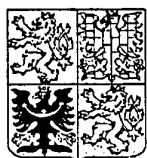


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **5922-85**

(22) Přihlášeno: 15. 08. 85

(30) Právo přednosti:

17. 08. 84 GB 84/8421039

21. 06. 85 GB 85/8515751

(40) Zveřejněno: 15. 02. 95

(47) Uděleno: 28. 02. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 05. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

C 07 D 401/06

C 07 D 401/12

C 07 D 401/14

C 07 D 409/12

C 07 D 409/14

C 07 D 413/12

C 07 D 413/14

(73) Majitel patentu:

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED,  
Berkshire, GB;

(72) Původce vynálezu:

Archibald John Leheup, Buckinghamshire,  
GB;

Ward Terence James, Berkshire, GB;  
Opalko Albert, Berkshire, GB;

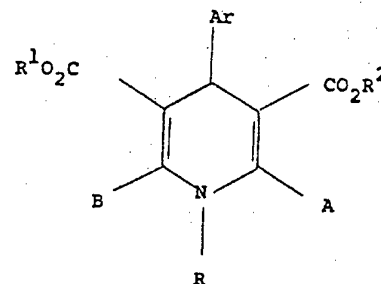
(54) Název vynálezu:

**Deriváty kyseliny**

**1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové**

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové vzorce I, které mají farmaceutické vlastnosti, zejména jde o antihipertenzivní látky, které je možno použít pro výrobu farmaceutických prostředků k léčení zvýšeného krevního tlaku a dalších srdečních chorob.



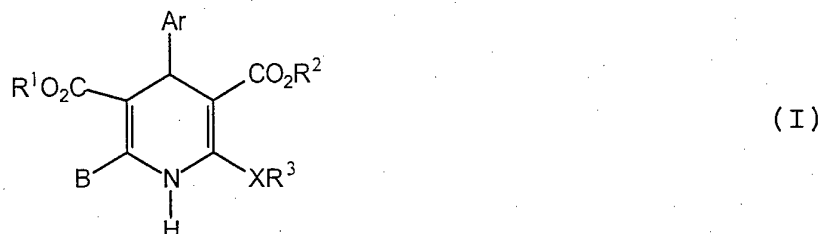
## Deriváty kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů kyseliny 1,4-dihydro-4-(aryl- nebo heteroaryl)-2-(popřípadě substituované)-6-/(N-hetero-aryl)pyridin/-3,5-dikarboxylové. Tyto látky mají antihypertenzivní účinek a jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení a prevenci zvýšeného krevního tlaku.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I

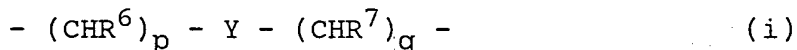


kde

Ar znamená fenyl, thienyl, benzofurazanyl nebo chinolyl, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jedním až pěti substituenty ze skupiny atom halogenu, nižší halogenalkyl, alkoxykupina a nitroskupina,

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup>, stejné nebo různé znamenají nižší alkylové zbytky,

X znamená skupinu obecného vzorce i) nebo ii)



kde

Y znamená skupinu NR<sup>8</sup> nebo přímou chemickou vazbu,

r znamená celé číslo 0, 1 nebo 2,

p a q znamenají celá čísla 0, 1 nebo 2,

za předpokladu, že p a q neznamenaají současně 0 v případě, že Y znamená přímou chemickou vazbu,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl,

$R^3$  znamená imidazolyl, triazolyl, pyridyl nebo benzimidazolyl, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány nižším alkylovým zbytkem,

B znamená nižší alkyl nebo aminoskupinu,

pojem "nižší" ve spojení s alkylovou skupinou nebo s alkoxy-skupinou znamená skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin.

Pod pojmem alkyl se rozumí skupina nebo část skupiny, například arylalkylové skupiny nebo alkoxy skupiny, pojem znamená jakýkoliv nasycený alifatický uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, například s 1 až 4 atomy uhlíku. Příkladem těchto zbytků mohou být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl a n-hexyl.

Zbytek, popřípadě substituovaný, je zbytek, který může být substituován na atomu uhlíku shora definovaným počtem substituentů ze skupiny atomy halogenu, například chloru, bromu nebo fluoru, alkyl, alkoxy skupina, halogenalkyl, například trifluormethyl nebo halogenalkoxy skupina, například skupina  $\text{CHF}_2\text{O}-$  nebo  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$ , a dále nitroskupina.

Příkladem  $R^1$  a/nebo  $R^2$  mohou být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl a butyl.

Výhodnými hodnotami pro  $R^1$  a/nebo  $R^2$  jsou methyl a ethyl.

Příkladem  $R^3$  může být imidazolyl, například 1- nebo 3-imidazolyl, pyridyl, například 2- nebo 3-pyridyl, triazolyl, například 2-triazolyl. Výhodnými skupinami jsou 1-imidazolyl a 3-pyridyl.

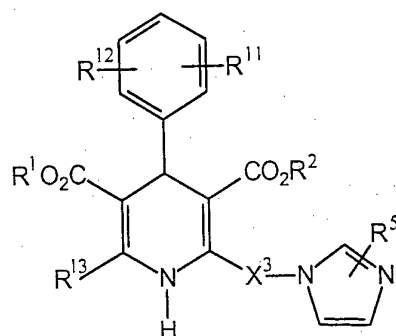
Příkladem X mohou být nezávisle na sobě skupina  $-\text{NR}^8$  - atom kyslíku, methylenová skupina, skupiny  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , dále skupiny obecného vzorce  $-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{Z}-(\text{CH}_2)_2-$  nebo  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Z}-\text{CH}_2-$ , kde Z znamená skupinu  $-\text{NR}^8-$  nebo přímou vazbu.

Příkladem B může být methyl, aminoskupina a  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ . Výhodnými příklady jsou methylová skupina a aminoskupina.

Výhodnými příklady X jsou skupiny  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  a  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ .

Do výhodných významů symbolu Ar spadají 2- a/nebo 3-substituované fenylové skupiny, například 2- a/nebo 3-nitrofenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2-trifluormethylfenyl nebo pentafluorfenyl.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny, které je možno vyjádřit obecným vzorcem Ia



(Ia)

kde

$R^1$  a  $R^2$  mají shora uvedený význam,

$R^5$  znamená atom vodíku nebo nižší alkyl,

$X^3$  znamená skupiny  $-CH_2-$ ,  $-CH_2NHCH_2-$ ,  $-CH_2NH(CH_2)_2-$ ,  
 $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2O-$ ,  $-CH_2O-$  nebo  $-CH(CH_3)-$ ,

$R^{11}$  a  $R^{12}$  znamenají atom vodíku, nitroskupinu, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu a

$R^{13}$  znamená aminoskupinu nebo nižší alkyl, s výhodou methyl, jakož i soli těchto sloučenin a jejich opticky aktivní isomery.

Příkladem  $R^1$  může být methyl nebo ethyl. Příkladem  $R^2$  může být methyl nebo ethyl. V případě, že  $R^{11}$  znamená atom vodíku, může  $R^{12}$  znamenat například 3-nitroskupinu nebo 2-trifluormethyl. Příkladem  $R^{11}$  a  $R^{12}$  v případě, že jde o 2,3-dihalogenovou skupinu, mohou být 2,3-dichlorsubstituované skupiny, 3-nitro-2-halogenovaná skupina nebo 3-halogen-2-nitroskupina.

Pod pojmem "nižší" se v průběhu přihlášky rozumí zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku.

Dalšími výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce Ia, v nichž 1-imidazolylový zbytek je nahrazen pyridinovým kruhem, jde s výhodou o 3-pyridyl.

Sloučeniny obecného vzorce I mají farmaceutický účinek, jde zejména o antihypertenzivní a/nebo hypotenzivní látky, jak je možno prokázat při pokusech na teplokrevných živočiších a je tedy možno je předurčit pro léčbu zvýšeného krevního tlaku. Mimoto vzhledem k tomu, že tyto látky antagonisují pohyb vápníku směrem do buňky, jde také o vasodilatační látky, které je možno užít pro léčbu různých srdečních obtíží, například záchvatů anginy pectoris, při srdečních arythmiích, při zvětšení srdce a při spasmech koronárních cév. Mimoto působí sloučeniny obecného

vzorce I také inhibici shlukování krevních destiček a inhibici thromboxansynthetázy. Tyto účinky ve spojení s antihypertenzivním účinkem předurčuje tyto látky potenciálně k léčbě srdečních a cévních onemocnění, zvláště thromózy.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou antihypertenzivní účinnost při následujícím pokusu.

Krevní tlak spontánně hypertenzivních krysích samců a samic se měří při teplotě 37 °C manžetou, nasazenou na kořen ocasu. Krysy jejichž systolický tlak je nižší než 20,6 kPa se z pokusu vyřadí. Krysám se potom perorálně podává zkoumaná látka ve vhodném nosiči. Systolický tlak se zaznamená před pokusem a v předem určených časových intervalech po podání zkoumané látky. Srdeční frekvence se snímá na ocasní tepně. Výsledky se analyzují statisticky zjištěním variace ve skupinách.

Při tomto postupu poskytují reprezentativní sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, výsledky, které jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

| sloučenina                                                                                                                                       | dávka<br>(mmol/kg<br>perorálně) | krevní tlak<br>% původní hodnoty,<br>hodiny po podání |    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|----|-----|
|                                                                                                                                                  |                                 | 2                                                     | 6  | 24  |
| B-ethyl-5-methyldi-<br>ester kyseliny 1,4-di-<br>hydro-2-(imidazol-1-<br>-ylmethyl)-6-methyl-4-<br>-(3-nitrofenyl)pyridin-<br>-3,5-dikarboxylové | 0,15                            | 42                                                    | 46 | 85  |
|                                                                                                                                                  | 0,03                            | 48                                                    | 62 | 105 |
|                                                                                                                                                  | 0,003                           | 65                                                    | 70 | 83  |
| diethylester kyseliny<br>1,4-dihydro-2-[2-imida-<br>zol-1-yl)ethyl]-6-met-<br>hyl-4-(2-nitrofenyl)py-<br>ridin-3,5-dikarboxylové                 | 0,15                            | 35                                                    | 42 | 74  |
|                                                                                                                                                  | 0,03                            | 63                                                    | 99 | 105 |

Antagonismus proti pohybu kalcia směrem do buňky je možno prokázat tak, že se zkoumá vliv účinné látky na izolovanou vrátnici krysy, a to na zvýšení koncentrace iontu vápníku in vitro.

Při tomto pokusu bylo zapotřebí molární koncentrace  $2 \times 10^{-7}$  molu 1,4-dihydro-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)-pyridin 3,5-dikarboxylové kyseliny ve formě 3-ethyl-5-methylesteru k redukci příslušné odpovědi o 50 %.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou účinnost inhibice shlukování krevních destiček modifikací způsobu, který byl popsán v publikaci Fantl, Australian J. Exp. Biol. Med. Sci. 45, 355-62, 1967.

Protože shlukování krevních destiček je počátečním stupněm tvorby thrombu, je pravděpodobné, že sloučeniny, které brání shlukování nebo snižují tendenci krevních destiček ke shlukování, také působí inhibici počátku arteriosklerotického procesu. Účinek látek na snížení sklonu krevních destiček ke shlukování se měří v krevní plasmě, bohaté na destičky, a obsahující malé množství kyseliny arachidonové, která zvyšuje shlukování in vitro a je pravděpodobně látkou, která podporuje shlukování také v živém organismu. Účinnost této látky byla zkoumána následujícím způsobem:

Novozélandští bílí králíci o hmotnosti 2,5 až 3 kg se uspi injekcí pentobarbitonu sodného do okrajové žíly ucha v dávce 30 až 40 mg/kg. Potom se vsune kanula do krkavice a odebere se 100 až 150 ml krve do stříkaček o objemu 50 ml s obsahem 3,8 % citrátu sodného (poměr krve k citrátu je 9 : 1).

Potom se krev odstředí při 1 500 otáčkách/min. 10 minut při teplotě 5 °C a oddělí se plasma bohatá na destičky (PRP). Destičky se potom udržují v průběhu pokusu ve zkumavce do odstředivky z plastické hmoty se šroubovacím uzávěrem.

K měření se užije dvoukanálový přístroj na měření shlukování krevních destiček (HU agregometer, A. Browne Ltd, Leicester, GB). Vzorky o objemu 1,0 ml PRP se přehřívají 5 až 10 minut a míchají se kontinuálně při 1 100 otáčkách/min. Shlukování se vyvolá přidáním 250  $\mu$ m kyseliny arachidonové v objemu 8  $\mu$ l ke vzorku. Vstup přístroje se nastaví na maximum a citlivost záznamového zařízení se nastaví tak, aby vlivem kyseliny arachidonové došlo k záznamu, který zasahuje celou stupnici.

Kontrolní záznamy se získají jako maximální snížení po přidání 250  $\mu$ mol kyseliny arachidonové.

Vzorky PRP se předem inkubují 1 minutu se zkoumanou látkou a potom se přidá kyselina arachidonová. Potom se zaznamená maximální pokles po přidání kyseliny arachidonové. Všechny sloučeniny se ze začátku zkoumají při konečné koncentraci  $10^{-4}$  molu, tj. přidá se 10  $\mu$ l zásobního roztoku o koncentraci  $1 \times 10^{-2}$  molu látky, rozpuštěné v destilované vodě.

Jako pozitivní kontrola se užije dazoxiben, inhibitor thromboxansyntetázy, který byl popsán v publikaci Randall, J.J., et al Research 23, 145 až 162, 1981, a všechny zkoumané látky se srovnávají s účinkem dazoxibenu. Účinnost zkoumaných látek se vyjádří jako poměr  $IC_{50}$  dazoxibenu a zkoumané látky, přičemž  $IC_{50}$  je dávka, která způsobuje inhibici shlukování na 50 %. Čím vyšší je uvedený poměr, tím účinnější je zkoumaná látka ve srovnání s dazoxibinem.

## Tabulka

| sloučenina                                                                                                               | inhibice shlukování krevních destiček (poměr účinnosti, dazoxiben = 1) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-[2-(imidazol-1-yl)-ethyl]-6-methyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové         | 0,79                                                                   |
| 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-(imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové        | 1,2                                                                    |
| dimethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-[2-(imidazol-1-yl)-ethyl]-6-methyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové        | 1,64                                                                   |
| 5-ethyl-3-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-6-[(3-pyridyloxy)methyl]pyridin-3,5-dikarboxylové | 1,1                                                                    |

Sloučeniny, které mají schopnost inhibice thromboxansyntetázy, je tedy možno použít k léčbě nebo k prevenci onemocnění srdečního a cévního ústrojí, jako jsou trombóza, artheroskleróza, záchvaty nedokrevnosti mozku a anginy pectoris, jakož i periferních cévních onemocnění a migrény.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou schopnost inhibice thromboxanu při následujícím standardním pokusu:

## a) tvorba thromboxanu

Z anestetizovaného králíka se odebere přibližně 75 ml krve a tato krev se odstředí při 1 500 otáčkách/min 10 minut, čímž se získá plasma, bohatá na krevní destičky (PRP). Vzorek PRP se potom inkubuje 10 minut při teplotě 37 °C za přítomnosti nosného prostředí nebo zkoumané látky. Shlukování destiček se vyvolá přidáním adenosindifosfátu a adrenalinu. Zkumavky se inkubují 3 minuty, potom se odstředí při 10 000 otáčkách za minutu také 3 minuty a potom se odeberou vzorky o objemu 50 ml ze supernatantu pro radioimunologickou zkoušku na thromboxan B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>).

b) Radioimunologický průkaz TxB<sub>2</sub>

Celkový inkubovaný objem je 150  $\mu\text{l}$  s obsahem 50  $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$ -TxB<sub>2</sub> (0,005  $\mu\text{Ci}$ ), 50 ml vzorku autentického TxB<sub>2</sub> v množství 5 až 300 pg na zkumavku jako standard a 50  $\mu\text{l}$  králíčího antiséra proti TxB<sub>2</sub> v koncentraci, která váže 50 % H-TxB<sub>2</sub>. Po hodinové inkubaci při teplotě místnosti se zkumavky dále inkubují 16 až 20 hodin při teplotě 4 °C. Potom se přidá 1 ml aktivního uhlí, povlečeného dextranem, a zkumavky se dále inkubují v ledu 10 minut. Potom se vzorky odstředí při 10 000 otáčkách za minutu 10 minut a 500 ml supernatantu se přidá k 5 ml scintilační kapaliny. Měřením radioaktivity supernatantu je možno zjistit množství  $^3\text{H}$ -TxB<sub>2</sub> vázané na protilátky. Koncentrace neznačeného TxB<sub>2</sub> ve vzorku se potom stanoví v lineární standardní křivky.

Při shora uvedeném testu poskytovaly sloučeniny z příkladů 1, 2 a 5 hodnoty IC<sub>50</sub> 5,0, 2,3 a 12,3  $\mu\text{M}$ . Při tomtéž pokusu poskytuje antihypertenzivní látka nifedipin IC<sub>50</sub> větší než 1 000  $\mu\text{M}$ . Hodnota IC<sub>50</sub> představuje koncentraci účinné látky, při jejímž použití je možno dosáhnout 50% inhibice TxB<sub>2</sub>.

Některé sloučeniny obecného vzorce I mají také inhibiční účinnost proti fosfolipáze A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) a jsou tedy předurčeny pro použití jako protizánětlivé a protialergické látky. Zvláště zajímavé jsou v tomto směru sloučeniny obecného vzorce I, v němž Ar znamená arylový zbytek s nitroskupinou v poloze 2. Například sloučenina z příkladu 2 vyvolá 77% inhibici účinnosti proti PLA<sub>2</sub> v koncentraci 100  $\mu\text{M}$ . Účinnost PLA<sub>2</sub> je možno stanovit způsobem podle publikace Franson R.C., kapitola 12, Intracellular Metabolism of Ingested Phospholipids. Liposomes: from Physical Structure to Therapeutic Applications, North-Holland Biomedical Press, 1981, strany 349 až 380 a jde v podstatě o měření hydrolýzy fosfolipidů membrány E. coli s uvolněním volné kyseliny [1-C<sup>14</sup>] olejové z polohy na uhlíkovém atomu č. 2 fosfolipidů působením PLA<sub>2</sub> z lidských krevních destiček.

Vynález popisuje také způsob výroby sloučenin obecného vzorce I. Obecně je možno uvést, že sloučeniny obecného vzorce I a meziprodukty s analogickou strukturou je možno připravit modifikací základních způsobů, které byly popsány například v publikaci Drugs of the Future, sv. VI, č. 7, 1981, strany 427 až 440. Prvním postupem může být způsob pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, v němž B znamená nižší alkyl, za předpokladu, že

- a) r je odlišné od 0 a
- b) v případě, že Y znamená skupinu -NR<sup>8</sup>-, pak p znamená celé číslo 1 nebo 2,

postup spočívá v tom, že se uvedou v reakci odpovídající sloučeniny obecných vzorců II, III a IV



kde

Ar, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají shora uvedený význam,

jeden ze substituentů

T<sup>1</sup> a T<sup>2</sup> znamená XR<sup>3</sup> a druhý B, kde XR<sup>3</sup> a B mají shora uvedený význam.

Postup se provádí s výhodou za zahřátí, například při teplotě varu pod zpětným chladičem v inertním, s výhodou polárním rozpouštědle, například ethanolu, toluenu, dimethylformamidu, isopropanolu nebo acetonitrilu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat v případě substituentů, zahrnutých pod podmínkami a) a b) také tak, že se uvede do reakce odpovídající shora uvedená sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce V



kde

Ar, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají shora uvedený význam a

jeden ze substituentů

$T^1$  a  $T^2$  znamená  $XR^3$  a druhý znamená B za předpokladu, že v případě, že  $T^2$  znamená  $XR^3$ , má  $T^1$  odlišný význam od aminoskupiny.

Postup je možno provádět za zahřátí, například při teplotě varu pod zpětným chladičem v inertním, s výhodou v polárním rozpouštědle, například ethanolu, acetonitrilu, isopropanolu, toluenu nebo dimethylformamidu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat v případě substituentů, zahrnutých pod podmínky a) a b) tak, jak byly svrchu uvedeny také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce  $ArCHO$  s odpovídajícími sloučeninami obecných vzorců VI a V



a



kde

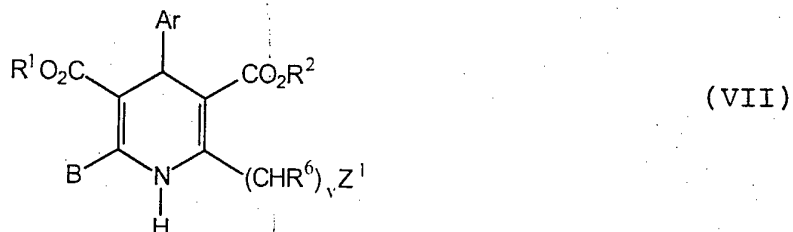
$Ar$ ,  $R^1$ , a  $R^2$  mají shora uvedený význam a

jeden ze substituentů

$T^1$  a  $T^2$  znamená  $XR^3$  a druhý B za předpokladu, že v případě že  $T^2$  znamená  $XR^3$ , má  $T^1$  význam odlišný od aminoskupiny.

Tento postup je nutno provádět za zahřátí reakčních složek, například při teplotě varu pod zpětným chladičem v inertním, s výhodou polárním rozpouštědle, například ethanolu, acetonitrilu, isopropanolu, toluenu nebo dimethylformamidu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat také reakcí sloučenin obecných vzorců VII a VIII



a



kde

$B$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  a  $R^7$  mají shora uvedený význam,

jeden ze substituentů

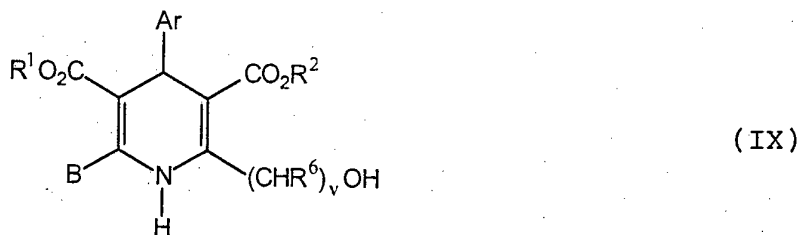
$Z^1$  a  $Z^2$  znamená atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, a druhý znamená skupinu  $-\text{YH}$ ,  $\text{Y}^-$ ,  $\text{OH}$  nebo  $\text{O}^-$ , kde  $\text{Y}$  má shora uvedený význam a

$v$  a  $w$  znamenají 0, 1 nebo 2 za předpokladu, že

- i) v případě, že  $v$  znamená 2 a  $Z^2$  znamená skupinu  $\text{YH}$  nebo  $\text{Y}^-$ , potom  $Z^1$  může také znamenat dialkylaminoskupinu, například dimethylaminoskupinu nebo kvarterní amoniovou skupinu, například skupinu  $-\text{NMe}_3^+\text{I}^-$  a
- ii) v případě, že  $Z^2$  znamená skupinu  $\text{OH}$  nebo  $\text{O}^-$ , potom jeden ze symbolů  $v$  a  $w$  znamená 0.

Reakci je možno provádět v inertním rozpouštědle za přítomnosti zásady, například uhličitanu draselného nebo terciárního aminu, například triethylaminu. Anionty příslušných výchozích látek je možno vytvořit běžným způsobem. Příkladem sulfonyloxyskupiny může být alkylsulfonyloxyskupina, aralkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina, například tosyloxyskupina nebo mesyloxyskupina.

Výchozí látky obecného vzorce VII, v němž  $Z^1$  znamená atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu ve shora uvedeném významu, je možno získat známým způsobem, například z odpovídajících sloučenin obecného vzorce IX



způsobem, obvyklým pro přeměnu skupiny  $\text{OH}$  na atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu. Sloučeniny obecného vzorce VIII, v nichž  $v = 0$ , je možno získat reakcí sloučenin obecného vzorce X



kde

$\text{R}^1$  a B mají shora uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce XI



kde

Ar a  $\text{R}^2$  mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce IX, v němž v znamená 1 nebo 2, je možno získat reakcí sloučenin obecného vzorce XII



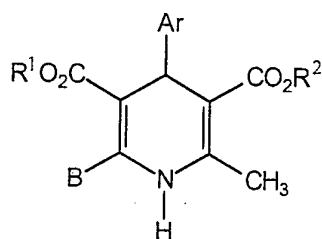
kde

v znamená číslo 1 nebo 2 a

$\text{R}^2$  a Ar mají shora uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce X ve shora uvedeném významu.

Sloučeniny obecného vzorce VII, v němž v znamená 2 a  $\text{Z}^1$  znamená  $-\text{N}(\text{alkyl})_2$  nebo kvarterní amoniovou skupinu je možno získat tak, že se provádí Mannichova reakce při použití sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

formaldehydu a sekundárního aminu a popřípadě se reakční produkt uvede do reakce ještě s alkylhalogenidem. Sloučeniny obecného vzorce VII, v němž  $Z^1$  znamená  $Y^-$  nebo  $O^-$  je možno získat známým způsobem. Například v případě, že  $Z^1$  znamená skupinu  $-OH$  nebo  $-NHR^8$ , je možno vytvořit anionty za přítomnosti silné zásady, například hydridu alkalického kovu jako hydridu sodíku nebo butyllithia. V případě, že  $Y$  znamená přímou chemickou vazbu, je možno připravit karbanionty z odpovídajících halogenovaných sloučenin, například při použití lithiumdiisopropylaminu nebo butyllithia.

Ve všech shora uvedených reakcích je možno určité skupiny chránit v případě, že by mohly být pozměněny za reakčních podmínek. Po ukončení reakce se potom ochranná skupina odstraní.

Sloučeniny obecného vzorce I mají jedno nebo větší počet asymetrických center a z tohoto důvodu jsou možné optické isomery a jejich směsi. Všechny isomery a jejich směsi spadají do oboru vynálezu. V případě výskytu směsí isomerů jako reakčních produktů je možno tyto isomery rozdělit standardním způsobem v případě, že je zapotřebí získat určitý isomer.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno izolovat ve volné formě nebo v případě potřeby jako adiční soli s kyselinami. Příkladem mohou být zejména soli s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou, octovou, vinnou, citronovou, fumarovou, jantarovou, malonovou, mravenčí, maleinovou nebo organosulfonovou, například methansulfonovou nebo p-tolylsulfonovou.

V případě, že výsledná látka obsahuje skupiny kyselé povahy, je možno tvořit soli také se zásadami, například s alkalickými kovy, jako sodíkem nebo amonné soli. Tyto soli sloučenin obecného vzorce I také spadají do oboru vynálezu.

V případě, že sloučenina obecného vzorce I obsahuje substituenty zásadité povahy, je možno tvořit také kvarterní amoniové soli kvarternizací působením alkylačního činidla, například alkylhalogenidu nebo arylhalogenidu.

Výchozí látky, používané při provádění způsobu podle vynálezu, jsou známy nebo je možno je získat známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I jako takovou nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Při výrobě farmaceutických prostředků je možno užít jakýkoliv vhodný nosič, který se v oboru užívá. Nosič může mít pevnou, kapalnou formu nebo může jít o směs pevné látky a kapaliny. Pevné nosiče jsou například prášky, směs s obsahem těchto nosičů se většinou zpracovává na tablety nebo na kapsle. Jako pevný nosič je možno užít také jednu nebo větší počet látek, které jsou současně chuťové látky, kluzné látky, látky, umožňující vznik roztoku nebo suspenze, pojiva nebo látky, které napomáhají rozpadu tablet, popřípadě látky, které tablety povlékají. Práškované nosiče jsou obvykle jemně rozptýlené pevné látky, které je možno homogenně promístit se stejně jemně práškovanou účinnou složkou. V případě tablet se účinná složka mísí s nosičem ve vhodném poměru a získaná směs se potom lisuje na požadovaný tvar a rozměr. Prášky a tablety s výhodou obsahují 5 až 99, s výhodou 10 až 80 % hmot. účinné složky. Z pevných nosičů je k tomuto účelu možno užít uhličitán hořečnatý, stearan hořečnatý, mastek, glukózu, laktózu, peptid, dextrin, škrob, želatinu, tragakantovou pryž, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, vosk s nízkou teplotou tání a kakaové máslo. Pod pojmem "prostředek" se rozumí také takové lékové formy, v nichž účinná látka je nosičem opouzdřena za vzniku kapsle, v níž se účinná látka nachází jako taková nebo spolu s dalším nosičem.

Sterilní kapalně lékové formy zahrnují sterilní roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry.

Účinnou látku je možno rozpustit nebo uvést do suspenze v nosiči, přijatelném z farmaceutického hlediska, například ve sterilní vodě, sterilním organickém rozpouštědle nebo ve směsi těchto látek. Účinnou složku je často možno rozpustit ve vhodném organickém rozpouštědle, například ve vodném propylenglykolu s obsahem 10 až 75 % hmot. glykolu. Je možno také dispergovat jemně rozptýlenou účinnou složku ve vodném roztoku škrobu nebo sodné soli karboxymethylcelulózy nebo také ve vhodném oleji, například v arašidovém oleji.

Farmaceutické prostředky se s výhodou vyrábějí tak, že obsahují jednotlivou dávku nebo je prostředek uspořádán tak, aby jej bylo možno snadno dělit na díly, které obsahují jednotlivou dávku. Léková forma s obsahem jednotlivé dávky může být po těchto dávkách balena, například ve formě balených prášků nebo ampulí s obsahem jednotlivé dávky. Jednotlivou dávkou může být kapsle nebo tableta nebo větší počet kapslí nebo tablet. Množství účinné látky, kterou tato dávka obsahuje, je 10 až 500 mg nebo více, například 25 až 250 mg podle potřeby a podle účinnosti účinné složky. Léková forma může obsahovat také čistou účinnou látku bez nosiče. Podle výsledků na pokusných zvířatech by dávka pro člověka byla v případě sloučeniny obecného vzorce I v rozmezí 5 až 500 mg denně podle účinnosti účinné látky.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady. Protože výsledné produkty jsou citlivé na působení světla, je žádoucí v průbě-

hu syntézy sloučenin obecného vzorce I a po získání těchto látek pokud možno vyloučit působení světla.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

Diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-[2-(imidazol-1-yl)-ethyl]-6-methyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

a) Směs 7,5 g (0,02 molu) diethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, 2,44 g (0,03 molu) diethylaminhydrochloridu, 0,9 g (0,03 molu) paraformaldehydu, 35 ml ethanolu a 4 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem celkem 10 hodin. Potom se rozpouštědlo odpaří a odparek se dělí mezi zředěnou vodnou kyselinu chlorovodíkovou a směs ethylacetátu a diethyletheru. Kyselá vodná fáze se oddělí, alkalizuje se amoniakem a potom se provádí zpětná extrakce do etheru. Etherový extrakt se vysuší a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek se nanese na sloupec 250 g oxidu hlinitého (Merc act I) a sloupec se promývá chloroformem, čímž se získají 4 g diethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)-4-(2-nitrofenyl)-pyridin-3,5-dikarboxylové, který stáním krystalizuje a potom se nechá překrystalizovat z 10 ml etheru, čímž se získá 1,8 g krystalického výsledného produktu.

b) Směs produktu ze stupně a) (2,15 g, 5 mmolu) se zahřívá s 2,72 g, 40 mmoly imidazolu a 50 ml chlorbenzenu 3 dny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok zchladí, třikrát se promyje vodou, vysuší a odpaří. Odparek se nechá překrystalizovat z ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 61,6 % získá 1,4 g výsledného produktu o teplotě tání 195 až 198 °C. Tento produkt se uvede do suspenze v 5 ml ethanolu a přidá se 0,375 g kyseliny maleinové (5% přebytek), vznikne čirý roztok. Tento roztok se zchladí v ledu, čímž dojde ke krystalizaci soli výsledné látky s kyselinou maleinovou. Tato sůl se oddělí filtrací, čímž se získá 1,55 g výsledné soli.

Po překrystalizování z 6 ml ethanolu se získá 1,3 g soli výsledného produktu o teplotě tání 140 až 141 °C.

Analýza pro  $C_{23}H_{26}N_4O_6 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 56,84 % C, 5,30 % H, 9,82 % N;

nalezeno 57,10 % C, 5,60 % H, 9,50 % N.

#### Příklad 2

Dimethylester 1,4-dihydro-2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-6-methyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

Analogickým způsobem jako v příkladu 1b), se za nepřístupu světla uvede do reakce 1,61 g (4 mmoly) dimethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)-4-(2-nitrofenyl)py-

ridin-3,5-dikarboxylové s 2,17 g (32 mmolů) imidazolu za přítomnosti 40 ml chlorbenzenu, čímž se získá 0,39 g výsledného produktu.

Tento produkt se uvede do suspenze ve 4 ml teplého isopropylalkoholu, přidá se 0,113 g, 1,05 ekvivalentu kyseliny maleinové a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, čímž se získá 0,46 g soli výsledného produktu s kyselinou maleinovou o teplotě tání 176 až 177 °C.

Analýza pro  $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 55,35 % C, 4,83 % H, 10,33 % N;

nalezeno 55,71 % C, 5,02 % H, 10,03 % N.

### Příklad 3

Dimethylester kyseliny 2-[2-(1-benzimidazolyl)ethyl]-4-[2,3-dichlorfenyl]-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylové

Směs 2,14 g (5 mmolů) dimethylesteru kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)pyridin, 3,5-dikarboxylové, 2,36 g (20 mmolů) benzimidazolu, 0,75 g (5 mmolů) 1,8-azabicyklo[5,4-0]-7-undecenu a 50 ml chlorbenzenu se zahřívá 24 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Vzniklý roztok se potom zředí 50 ml chloroformu, promyje se vodou a potom se vysuší a odpaří do sucha. Získaný odparek se třikrát rozetře s teplým toluenem, čímž se získá 1,5 g výsledné látky. Tento produkt se uvede do suspenze ve 25 ml methylacetátu a potom se okyselí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové, čímž se vysráží 1,5 g hydrochloridu, který má po překrystalování ze směsi vody a methanolu v poměru 1 : 1 teplotu tání 155 až 158 °C.

Analýza pro  $C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno 65,01 % C, 4,62 % H, 7,70 % N;

nalezeno 54,96 % C, 4,46 % H, 7,50 % N.

### Příklad 4

Dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-methyl-6-[2-(2-methyl/1-imidazolyl)ethyl]-pyridin-3,5-dikarboxylové

Směs 2,14 g (5 mmolů) dimethylesteru kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, 1,64 g (20 mmol) 2-methylimidazolu, 0,75 g (5 mmolů) 1,8-diazabicyklo[5,4-0]-7-undecenu a 50 ml chlorbenzenu se zahřívá 24 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok zchladí, zředí se 25 ml chloroformu, promyje se 100 ml vody, vysuší a odpaří. Odparek se chromatografuje na 50 g silikagelu (Act I) při použití směsi chloroformu a methanolu jako elučního činidla, čímž se získá výsledný produkt. Tento výsledný produkt se uvede do suspenze v 10 ml methanolu a suspenze se okyselí přidáním 0,5 g kyseliny maleinové (5% přebytek), čímž vznikne

čirý roztok, který se potom zředí 10 ml etheru, čímž se získá jako sraženina 1,65 g krystalického maleátu o teplotě tání 197 až 198 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 53,80 % C, 4,69 % H, 7,24 % N;

nalezeno 54,15 % C, 4,75 % H, 6,97 % N.

#### Příklad 5

Dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylové

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 4, avšak místo 2-methylimidazolu se užije imidazol, čímž se výsledná látka získá ve formě maleátu o teplotě tání 180 až 182 °C.

Analýza pro  $C_{21}H_{21}N_3Cl_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno 53,01 % C, 4,45 % H, 7,42 % N;

nalezeno 52,99 % C, 4,37 % H, 7,66 % N.

#### Příklad 6

Diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

1,72 g (4 mmoly) diethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, připraveného způsobem podle příkladu 1a), 1 ml methyljodidu a 20 ml methanolu se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž se získá sklovitý produkt.

Tento produkt se rozpustí ve 20 ml chlorbenzenu a přidá se 2,17 g (32 mmolů) imidazolu. Směs se potom 13 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, chladí se přes noc na teplotu místnosti, potom se třikrát promyje vodou, vysuší a odpaří na 0,68 g pevné látky.

Vzorek se uvede do suspenze v 5 ml vroucího methanolu a potom se přidá ethanolový roztok kyseliny chlorovodíkové za vzniku kyselého roztoku. Tento roztok se chladí v ledu a potom se zředí 15 ml etheru. Výsledná sraženina se rozetře s ledem, výsledný produkt se oddělí a usuší, čímž se získá 0,82 g výsledné látky ve formě hydrochloridu se  $1/4 H_2O$  o teplotě tání 174 až 175 °C.

Analýza pro  $C_{23}H_{24}O_6 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno C 55,76 %, H 5,60 %, N 11,31 %

nalezeno C 55,96 %, H 5,60 %, N 10,98 %

## Příklad 7

Diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-6-methyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

a) Směs 7,5 g 0,02 molu diethylesteru kyseliny 1,4-diethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, 2,44 g, 0,03 molu diethylaminhydrochloridu, 0,9, 0,03 molu paraformaldehydu, 35 ml ethanolu a čtyři kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem celkem 10 hodin. Potom se rozpouštědlo odpaří a odparek se dělí mezi zředěnou vodnou kyselinu chlorovodíkovou a směs ethylacetátu a diethyletheru. Kyselá vodná fáze se oddělí, alkalizuje se amoniakem a potom se provádí zpětná extrakce do etheru. Etherový extrakt se vysuší a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý zbytek se nanese na sloupec 250 g oxidu hlinitého (Merck Act I) a sloupec se promývá chloroformem, čímž se získají 4 g diethylesteru kyseliny 1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, který stáním krystalizuje a potom se nechá překrystalizovat z 10 ml etheru, čímž se získá 1,8 g krystalického výsledného produktu.

b) Směs produktu ze stupně a) (2,15 g, 5 mmol) se zahřívá s 2,72 g, 40 mmol imidazolu a 50 ml chlorbenzenu tři dny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok zchladí, třikrát se promyje vodou, vysuší a odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 61,6 % získá 1,4 g výsledného produktu o teplotě tání 195 až 198 °C. Tento produkt se uvede do suspenze v 5 ml ethanolu a přidá se 0,375 g kyseliny maleinové (5% přebytek), vznikne čirý roztok. Tento roztok se zchladí v ledu, čímž dojde ke krystalizaci soli výsledné látky s kyselinou maleinovou. Tato sůl se oddělí filtrací, čímž se získá 1,55 g výsledné soli.

Po překrystalování k 6 ml ethanolu se získá 1,3 g soli výsledného produktu o teplotě tání 140 až 141 °C.

Analýza pro  $C_{23}H_{26}N_4O_6 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno C 56,84, H 5,30, N 9,82 %

nalezeno C 57,10, H 5,60, N 9,50 %.

## Příklad 8

Dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-methyl-6-[2-(2-methyl/1-imidazolyl)ethyl]pyridin-3,5-dikarboxylové

Směs 2,14 g, 5 mmol dimethylesteru kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-2-(2-dimethylaminoethyl)pyridin-3,5-dikarboxylové, 1,64 g, 20 mmol 2-methylimidazolu, 0,75, 5 mmol 1,8-diazabicyklo[5,4-0/-7-undecenu a 50 ml chlorbenzenu se zahřívá 24 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok zchladí, zředí se 25 ml chloroformu, promyje se 100 ml vody, vysuší a odpaří. Odparek se chromatografuje na 50 g silikagelu (Act I) při použití směsi chloroformu a methanolu jako elučního

činidla, čímž se získá výsledný produkt. Tento výsledný produkt se uvede do suspenze v 10 ml methanolu a suspenze se okyselí přidáním 0,5 g kyseliny maleinové (5% přebytek), čímž vznikne čirý roztok, který se potom zředí 10 ml etheru, čímž se získá jako sraženina 1,65 g krystalického maleátu o teplotě tání 197 až 198 °C.

Analýza pro  $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4$

vypočteno C 53,80, H 4,69, N 7,24 %

nalezeno C 54,15, H 4,75, N 6,97 %.

#### Příklad 9

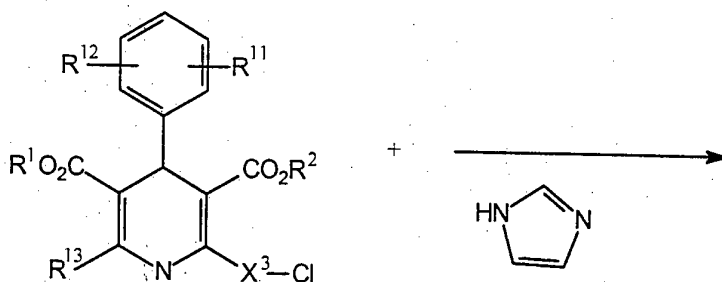
3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-(1-imidazolylmethyl)-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

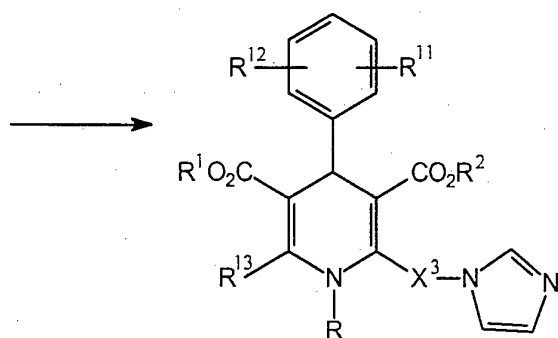
a) 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-hydroxymethyl-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové (přípravený tak, že se zahřívá v ethanolu methyl-2-(3-nitrobenzyliden)acetoacetát s ethyl-3-amino-4-hydroxykrotonátem) se uvede do reakce s thionylchloridem v dichlormethanu, čímž se získá 3-ethyl-5-methylester kyseliny 2-chlormethyl-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)-pyridin-3,5-dikarboxylové.

b) Produkt ze stupně a) se uvede do reakce s přebytkem imidazolu v isopropanolu za vzniku výsledné sloučeniny o teplotě tání 144 až 146 °C (hydrochlorid s 1/2 molekuly vody).

#### Příklady 10 až 14

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 9 podle následujícího reakčního schématu při použití příslušných složek



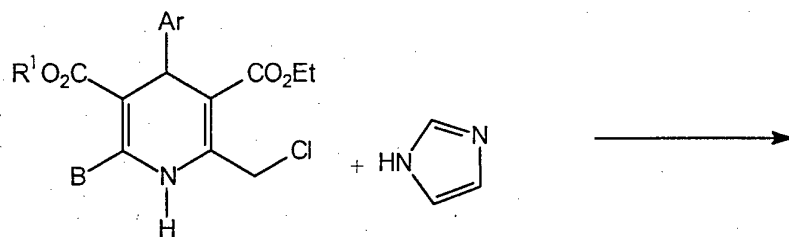


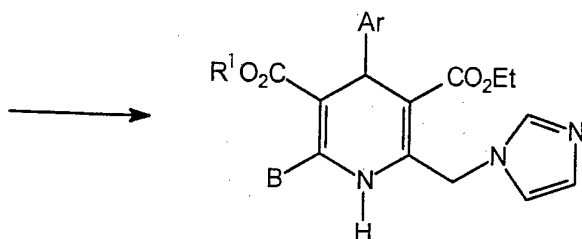
čímž je možno získat následující sloučeniny obecného vzorce Ia

| pří-<br>klad<br>č. | R | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>11/12</sup>  | R <sup>13</sup> | -X <sup>3</sup> -  | t.t.(°C)                                       |
|--------------------|---|-------------------|----------------|---------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------------------|
| 10                 | H | - <sup>t</sup> Bu | Et             | H,3-NO <sub>2</sub> | Me              | -CH <sub>2</sub>   | 150 až 156<br>(HCl hemi-<br>hydrát)            |
| 11                 | H | Me                | Et             | H,2-Cl              | Me              | -CH <sub>2</sub> - | 190                                            |
| 12                 | H | <sup>i</sup> Pr   | Et             | H,3-NO <sub>2</sub> | Me              | -CH <sub>2</sub> - | 115 až 117<br>(HCl, etha-<br>nolový<br>solvát) |
| 13                 | H | Me                | Et             | 2,3-diCl            | Me              | -CH <sub>2</sub> - |                                                |
| 14                 | H | Et                | Et             | H,3-NO <sub>2</sub> | Me              | -CH <sub>2</sub> - | 132 až 137<br>(sůl<br>HCl.H <sub>2</sub> O)    |

Příklady 15 až 21

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 9b podle následujícího reakčního schéma, čímž je možno při použití příslušných výchozích látek získat sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce:





Tabulka

| příkl.<br>č. | Ar                           | R <sup>1</sup> | B               | t.t. (°C)                               |
|--------------|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------|
| 15           | 3-nitrofenyl                 | Et             | NH <sub>2</sub> | 174 až 175<br>(maleát)                  |
| 16           | pentafluorfenyl              | Me             | Me              | 200 až 208 (HCl)                        |
| 17           | 2-trifluormethyl-<br>fenyl   | Me             | Me              | 165 až 168<br>(sukcinát)                |
| 18           | 3-methylthien-2-yl           | Me             | Me              | 155 až 159<br>(sukcinát)                |
| 19           | chinol-4-yl                  | Me             | Me              | 153 až 156<br>(diHCl, H <sub>2</sub> O) |
| 20           | benzofurazan-4-yl            | Me             | Me              | 186,5 až 190<br>(HCl)                   |
| 21           | 2-(difluormethoxy)-<br>fenyl | Me             | Me              | 166 až 168                              |

## Příklad 22

5-ethyl-3-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-6-[(3-pyridyloxy)methyl]pyridin-3,5-dikarboxylové

3-ethyl-5-methylester kyseliny 2-chlormethyl-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové se uvede do reakce se sodnou solí 3-hydroxypyridinu v tetrahydrofuranu, čímž se získá výsledná látka o teplotě tání 201 až 203 °C ve formě hydrochloridu.

## Příklad 23

Diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2-methyl-4-(3-nitrofenyl)-6-(3-pyridylmethylaminomethyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

Obdobným způsobem jako v příkladu 7 se uvede do reakce 3,5-diethylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitro-

fenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové a pyridiniumperbromidhydrobromidem a potom se 3-aminomethylpyridinem za vzniku výsledné látky ve formě dihydrochloridu o teplotě tání 195 až 200 °C za rozkladu.

Analýza pro  $C_{25}H_{28}N_4O_6 \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno C 53,39, H 5,55, N 9,99 %

nalezeno C 53,4, H 5,6, N 9,9 %.

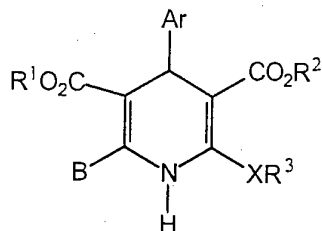
#### Příklad 24

Dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-methyl-6-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pyridin-3,5-dikarboxylové

Obdobným způsobem jako v příkladu 5 se uvede do reakce dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové s fenyltrimethylamoniumperbromidem v tetrahydrofuranu a potom se sodnou solí 1,2,4-triazolidu za vzniku výsledné látky o teplotě tání 193 až 195 °C ve formě methansulfonátu.

### P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I



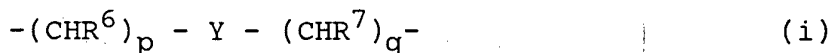
(I)

kde

Ar znamená fenyl, thienyl, benzofurazanyl nebo chinolyl, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jedním až pěti substituenty ze skupiny atom halogenu, nižší halogenalkyl, alkoxy skupina a nitro skupina,

$R^1$  a  $R^2$ , stejné nebo různé znamenají nižší alkylové zbytky,

X znamená skupinu obecného vzorce i) nebo ii)



kde

Y znamená skupinu  $\text{NR}^8$  nebo přímou chemickou vazbu,

r znamená celé číslo 0, 1 nebo 2

p a q znamenají celá čísla 0, 1 nebo 2,

za předpokladu, že p a q neznamenaají současně 0  
v případě, že Y znamená přímou chemickou vazbu,

$\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl,

$\text{R}^3$  znamená imidazolyl, triazolyl, pyridyl nebo  
benzimidazolyl, přičemž tyto skupiny jsou popřípadě  
substituovány nižším alkylovým zbytkem,

B znamená nižší alkyl nebo aminoskupinu,

pojem "nižší" ve spojení s alkylovou skupinou nebo s alkoxy-  
skupinou znamená skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin.

2. Derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I, podle nároku 1, kterým je 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methyl-4-(3-nitrofenyl)-pyridin-3,5-dikarboxylové nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
3. Derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I, podle nároku 1, kterým je 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methyl-4-(2-trifluormethylfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
4. Derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I, podle nároku 1, kterým je 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 1,4-dihydro-4-(4-benzo-furazanyl)-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylové.
5. Derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 3,5-dimethylester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylové.
6. Derivát kyseliny 1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 3-ethyl-5-methyldiester kyseliny 4-(2,3-dichlorfenyl)-1,4-dihydro-2-(imidazol-1-ylmethyl)-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylové.

---

Konec dokumentu

---