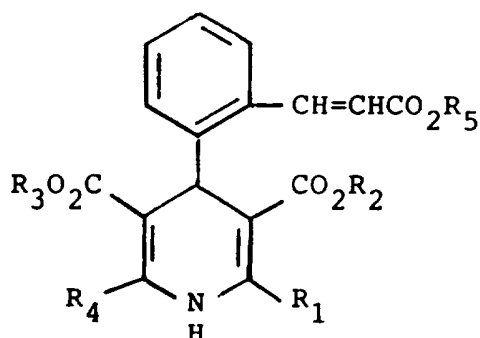


XV

jossa R₁, R₂, R₃ ja R₄ tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,4-dihydropyridinderivat med formeln I



I

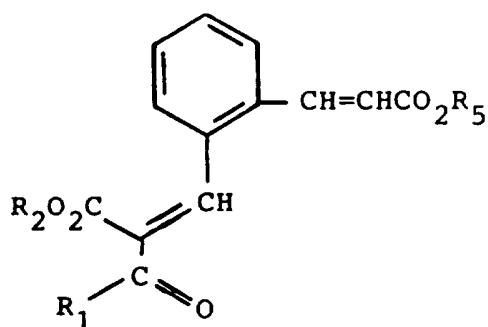
vari R_1 och R_4 oberoende av varandra betecknar en C_{1-4} -alkylgrupp;

R_2 och R_3 oberoende av varandra betecknar en rak eller förgrenad C_{1-6} -alkylkedja, vilken kan vara avbruten med en syreatom;

R_5 betecknar en C_{1-13} -alkylgrupp med rak eller förgrenad kedja eller en C_{5-8} -cykloalkylgrupp, vilken kan vara substituerad med en C_{1-3} -alkylgrupp,

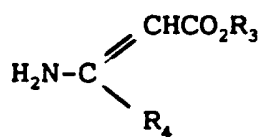
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II



II

vari R_1 , R_2 och R_5 har ovan angivna betydelse, omsätts med en aminoester med formeln III

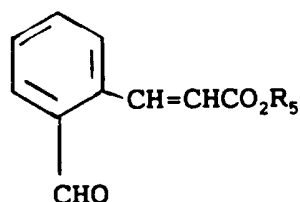


III

vari R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, eller

b) en aldehyd med formeln IV

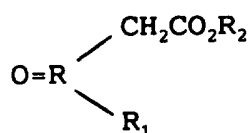
5



IV

10

vari R_5 har ovan angivna betydelse, omsätts med en aminoester med formeln III och en ketoester med formeln V



V

15

vari R_1 och R_2 har ovan angivna betydelse, eller

c) för framställning av föreningar med formeln I,

vari å ena sidan R_1 och R_4 och å andra sidan R_2 och R_3 är

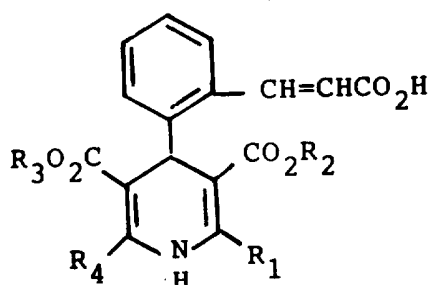
20

likadana grupper, omsätts en aldehyd med formeln IV

1) med en aminoester med formeln III eller 2) med en ketoester med formeln V i närvaro av ett ammoniumsalt, eller

d) en karboxylsyra med formeln XV

25



XV

30

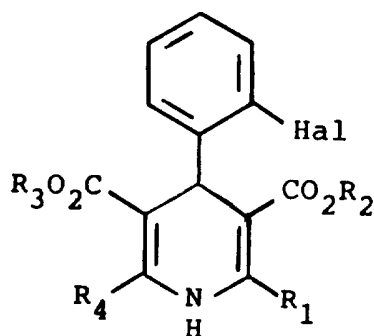
vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, förestas, eller

e) för framställning av E-isomeren av en förening

35

med formeln I omsätts en förening med formeln VI

5



VI

10

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och Hal är en brom- eller jodatomb, med en akrylester med formeln VII

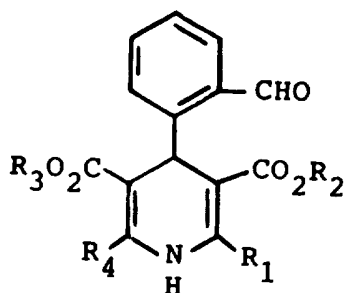


VII

15

vari R_5 har ovan angivna betydelse, i närvaro av ett palladiumsalt eller en organisk bas, eller
f) en förening med formeln XI

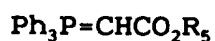
20



XI

25

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, omsätts med ett trifenylfosforan med formeln IX



IX

30

vari R_5 har ovan angivna betydelse och Ph är en fenylgrupp, och att, om så önskas, E-isomeren av en förening med formeln I bestrålas för erhållande av den motsvarande Z-isomeren.

35

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer dietylster av 4-{2-[3-[1,1-dimetyloxi)-3-oxo-1-propenyl]fenyl}-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer någon av de föl-
jande föreningar:

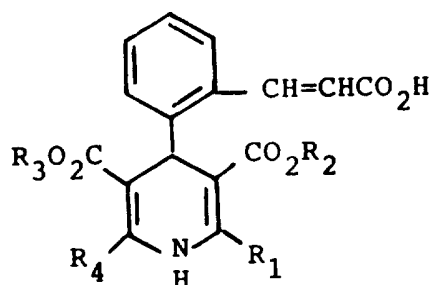
3-metyl-, 5-(2-metylpropyl)diester av 4-{2-[3-[1,1-dime-
tyletoxi)-3-oxo-1-propenyl]fenyl}-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-
3,5-pyridindikarboxylsyra;

dimetyler av 4-{2-[3-[1,1-dimetyletoxi)-3-oxo-1-prop-
enyl]fenyl}-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboxyl-
syra; och

3-metyl-, 5-etyldiester av 4-{2-[3-[1,1-dimetyletoxi)-3-
oxo-1-propenyl]fenyl}-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridin-
dikarboxylsyra.

4. Förfarande enligt något av patenkraven 1 - 3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer E-
isomerer av en förening med formeln I.

5. Förening, vilken är användbar såsom mellanpro-
dukt vid framställning av terapeutiskt aktiva 1,4-dihydro-
pyridinderivat, k ä n n e t e c k n a t därav, att den
har formeln XV



XV

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har samma betydelse som i patent-
kravet 1.