

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 494

(11)

(13) 82

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 211/90

(21) PV 2249-89.T
(22) Přihlášeno 06 04 88
(30) Právo přednosti od 09 04 87
DE (P 37 11 991.5)

(40) Zveřejněno 12 02 90
(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu

STOLTEFUSS JÜRGEN ing., HAAN
SCHWENNER ECKHARD dr.,
BECHER MARTIN dr.,
HIRTH CLAUDIA dr., WUPPERTAL
KAYSER MICHAEL dr., LEVERKUSEN
SCHRAMM MATTHIAS dr., KOELN
STASCH JOHANNES-PETER dr., WUPPERTAL (DE)

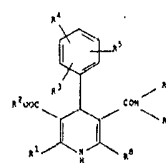
(73) Majitel patentu

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT, LEVERKUSEN (DE)

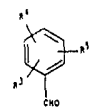
(54)

Způsob výroby nových dihydropyridinamidů

(57) Nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 a R^8 znamenají C_{1-6} -alkyl, R^2 znamená C_{1-6} -alkyl, který je popřípadě v řetězci přerušen kyslíkem a je popřípadě substituíván C_{2-6} -alkoxykarbonylem nebo fenylem, R^3 a R^4 znamenají vodík nebo C_{1-4} -alkoxy, R^5 znamená $-O-(CH_2)_n$ -fenyl, $-O-(CH_2)_n$ -pyridyl, $-S-(CH_2)_n$ -fenyl nebo $-O-SO_2$ -fenyl, kde $n = 1$ nebo 2 a fenyl je popřípadě substituíván nitroskupinou, CF_3 , C_{1-3} -alkylem nebo halogenem, R^6 a R^7 znamenají vodík, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{1-12} -alkyl nebo C_{2-5} -alkenyl, které mohou být substituívány OH, C_{1-4} -alkoxy, C_{2-5} -alkylkarbonylem, fenylem, di- C_{1-4} -alkylaminoskupinou, C_{3-6} -cykloalkylem nebo pyridylem, dále znamenají fenyl, který je popřípadě substituívaný karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo znamenají pyridylovou skupinu, jakož i jejich fyziologicky použitelné soli se připravují reakcí aldehydů vzorce II a esterů β -ketokarboxylové kyseliny vzorce III s amidy β -ketokarboxylové kyseliny vzorce IV a amoniakem, popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel a získané sloučeniny se popřípadě převádějí na své fyziologicky použitelné soli. Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako léčiva.



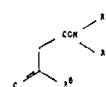
(I)



(II)



(III)



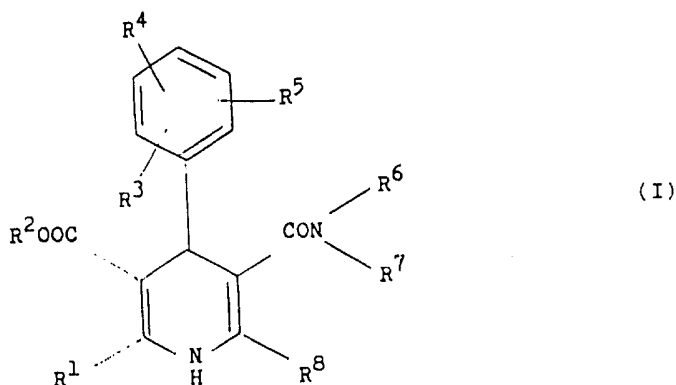
(IV)

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových dihydropyridinamidů, které mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména pak schopnost ovlivňovat krevní oběh a mohou se tudíž používat jako léčiva.

Je známo, že diethylester 1,4-dihydro,2,6-dimethyl,4-fenylpyridin,3,5-dikarboxylové kyseliny se získá reakcí ethylesteru benzylidenacetoctové kyseliny s ethylesterem β -aminokrotonové kyseliny nebo s ethylesterem acetocetové kyseliny a amoniakem /srov. E. Knoevanagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898)/.

Dále je známo, že určité 1,4-dihydropyridiny mají zajímavé farmakologické vlastnosti (srov. F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)).

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových dihydropyridinamidů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku a je popřípadě substituována alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

R^5 znamená

-O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

-O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,

-S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo

-O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých

n znamená číslo 1 nebo 2 a

fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají

- atom vodíku,

- cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,

- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo pyridylovou skupinou,
- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
- pyridylovou skupinou

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné postupem podle vynálezu, existují ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) nebo které se nechovají jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Vynález se týká jak antipódů, tak i racemických forem, jakož i směsí diastereomerů. Racemické formy se dají rovněž jako diastereomery rozdělit známým způsobem na stereoisomerní jednotné složky (srov. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Fyziologicky použitelnými solemi mohou být soli sloučenin obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou bromovodíkovou, s kyselinou fosforečnou nebo s kyselinou sírovou, nebo soli s organickými karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, kyselinou mléčnou, kyselinou benzoovou nebo kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou fenylsulfonovou, kyselinou toluensulfonovou nebo kyselinou naftalendisulfonovou.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 znamená
- O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,
 - O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,
 - S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo
 - O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých
- n znamená číslo 1 nebo 2 a
- fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem fluoru, chloru, nebo bromu,
- R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány

hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylamino skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech,

- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
- pyridylovou skupinu,

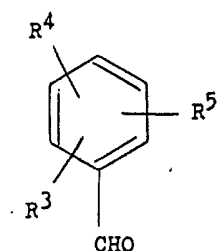
jakož i jejich fyziologicky použitelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,
- R^5 znamená $-O-CH_2$ -fenylovou skupinu, $-O-CH_2$ -pyridylovou skupinu, $-S-CH_2$ -fenylovou skupinu nebo $-O-SO_2$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je popřípadě až dvakrát substituována stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny tvořené nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou nebo atomem fluoru či chloru,
- R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku a
- R^7 znamená
- atom vodíku, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, nebo
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo
- R^7 znamená
- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzylaminoskupinou nebo
 - α -, β - nebo γ -pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli.

Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 až R^8 mají shora uvedené významy, jakož i jejich fyziologicky použitelné soli připravují tím, že se aldehydy obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

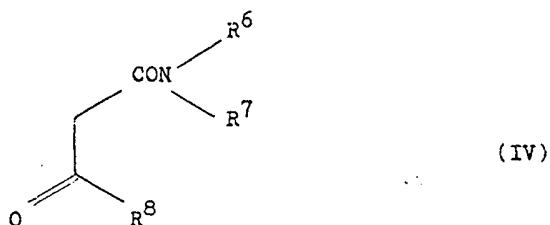
a estery β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

uvádějí v reakci s amidy β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce IV

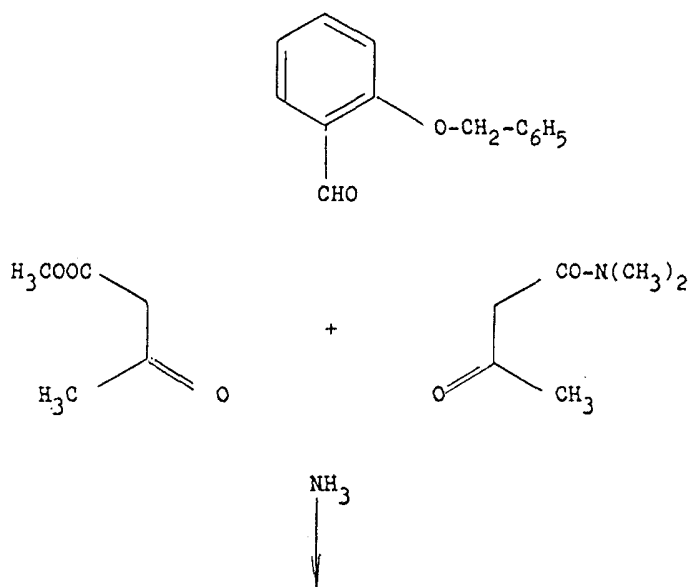


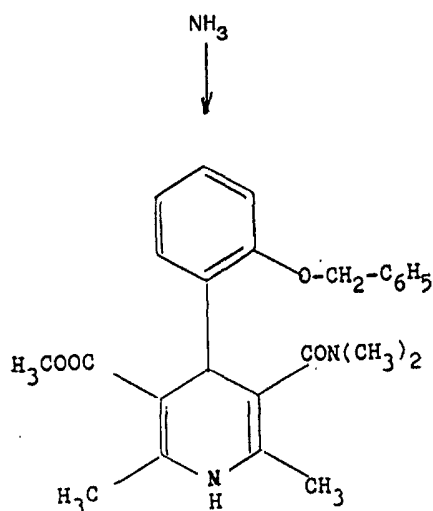
ve kterém

R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,

s amoniakem, popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel, načež se získané sloučeniny popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli.

Postup podle vynálezu lze na konkrétním příkladu výchozích látek znázornit následujícím reakčním schématem:





Jako rozpouštědla přicházejí pro reakci podle vynálezu v úvahu voda nebo všechna inertní organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těm náleží výhodně alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, ethery, jako diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykolmonomethylether nebo glykoldimethylether, nebo amidy, jako dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, nebo ledová kyselina octová, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo pyridin.

Reakční teploty se mohou měnit v širokém rozmezí. Obecně se pracuje při teplotách mezi $+10^{\circ}\text{C}$ a $+150^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotách mezi $+20^{\circ}\text{C}$ a $+100^{\circ}\text{C}$. Zvláště výhodně se pracuje při teplotě varu příslušného rozpouštědla.

Reakce se může provádět za atmosférického tlaku, avšak také při zvýšeném nebo při sníženém tlaku. Obecně se pracuje při atmosférickém tlaku.

Poměr výchozích látek, které se zúčastňují reakce podle vynálezu, je libovolný. Obecně se však pracuje za použití molárních množství reakčních složek.

Izolace a čištění sloučenin získaných postupem podle vynálezu se provádí výhodně tak, že se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek získaný popřípadě teprve po ochlazení ledem v krystalickém stavu, se překrystaluje z vhodného rozpouštědla. V některých případech může být zapotřebí čistit sloučeniny, které byly získány postupem podle vynálezu, chromatografickým.

Aldehydy obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky pro postup podle vynálezu, jsou známé nebo se mohou vyrábět podle známých metod /DOS 21 65 260; 24 01 665; T. D. Harris, G. P. Roth, J. Org. Chem. **44**, 2204 (1979); W. J. Dale, H. E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2543 (1956); Chem. Abstr. **59**, 13929 (1963)/.

Estery β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III, které se rovněž používají jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou vyrábět podle známých metod /D. Borrmann, Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", sv. VII/4, 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. **43**, 2087 (1978)/.

Amidy β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce IV, které se dále používají jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou připravovat podle známých metod /DOS 11 42 859/.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné postupem podle vynálezu, vykazují nepředpokladatelné spektrum cenných farmakologických účinků. Uvedené sloučeniny ovlivňují kontraktilitu srdce, tonus hladkého svalstva, jakož i hladinu elektrolytů a kapalin.

Uvedené sloučeniny se mohou používat v léčivech k ošetřování pathologicky změněného krevního tlaku a srdeční nedostatečnosti, jakož i jako koronární terapeutika.

Kromě toho se mohou uvedené látky používat k léčení poruch srdečního rytmu, nedostatečnosti ledvin, cirhosis jater, ascites, plicního edému, edému mozku, edému v těhotenství, glaukomu nebo cukrovky (Diabetes mellitus).

Účinnost sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu na činnost srdce byla zjištěna na izolovaném, stimulovaném papilárním svalu srdce morčete. Za tím účelem se pokusná zvířata (morčata obojího pohlaví o hmotnosti 200 g) usmrtí, otevře se jejich hrudník a vyjme se srdce. Pro pokusy se potom vypreparují z pravé srdeční komory vždy pokud možno malé papilární svaly a fixují se horizontálně v orgánové lázni. Přitom je jeden konec svalu zachycen mezi dvěma kovovými elektrodami, které současně dráždí preparát, zatímco druhý konec svalu je spojen vláknem se snímačem síly. Papilární sval se dráždí frekvencí 1 Hz nad prahovou hodnotu. Orgánová lázeň o objemu asi 2 ml se kontinuálně promývá Krebs-Henseleitovým roztokem (koncentrace v mmol: NaCl 118; Na_2CO_3 25; KCl 10; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; CaCl_2 1,8; glukosa 10, pH 7,4) rychlostí 4 ml/min při teplotě 32 °C. Kontrakce papilárního svalu se měří isometricky přes připojený snímač síly a zaznamenává se pomocí zapisovače.

Látky podle vynálezu se rozpustí v Krebs-Henseleitově roztoku v koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$, popřípadě za použití pomocného rozpouštědla (dimethylsulfoxidu až do koncentrace 0,5 %). Amidy dihydropyridinkarboxylové kyseliny podle vynálezu vykazují přitom vztaženo na hodnoty získané při kontrolním pokusu potlačení síly kontrakce papilárního svalu o více než 10 %.

Nové účinné látky se mohou převádět známým způsobem na obvyklé přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granulát, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky, za použití inertních, netoxických, farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel. Přitom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna vždy v koncentraci od asi 0,5 do 100 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs, tj. v množství, která jsou postačující k tomu, aby se dosáhlo uvedeného rozsahu dávek.

Přípravky se vyrábějí například smísením účinných látek s rozpouštědly nebo/a nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů nebo/a dispergátorů, přičemž v případě použití vody jako ředidla se mohou používat popřípadě organická rozpouštědla jakožto pomocná rozpouštědla.

Jako pomocné látky lze uvést například: vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako parafinické uhlovodíky (například ropné frakce), rostlinné oleje (například směs podzemnicového oleje a sezamového oleje), alkoholy (například ethylalkohol, glycerol), nosné látky, jako například přírodní kamenné moučky (například kaolín, alumin, mastek, křída), syntetické kamenné moučky (jako například vysoce disperzní kyselinu křemičitou, křemičitany), cukry (například třtinový cukr, mléčný cukr a hroznový cukr), emulgátory (například polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty, arylsulfonáty), detergenty (například lignin, sulfitové odpadní louhy, methylcelulosu, škroby a polyvinylpyrrolidon) a látky kluzné (například hořečnatou sůl kyseliny stearové, mastek, stearovou kyselinu a natriumlaurylsulfát).

Aplikace se provádí obvyklým způsobem, výhodně perorálně nebo parenterálně, zejména perlinguálně nebo intravenózně. V případě orální aplikace mohou tablety obsahovat samozřejmě kromě uvedených nosných látek také přísady, jako sodnou sůl kyseliny citronové, uhličitan vápenatý a dikalciumfosfát společně s různými přísadami, jako jsou škroby, výhodně bramborový škrob, želatina apod. Dále mohou obsahovat rovněž lubrikátory, jako hořečnatou sůl kyseliny stearové, natriumlaurylsulfát a mastek, které se používají jako pomocné látky při tabletování. V případě vodných suspenzí se mohou k účinným látkám přidávat kromě shora uvedených pomocných látek také různé látky zlepšující chuť nebo barviva.

V případě parenterální aplikace se mohou používat roztoky účinných látek za použití vhodných kapalných nosných látek.

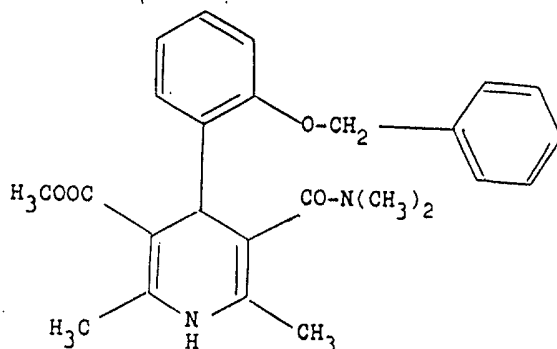
Obecně se ukázalo výhodným používat při intravenosní aplikaci množství asi od 0,01 do 1 mg/kg, výhodně od asi 0,01 do 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, aby se dosáhlo účinných výsledků. Při perorální aplikaci činí dávka od asi 0,01 do 20 mg/kg, výhodně od 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přesto může být v některých případech popřípadě nutné odklonit se od uvedených množství a to v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na způsobu aplikace, na individuálním chování vůči medikamentu, na způsobu v jakém je podáván a na době, popřípadě intervalu, ke kterému se aplikace provádí. Tak může být v některých případech dostatečující, použije-li se menšího množství než to, které je uvedeno shora jako minimální, zatímco v jiných případech se musí shora uvedená horní mez překročit. V případě aplikace větších množství lze doporučit rozdělit toto množství do několika jednotlivých dávek aplikovaných během dne.

V následujících příkladech byly hodnoty R_f stanoveny na hliníkové fólii pro chromatografii na tenké vrstvě (Merck), tloušťka vrstvy 0,2 mm, silikagel 60 F 254; rozpouštědlový systém: směs toluenu a ethylacetátu v objemovém poměru 1 : 2.

P ř í k l a d 1

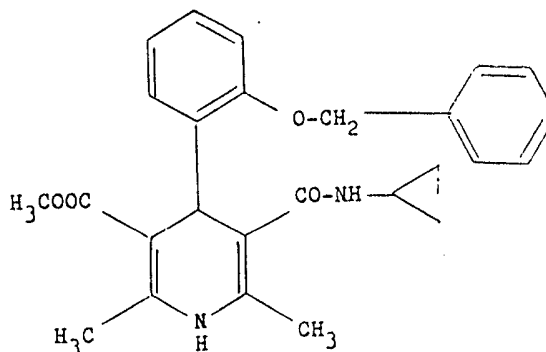
3-methylester-5-dimethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



2,12 g (10 mmol) 2-benzyloxybenzaldehydu se vaří s 1,16 g (10 mmol) methylesteru octoové kyseliny, 1,29 g dimethylamidu octoové kyseliny a 1 ml amoniaku 18 hodin. Poté se reakční směs ochladí a zahustí se. Zbytek po odpaření se vyjme ethylacetátem, dvakrát se promyje vodou, vysuší se a zahustí se. Zahuštěný zbytek se čistí chromatografickým sloupcem silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu jako elučního činidla. Čistá frakce se spojí a zahustí se. Produkt krystaluje při roztírání se směsí etheru a ethylacetátu v poměru 10 : 1. Získá se 0,8 g (19 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 162 až 163 °C.

P ř í k l a d 2

3-methylester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

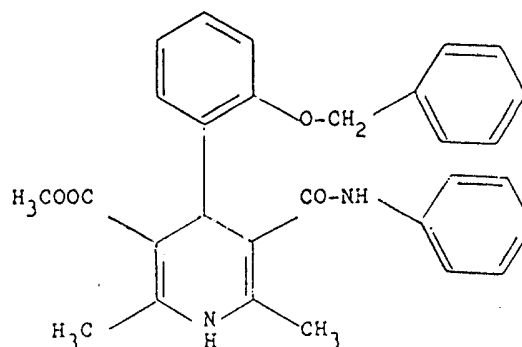


2,12 g (10 mmol) 2-benzyloxybenzaldehydu se vaří ve 20 ml isopropylalkoholu spolu s 1,15 g (10 mmol) methylesteru acetocetové kyseliny, 1,4 g (10 mmol) cyklopropylamidu acetocetové kyseliny a 1,5 g octanu amonného po dobu 6 hodin. Potom se reakční směs zahusťtí, zahuštěný zbytek se vyjme ethylacetátem, dvakrát se promyje vodou, vysuší se a zahusťtí se. Produkt se čistí přes sloupec silikagelu. Čistě frakce se spojí a zahusťtí se. Zahuštěný zbytek se rozmíchá s acetonitrilem, produkt se odfiltruje a promyje se acetonitrilem. Získá se 0,3 g bezbarvých krystalů o teplotě tání 193 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 a 2 se vyrobí následující sloučeniny.

P ř í k l a d 3

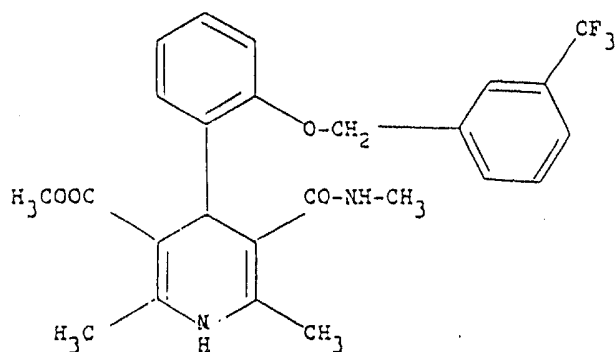
3-methylester-5-fenylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 194 °C.

P ř í k l a d 4

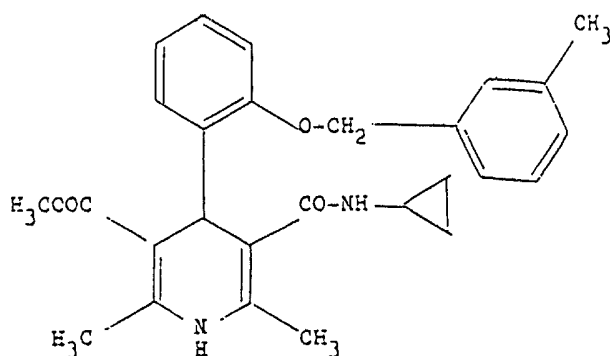
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 156 až 157 °C.

P ř í k l a d 5

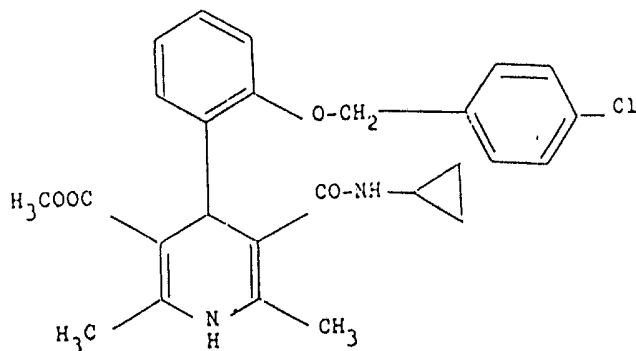
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-methylbenzyloxy)fenyl/
pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 176 °C.

P ř í k l a d 6

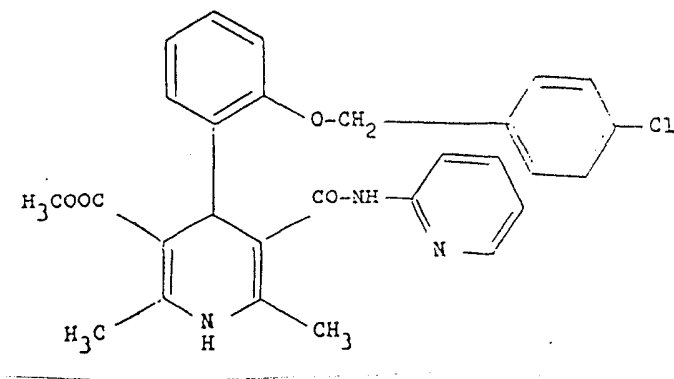
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(4-chlorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-
pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

P ř í k l a d 7

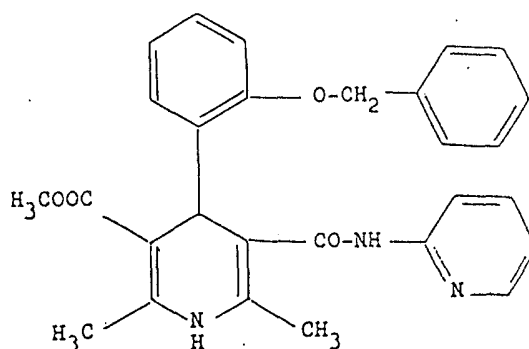
3-methylester-5-(2-pyridyl)amid-4-/2-(4chlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 201 až 204 °C.

P ř í k l a d 8

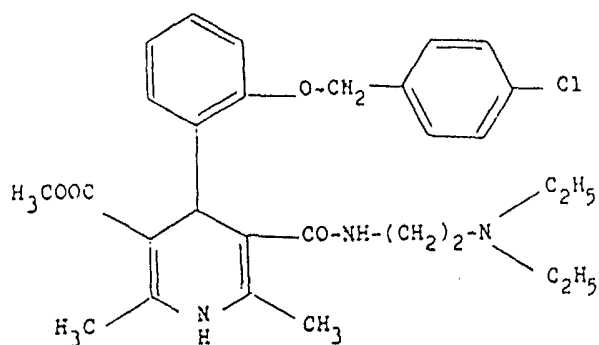
3-methylester-5-(2-pyridyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 164 až 165 °C.

P ř í k l a d 9

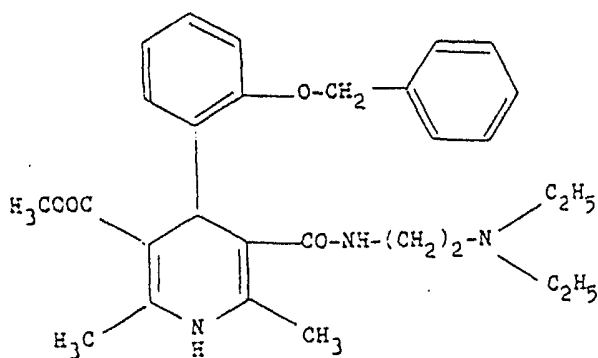
3-methylester-5-(2-dimethylaminoethyl)amid 4-/2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 80 °C.

P ř í k l a d 10

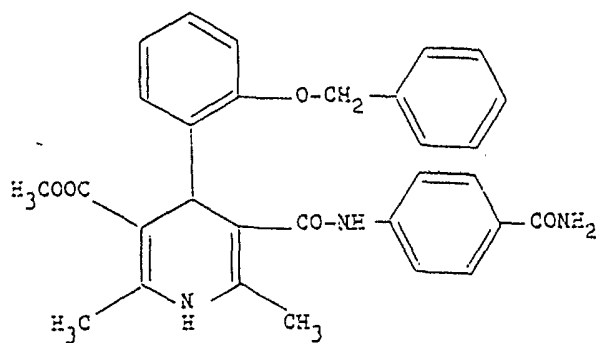
3-methylester-5-(2-diethylaminoethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 95 °C.

P ř í k l a d 11

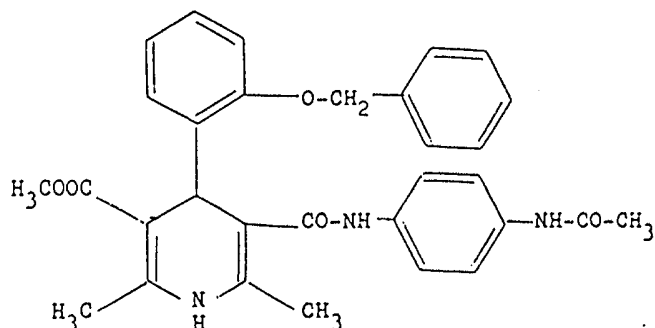
3-methylester-5-(4-karbamoylfenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání nad 300 °C.

P ř í k l a d 12

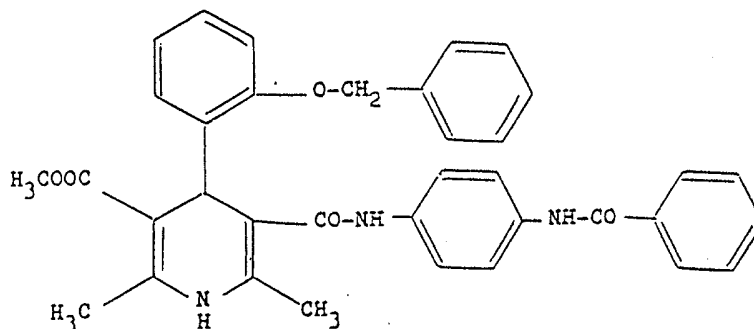
3-methylester-5-(4-acetylaminofenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 298 °C (rozklad).

P ř í k l a d 13

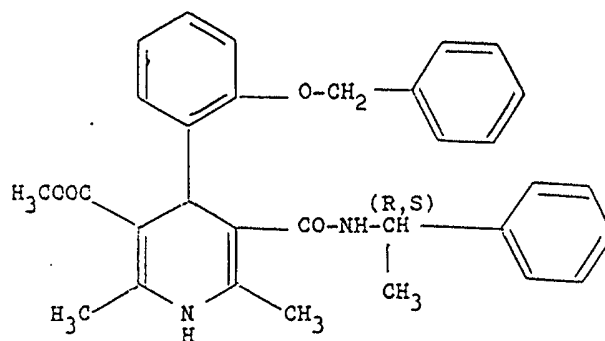
3-methylester-5-(4-benzoylaminofenyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 197 °C.

P ř í k l a d 14

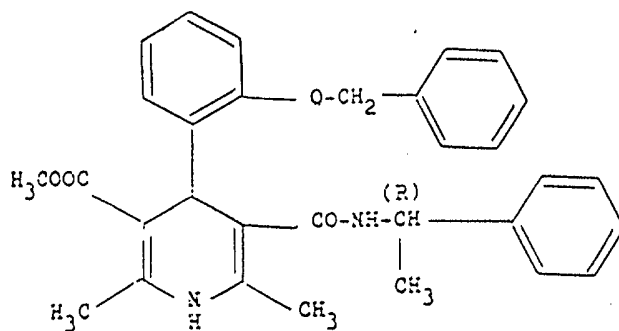
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R,S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (směs R,S)



Teplota tání od 162 °C.

P ř í k l a d 15

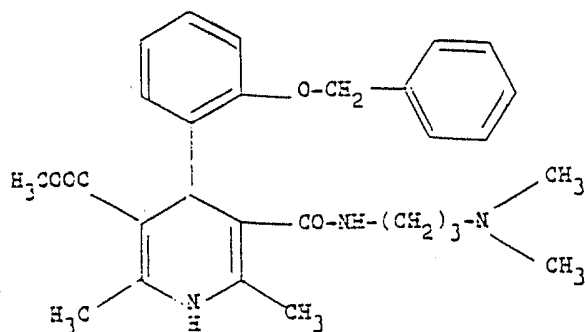
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání 82 °C.

P ř í k l a d 16

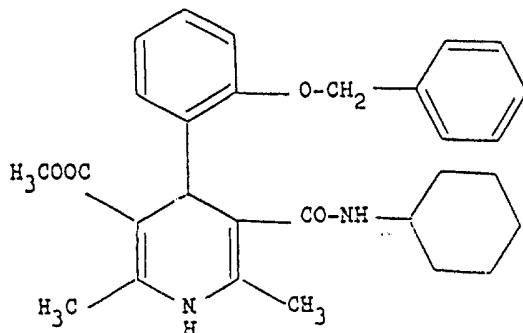
3-methylester-5-(3-dimethylaminopropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 89 až 90 °C.

P ř í k l a d 17

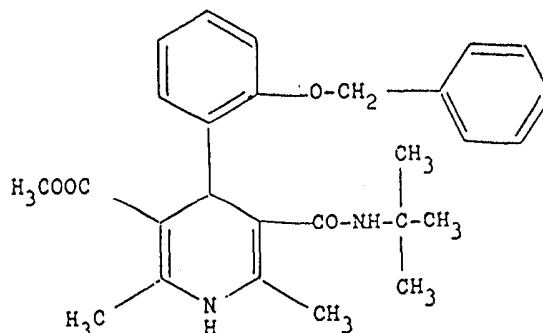
3-methylester-5-cyklohexylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 108 až 111 °C.

P ř í k l a d 18

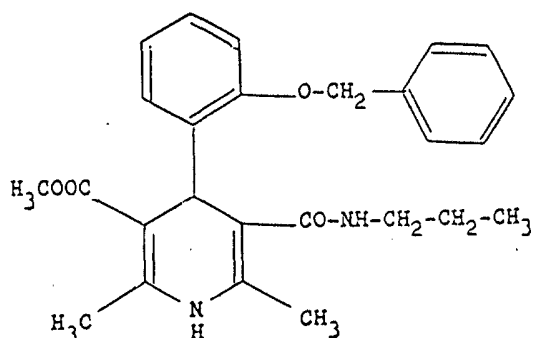
3-methylester-5-terc.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

P ř í k l a d 19

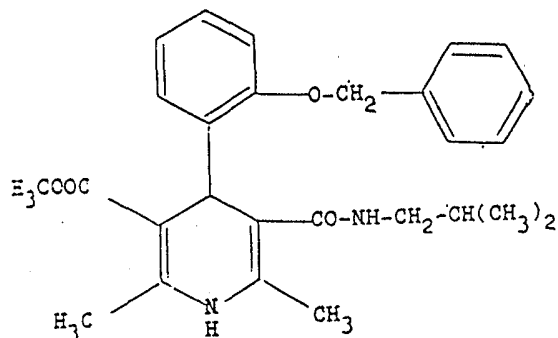
3-methylester-5-propylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,37$.

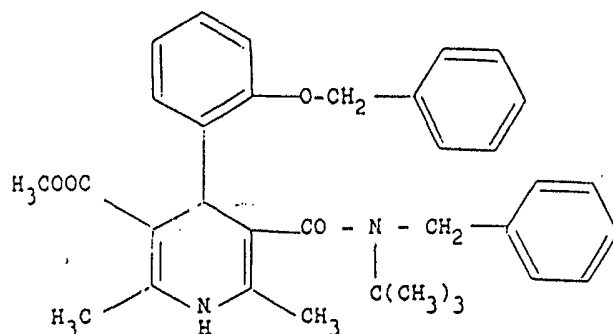
P ř í k l a d 20

3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



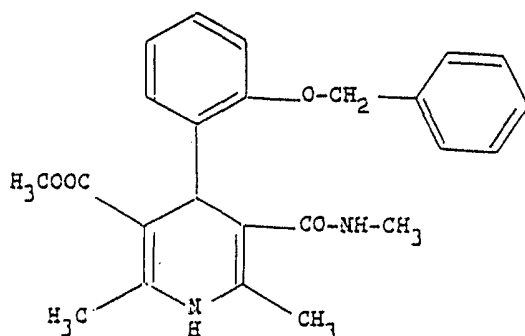
Teplota tání 134 °C.

3-methylester-5-N-benzyl-N.terc.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



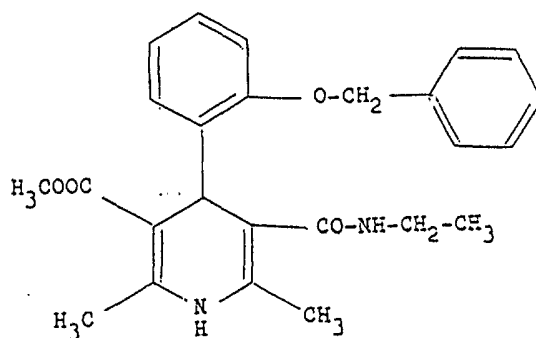
Teplota tání 128 °C.

3-methylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 105 °C.

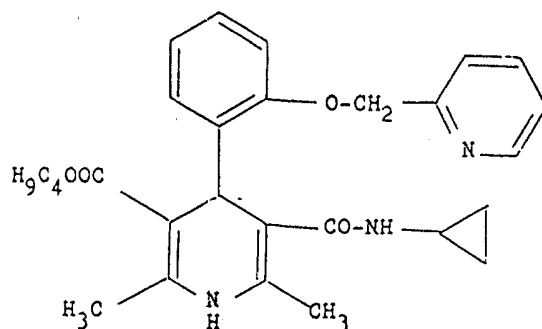
3-methylester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 172 °C.

P ř í k l a d 24

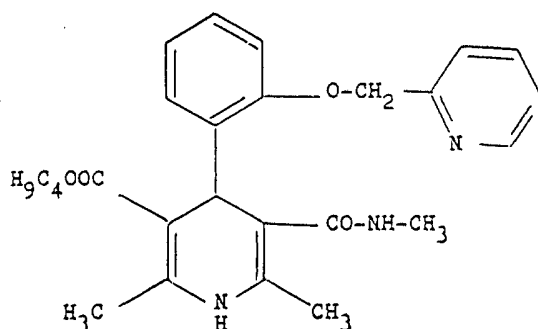
3-butylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(2-pyridyl)methoxyfenyl/
pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,1$

P ř í k l a d 25

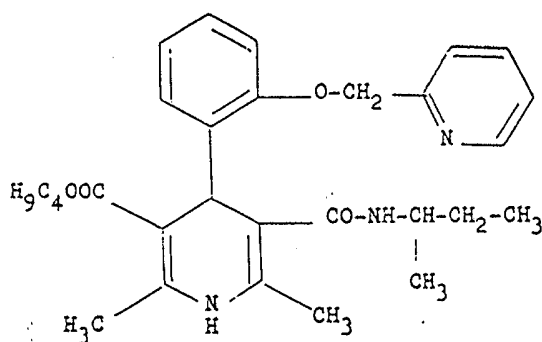
3-butylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(2-pyridyl)methoxyfenyl/pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,07$

P ř í k l a d 26

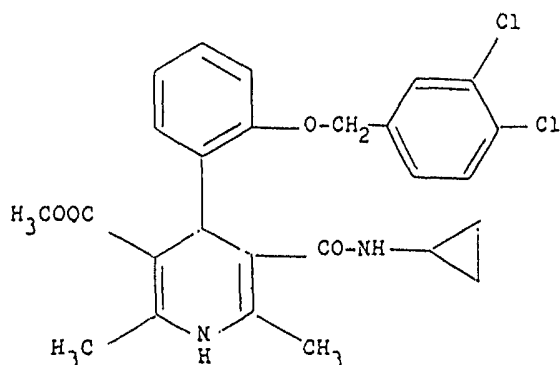
3-butylester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(2-pyridyl)-methoxy-
fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,25$.

P ř í k l a d 27

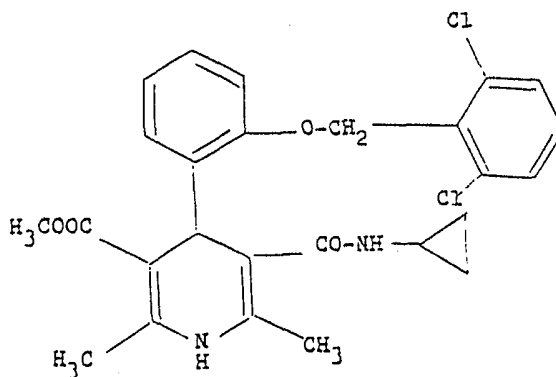
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(3,4-dichlorbenzyloxy) fenyl/1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



teplota tání 195 °C.

P ř í k l a d 28

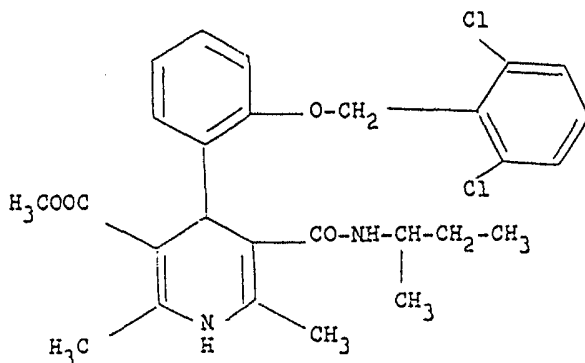
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(2,6-dichlorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

P ř í k l a d 29

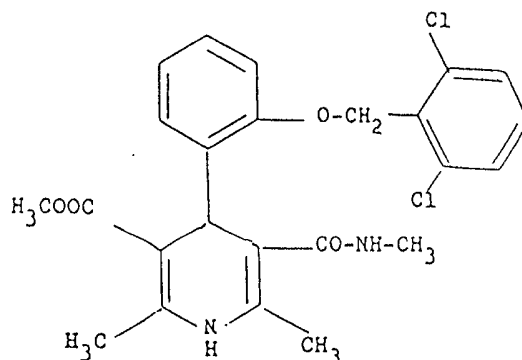
3-methylester-5-(1-methylpropyl)amid 4-/2-(2,6-dichlorbenzyloxy) fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,36$.

P ř í k l a d 30

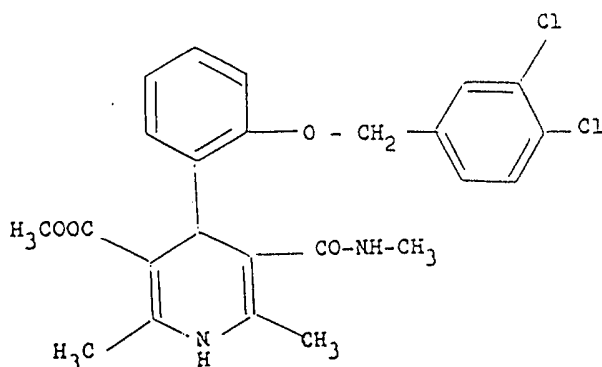
3-methylester-5-methylamid 4-/2-(2,6-dichlorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-
-pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 °C.

P ř í k l a d 31

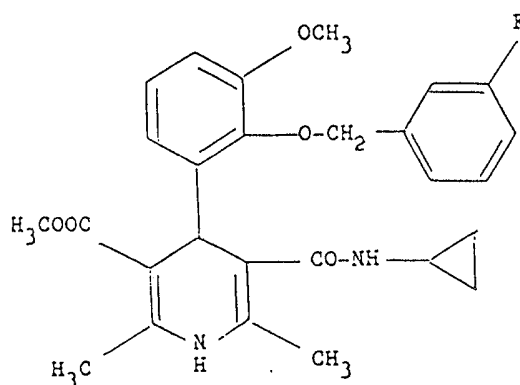
3-methylester-5-methylamid 4-/2-(3,4-dichlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-
-pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 120 °C.

P ř í k l a d 32

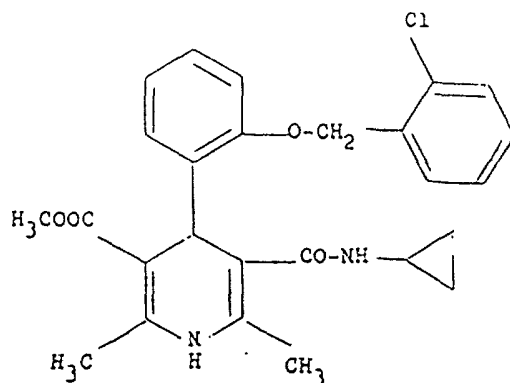
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl/-1,4-dihydro-
-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 °C.

P ř í k l a d 33

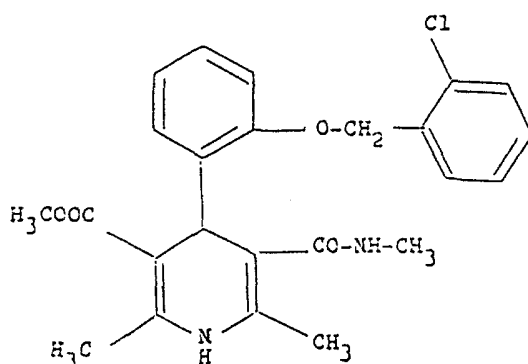
3-methylester-5-cyklopropylamid-4-/2-(2-chlorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 185 °C.

P ř í k l a d 34

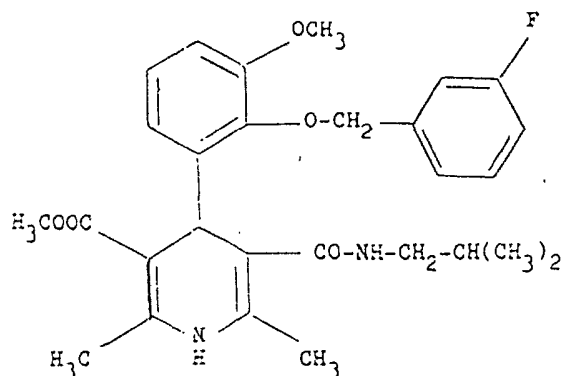
3-methylester-5-methylamid 4-/2-(2-chlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 170 °C.

P ř í k l a d 35

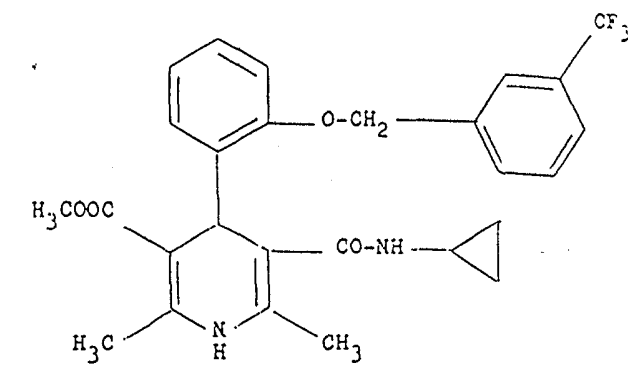
3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-/2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 98 °C.

P ř í k l a d 36

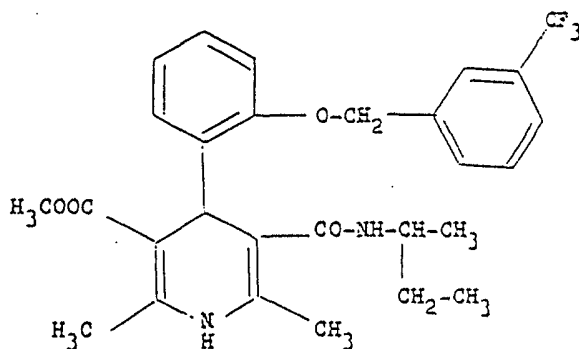
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

P ř í k l a d 37

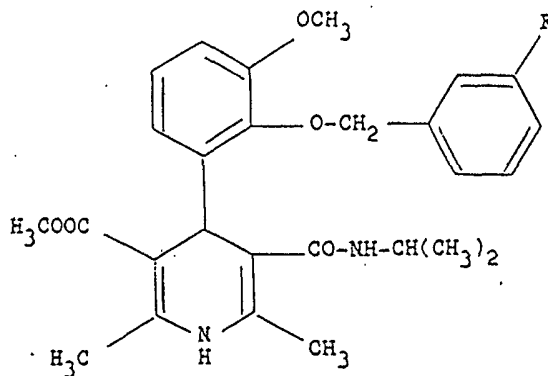
3-methylester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-trifluormethylbenzyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,44$

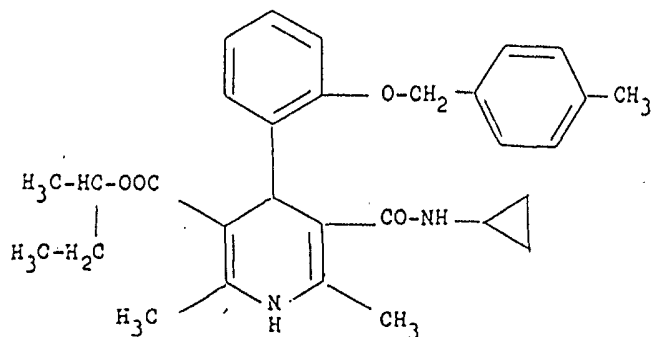
P ř í k l a d 38

3-methylester-5-isopropylamid 4-/2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



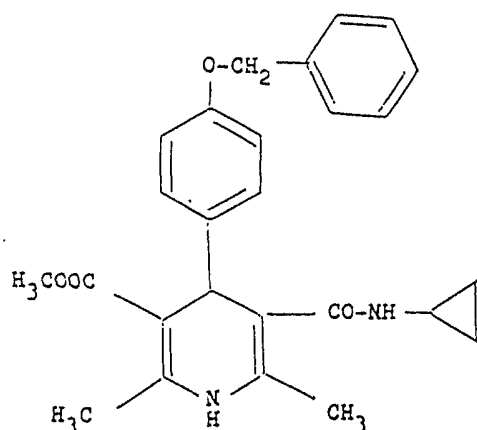
Teplota tání 106 °C.

3-(1-methylpropyl)ester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylbenzyloxy) fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



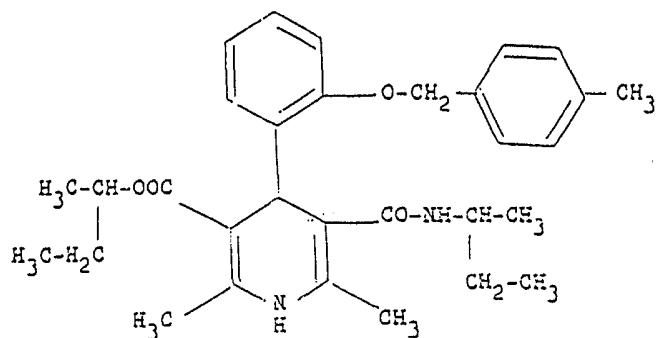
Pěna, $R_f = 0,31$.

3-methylester-5-cyklopropylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 197 °C.

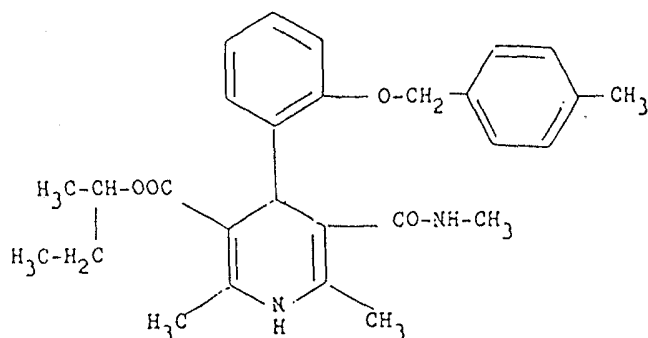
3-(1-methylpropyl)ester-5-(1-methylpropyl)amid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylbenzyloxy) fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 126 °C.

P ř í k l a d 42

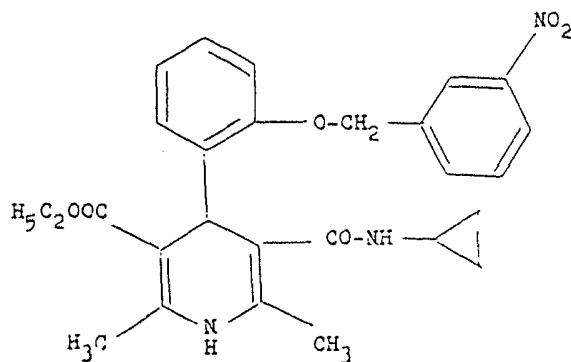
3-(1-methylpropyl)ester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylbenzyloxy) fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,48$.

P ř í k l a d 43

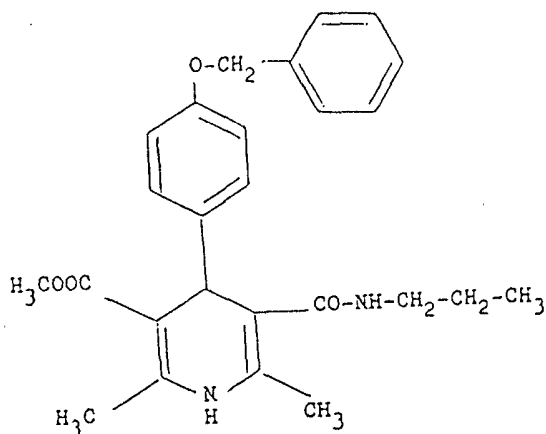
3-ethylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-nitrobenzyloxy) fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,24$.

P ř í k l a d 44

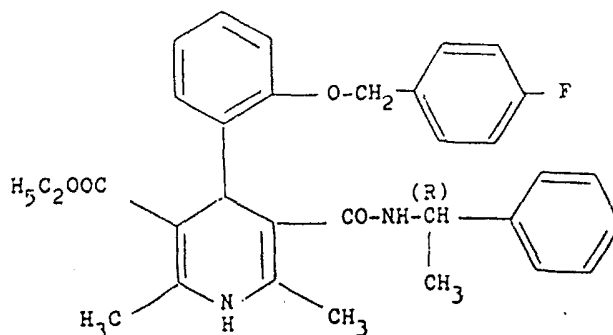
3-methylester-5-propylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 210°C .

P ř í k l a d 45

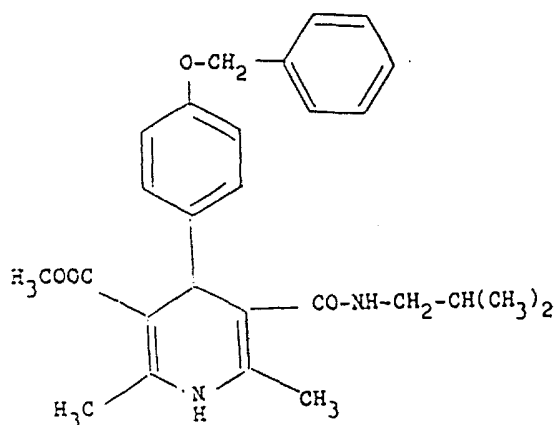
3-ethylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-/2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,56$.

P ř í k l a d 46

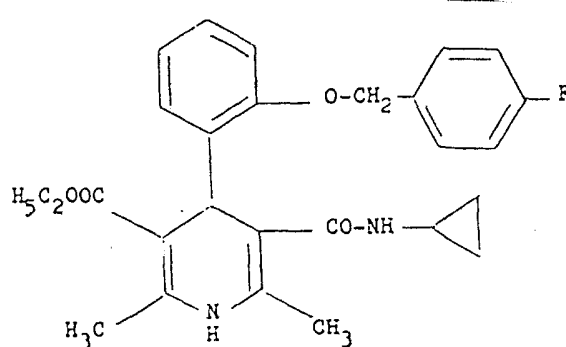
3-methylester-5-(2-methylpropyl)amid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-karboxylové kyseliny



Teplota tání 202°C .

P ř í k l a d 47

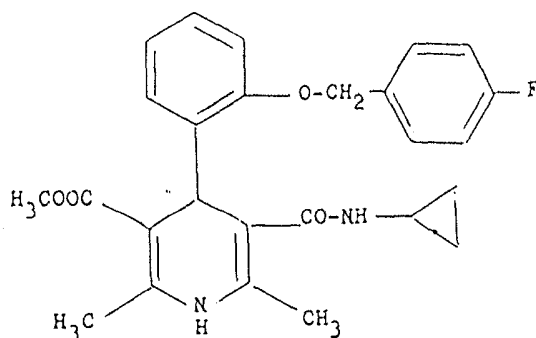
3-ethylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 159°C .

P ř í k l a d 48

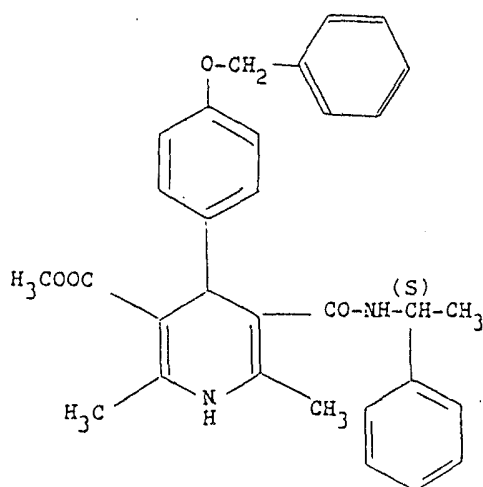
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(4-fluorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,4-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 154 °C.

P ř í k l a d 49

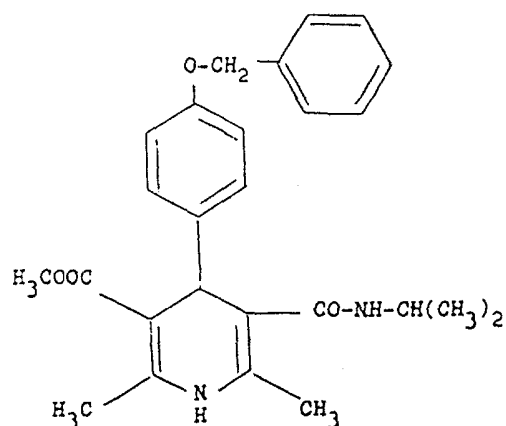
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma)



Teplota tání 141 °C.

P ř í k l a d 50

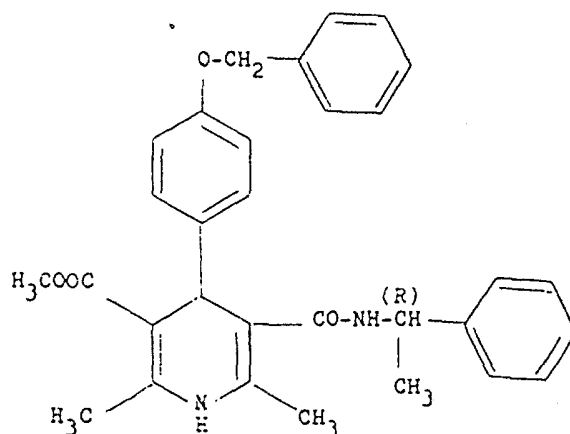
3-methylester-5-isopropylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 162 °C.

P ř í k l a d 51

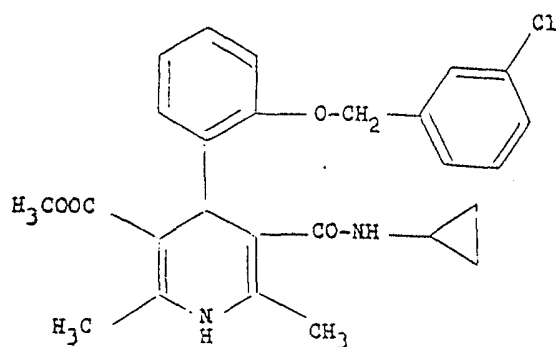
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomer A)



Teplota tání 196 °C.

P ř í k l a d 52

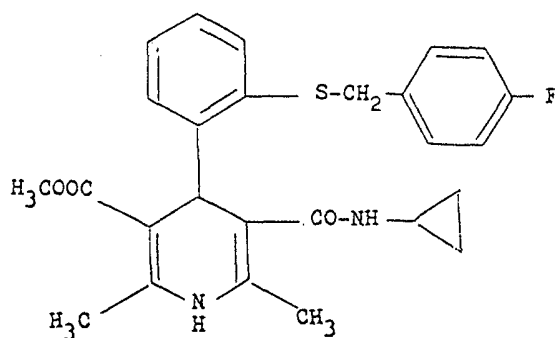
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(3-chlorbenzyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 174 °C.

P ř í k l a d 53

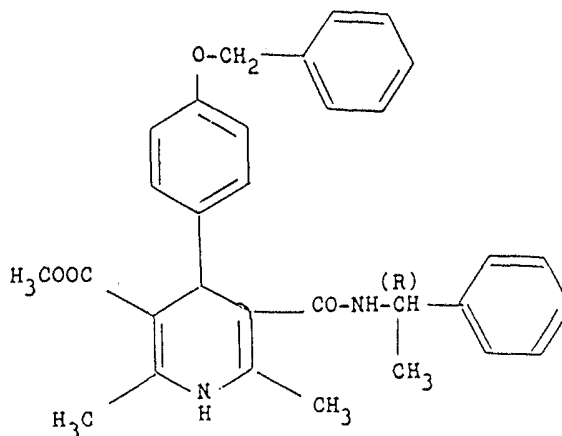
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-/2-(-fluorbenzylthio)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 °C.

P ř í k l a d 54

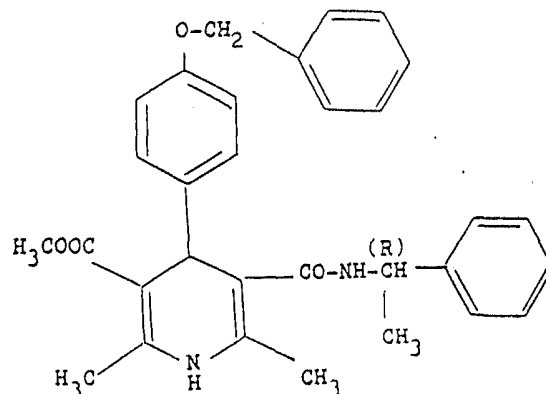
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (diastereomer B) (R-forma)



Teplota tání 202 °C.

P ř í k l a d 55

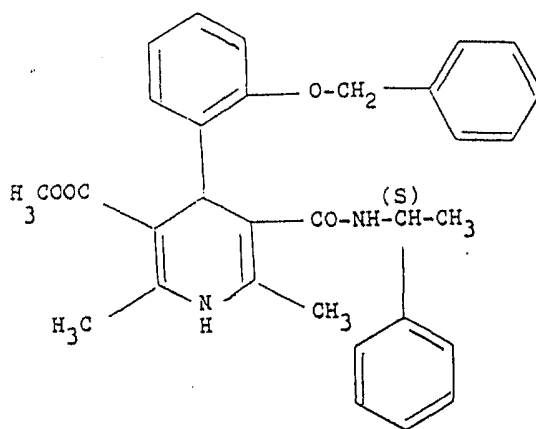
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomerní směs)



Teplota tání 110 až 166 °C.

P ř í k l a d 56

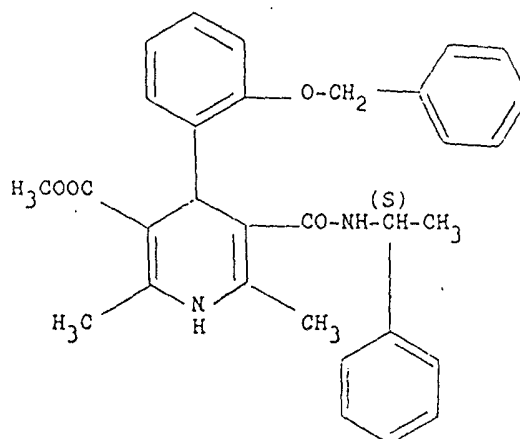
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma, diastereomer A)



Teplota tání 172 °C.

P ř í k l a d 57

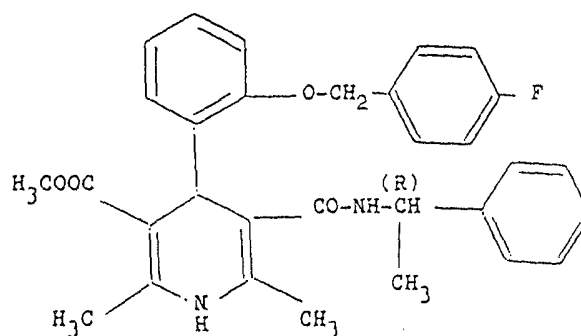
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma, diastereomer B)



Pěna, $R_f = 0,53$.

P ř í k l a d 58

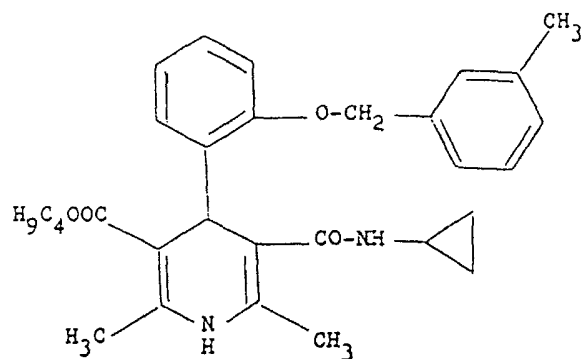
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-/2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,52$.

P ř í k l a d 59

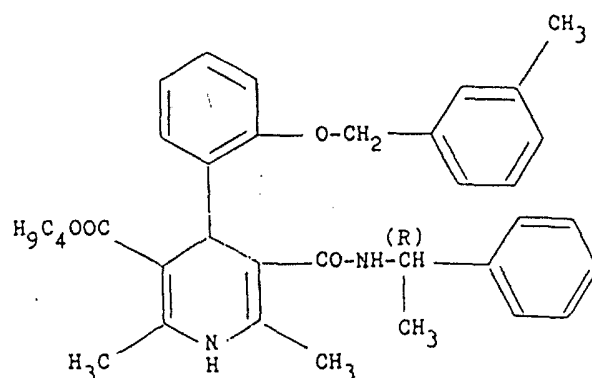
3-butylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-methylbenzyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Pěna, $R_f = 0,31$.

P ř í k l a d 60

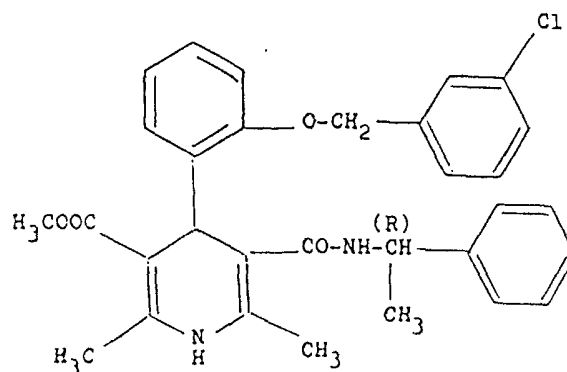
3-butylester-5-(1-phenylethyl)amid (R)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-methylbenzyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Olej, $R_f = 0,88$.

P ř í k l a d 61

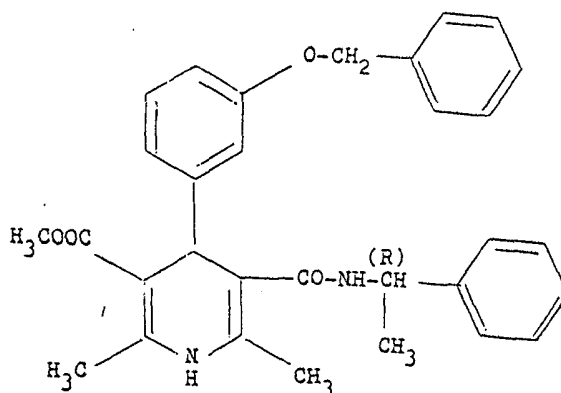
3-methylester-5-(1-phenylethyl)amid (R)-4-/2-(3-chlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Pěna, $R_f = 0,73$.

P ř í k l a d 62

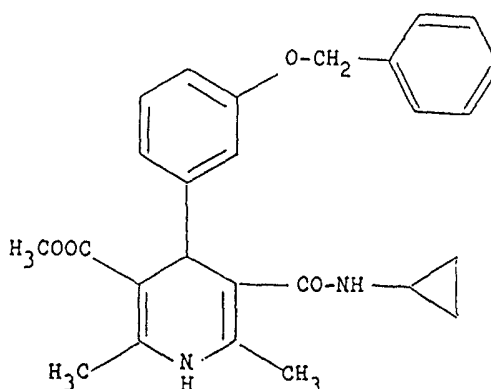
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání od 143 °C.

P ř í k l a d 63

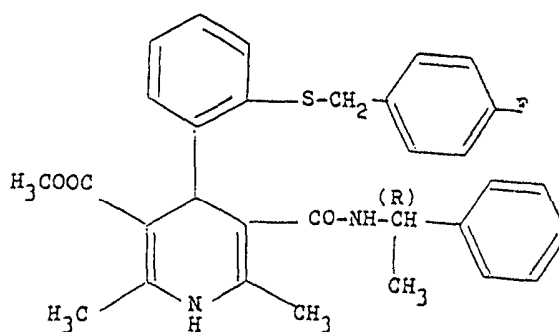
3-methylester-5-cyklopropylamid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 144 °C.

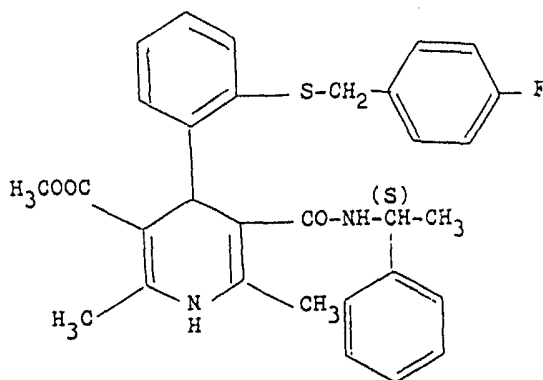
P ř í k l a d 64

3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-/2-(4-fluorbenzylthio)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



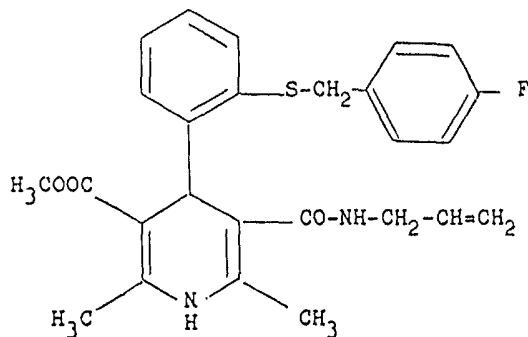
Pěna, $R_f = 0,47$.

3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (S)-4-/2-(4-fluorbenzylthio)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (S-forma)



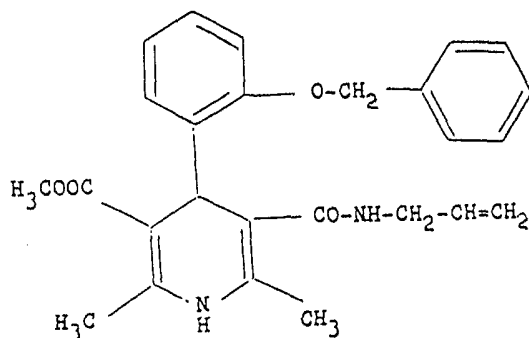
Pěna, $R_f = 0,48$.

3-methylester-5-allylamid 4-/2-(4-fluorbenzylthio)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 177 °C.

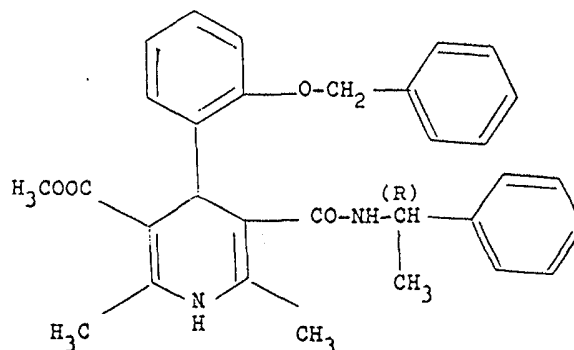
3-methylester-5-allylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 °C.

P ř í k l a d 68

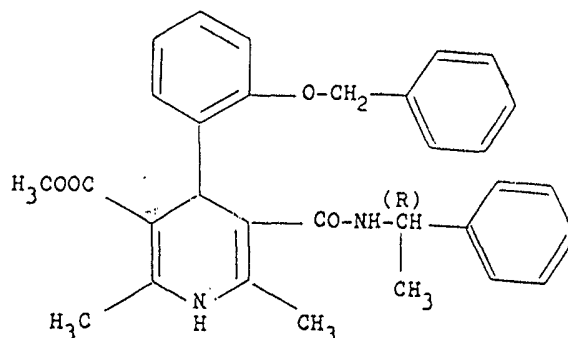
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma)



Teplota tání 175 °C.

P ř í k l a d 69

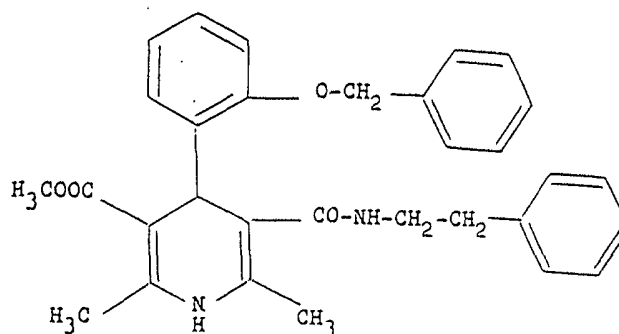
3-methylester-5-(1-fenylethyl)amid (R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny (R-forma, diastereomer B)



Teplota tání 169 °C.

P ř í k l a d 70

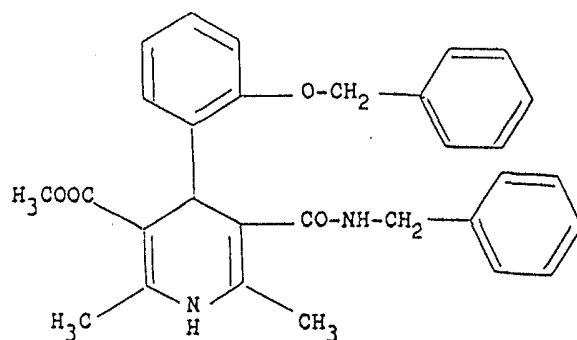
3-methylester-5-(2-fenylethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



olej.

P ř í k l a d 71

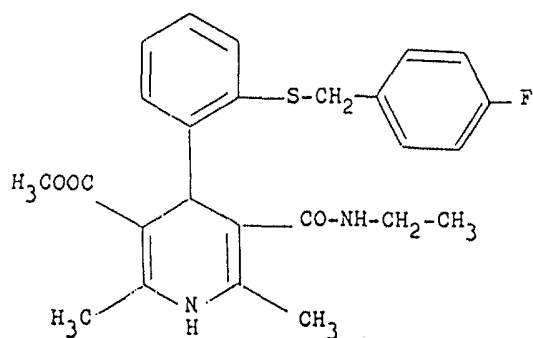
3-methylester-5-benzylamid-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 až 149 °C.

P ř í k l a d 72

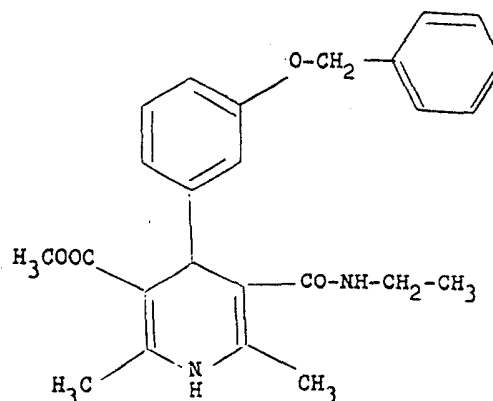
3-methylester-5-ethylamid 4-/2-(4-fluorbenzylthio)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 202 až 204 °C.

P ř í k l a d 73

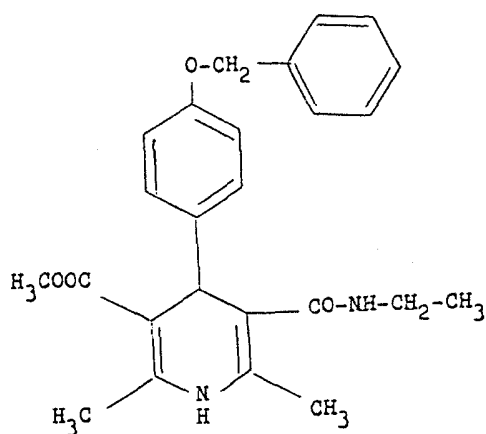
3-methylester-5-ethylamid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 152 až 154 °C.

P ř í k l a d 74

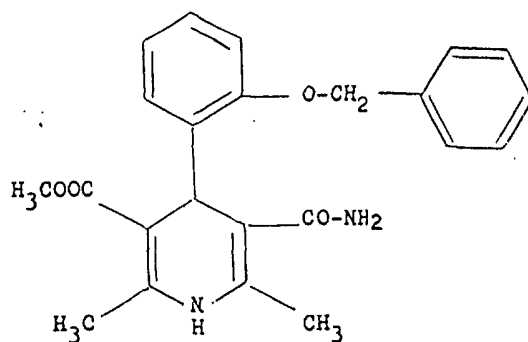
3-methylester-5-ethylamid 4-(4-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 183 až 185 °C.

P ř í k l a d 75

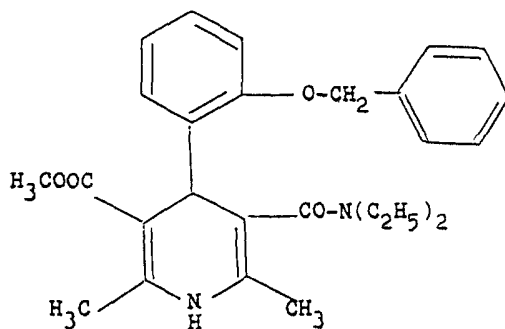
3-methylester-5-amid-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 180 °C.

P ř í k l a d 76

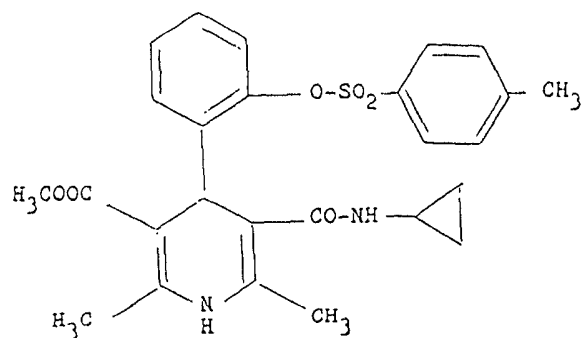
3-methylester-5-diethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

P ř í k l a d 77

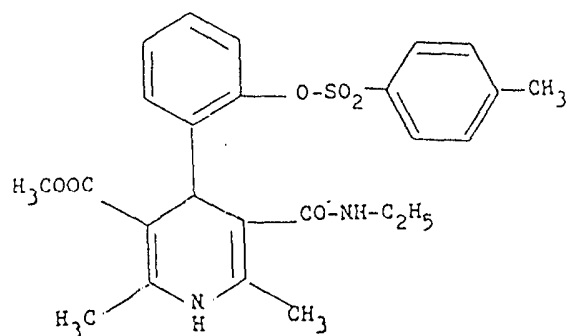
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylfenylsulfonyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 238 až 242 °C.

P ř í k l a d 78

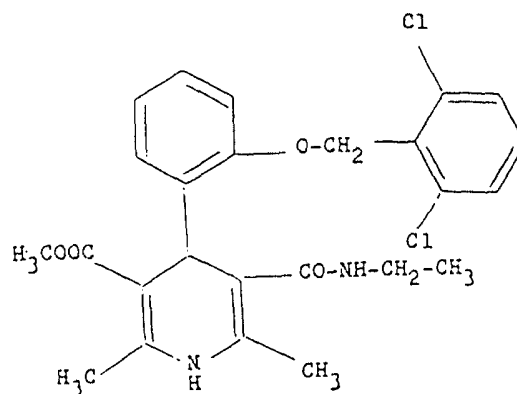
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylphenylsulfonyloxy) fenyl/ pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 228 °C.

P ř í k l a d 79

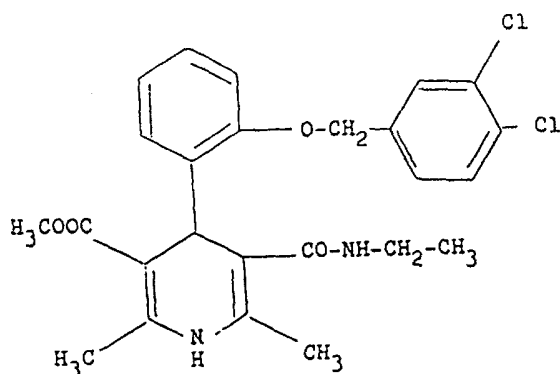
3-methylester-5-ethylamid 4-/2-(2,6-dichlorbenzyloxy) fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethyl- pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 174 až 176 °C.

P ř í k l a d 80

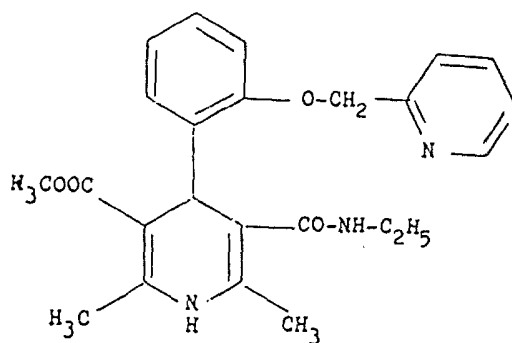
3-methylester-5-ethylamid 4-/2-(3,4-dichlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 až 180 °C.

P ř í k l a d 81

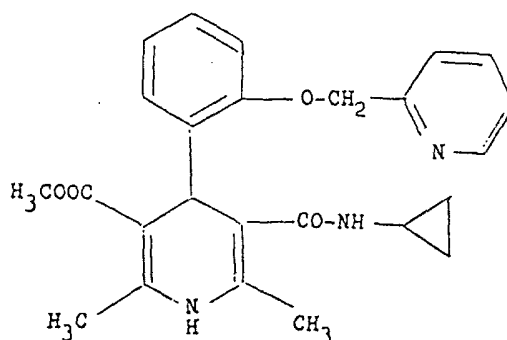
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(2-pyridylmethyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 159 až 161 °C.

P ř í k l a d 82

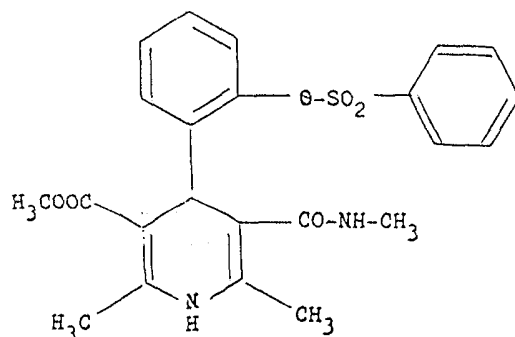
3-methylester-5-cyklopropylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(2-pyridylmethyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 168 až 170 °C.

P ř í k l a d 83

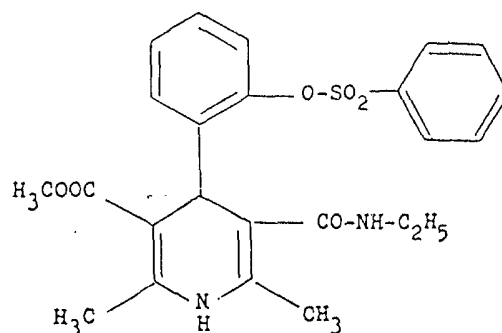
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 171 až 173 °C.

P ř í k l a d 84

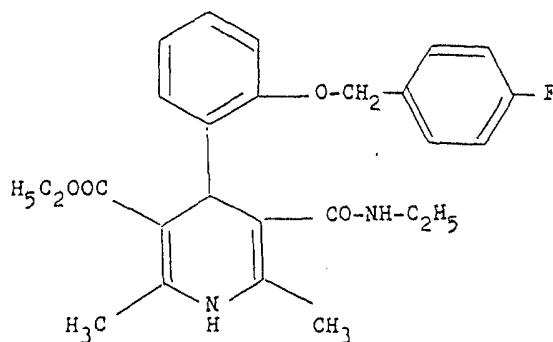
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 188 až 190 °C.

P ř í k l a d 85

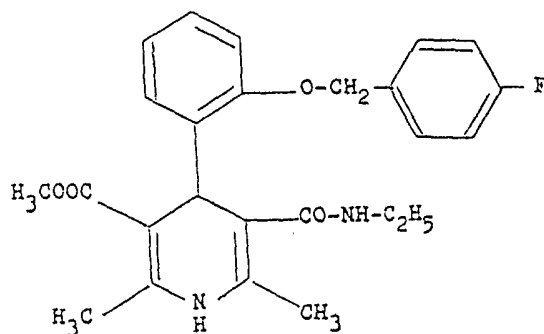
3-ethylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-4-(2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl)-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 147 až 149 °C.

P ř í k l a d 86

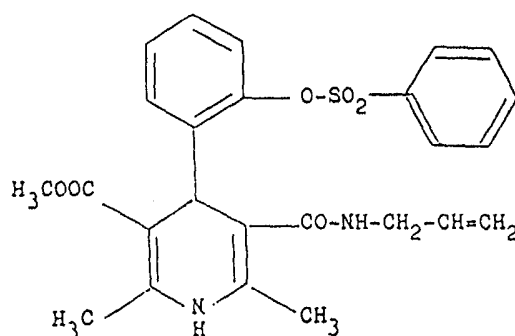
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-4-(2-(4-fluorbenzyloxy)fenyl)-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 až 113 °C.

P ř í k l a d 87

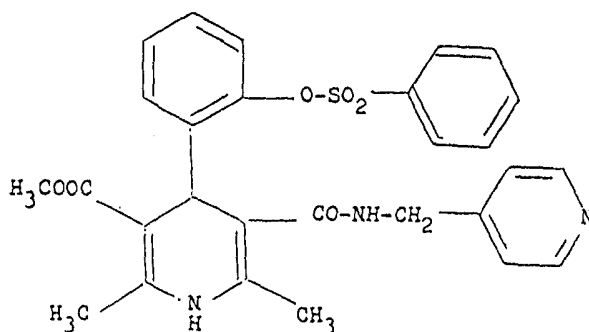
3-methylester-5-allylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 154 až 156 °C.

P ř í k l a d 88

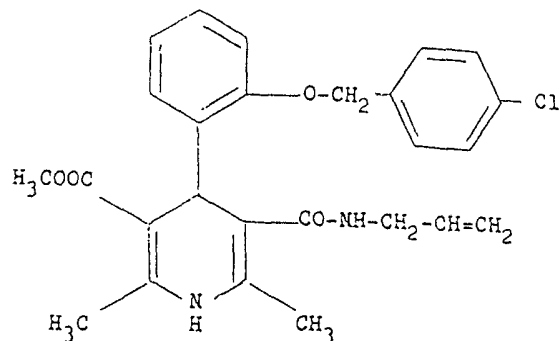
3-methylester-5-(4-pyridyl)amid-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-fenylsulfonyloxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 240 °C (rozklad).

P ř í k l a d 89

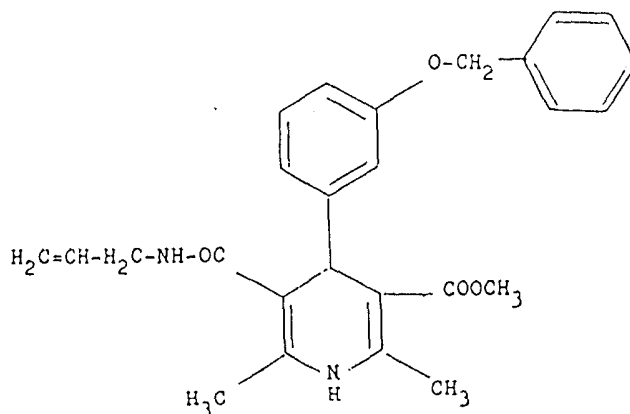
3-methylester-5-allylamid 4-/2-(4-chlorbenzyloxy)fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 145 °C.

P ř í k l a d 90

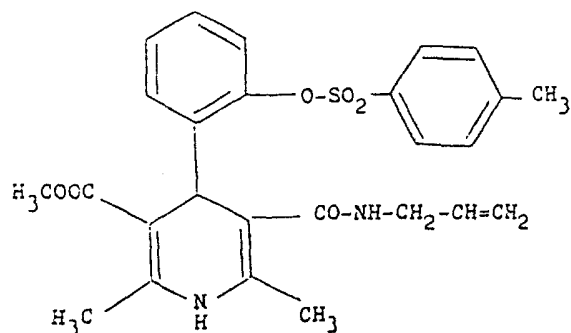
3-methylester-5-allylamid 4-(3-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 95 až 98 °C.

P ř í k l a d 91

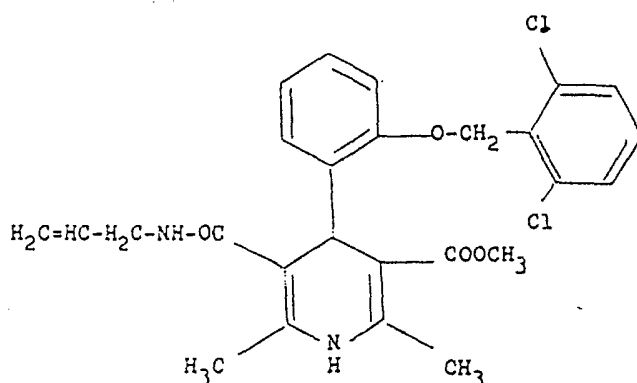
3-methylester-5-allylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylfenylsulfonyloxy)fenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 168 až 170 °C.

P ř í k l a d 92

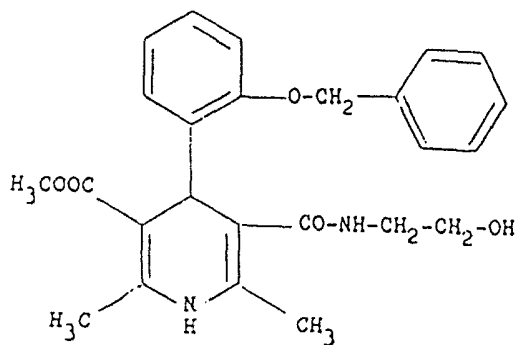
3-methylester-5-allylamid 4-(2-(2,6-dichlorbenzyloxy)-fenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 132 až 134 °C.

P ř í k l a d 93

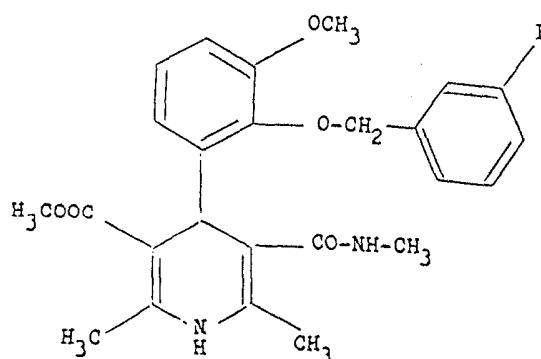
3-methylester-5-(2-hydroxyethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 148 až 150 °C.

P ř í k l a d 94

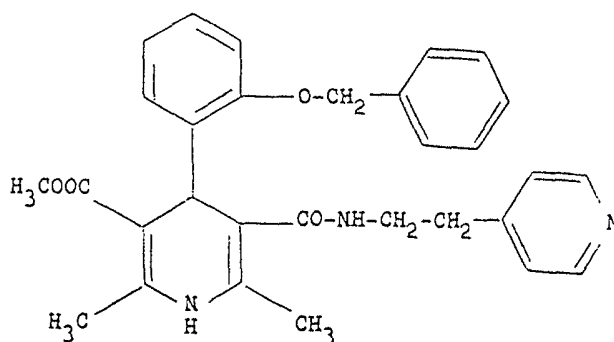
3-methylester-5-methylamid 4-/2-(3-fluorbenzyloxy)-3-methoxyfenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 171 až 173 °C.

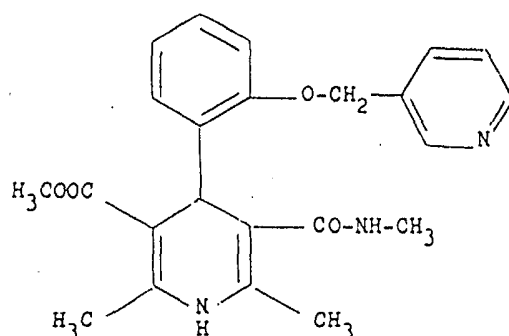
P ř í k l a d 95

3-methylester-5-/2-(4-pyridyl)ethyl/amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



P ř í k l a d 96

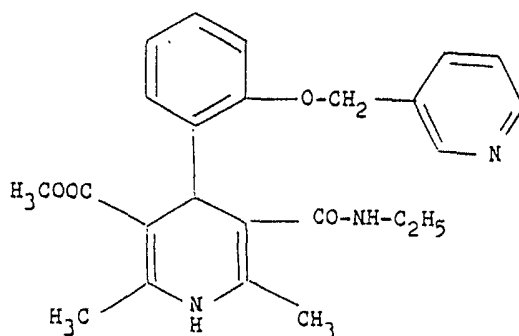
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(3-pyridyl)methoxyfenyl/pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 210 °C.

P ř í k l a d 97

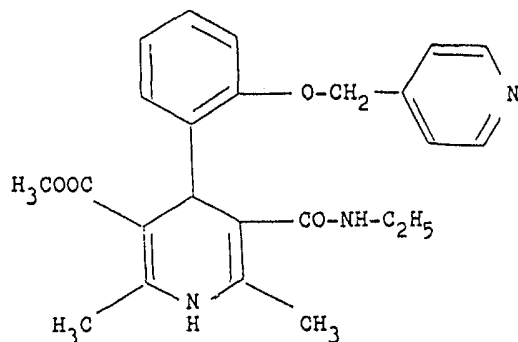
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-(3-pyridyl)methoxyphenyl)pyridine-3,5-dicarboxylic acid



Teplota tání 122 až 125 °C.

P ř í k l a d 98

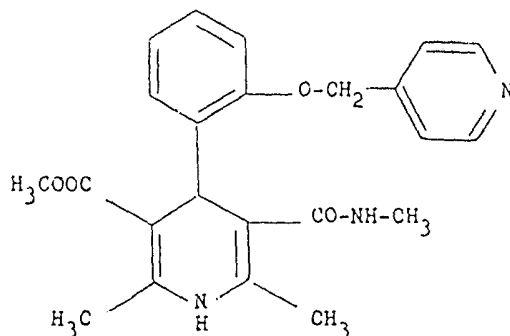
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-(4-pyridyl)methoxyphenyl)pyridine-3,5-dicarboxylic acid



Teplota tání 95 až 100 °C.

P ř í k l a d 99

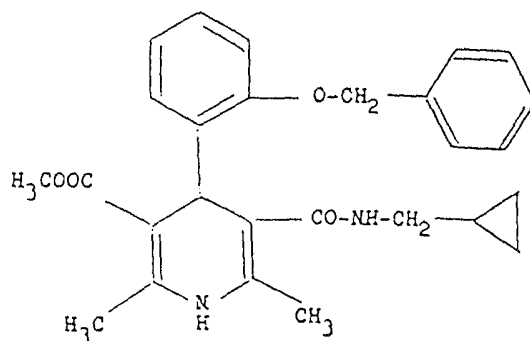
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-(4-pyridyl)methoxyfenyl)pyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 203 °C (rozklad).

P ř í k l a d 100

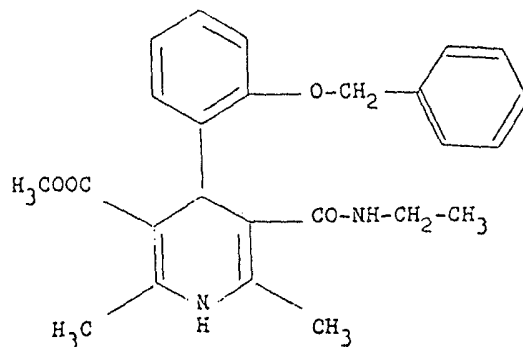
3-methylester-5-(cyklopropylmethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 186 °C.

P ř í k l a d 101

3-methylester-5-ethylamid (+)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

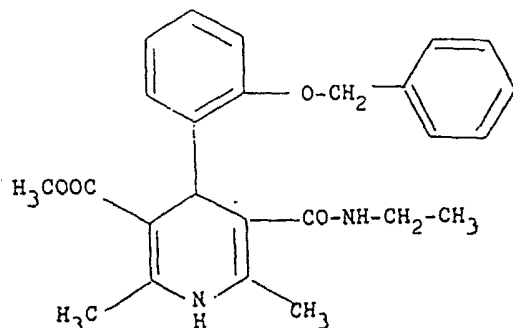


Teplota tání 147 °C

$[\alpha]_D^{20} = +29,68$, $c = 0,91$ (DMF).

P ř í k l a d 102

3-methylester-5-ethylamid (-)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

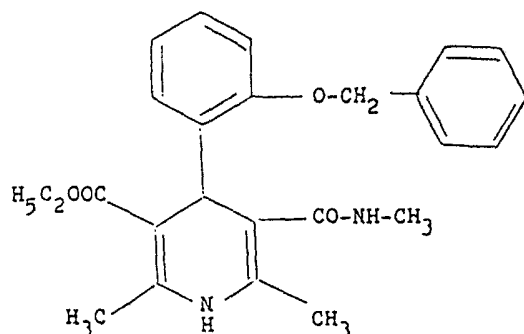


Teplota tání 148 °C

$[\alpha]_D^{20} = -29,92$, $c = 0,805$ (DMF),

P ř í k l a d 103

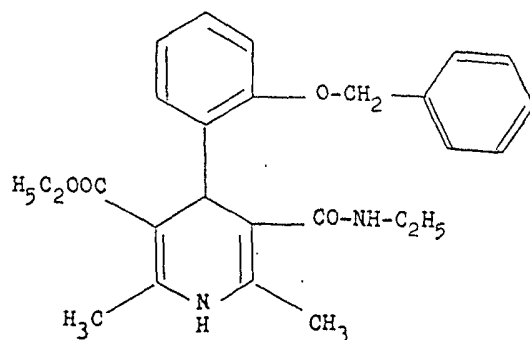
3-ethylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 179 °C.

P ř í k l a d 104

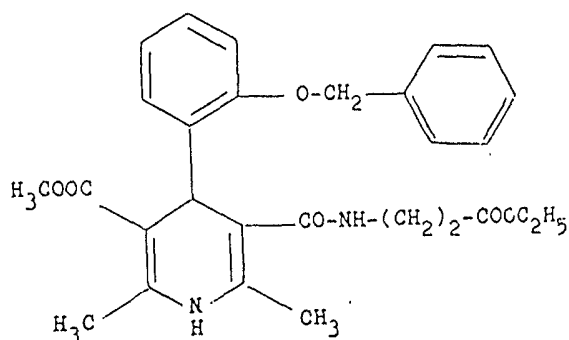
3-ethylester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 161 až 164 °C.

P ř í k l a d 105

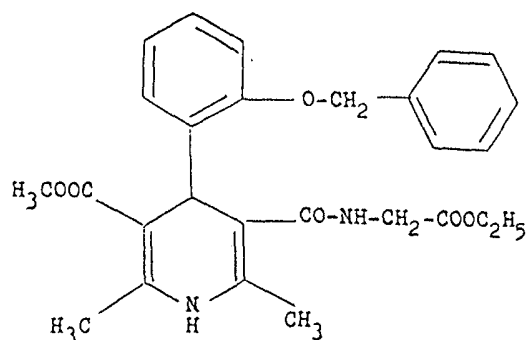
3-methylester-5-(2-ethoxykarbonylethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,35$.

P ř í k l a d 106

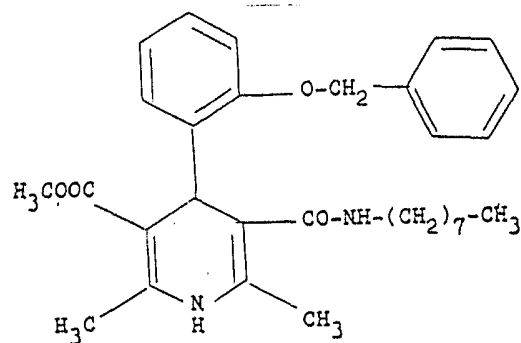
3-methylester-5-(ethoxykarbonylmethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,408$.

P ř í k l a d 107

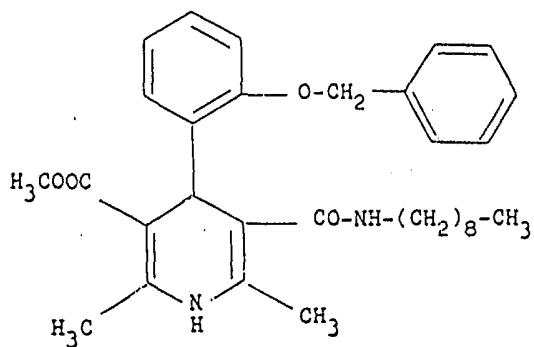
3-methylester-5-oktylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,53.$

P ř í k l a d 108

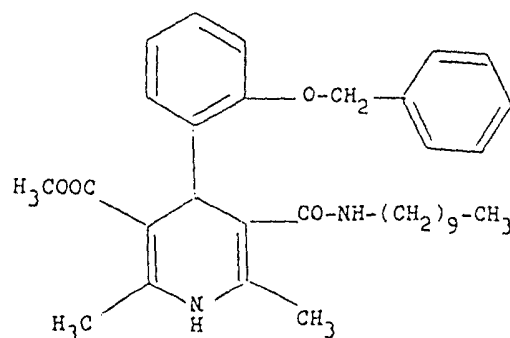
3-methylester-5-nonylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,55.$

P ř í k l a d 109

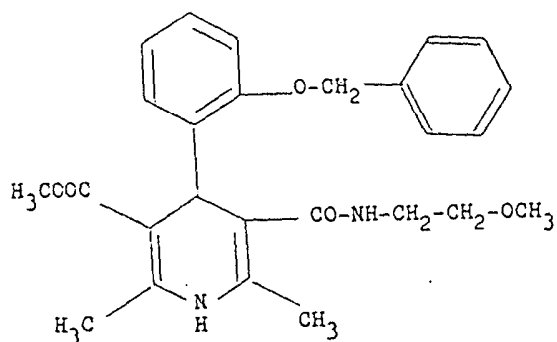
3-methylester-5-decylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 °C.

P ř í k l a d 110

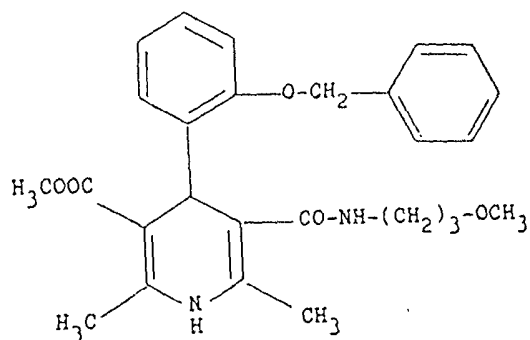
3-methylester-5-(2-methoxyethyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 145 °C.

P ř í k l a d 111

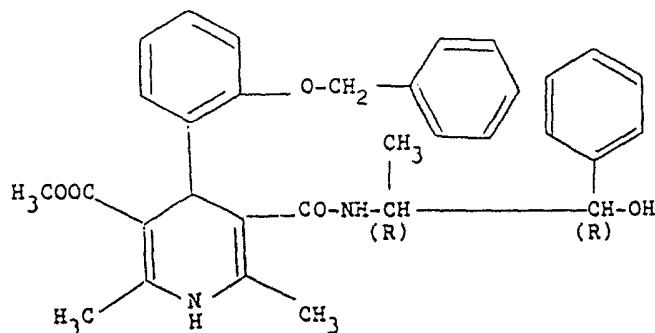
3-methylester-5-(3-methoxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,19$.

P ř í k l a d 112

3-methylester-5-(2-hydroxy-1-methyl-2-fenyl)ethylamid (R,R)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

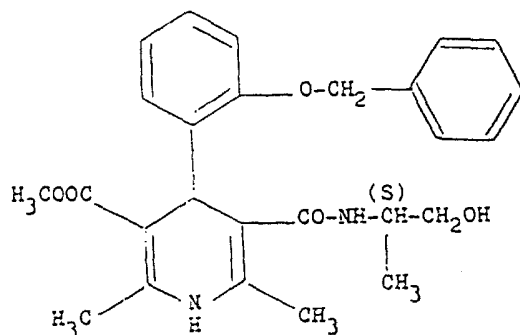


$R_f = 0,35$

$[\alpha]_D^{20} = -47,93^\circ$ (v chloroformu).

P ř í k l a d 113

3-methylester-5-(2-hydroxy-1-methylethyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

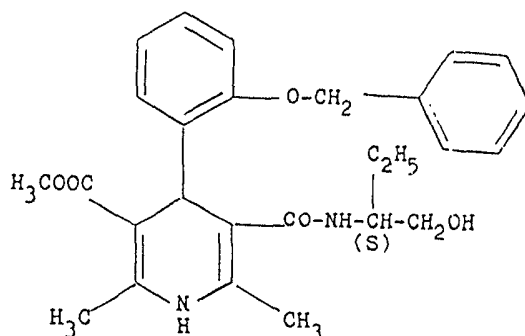


$R_f = 0,13$

$[\alpha]_D^{20} : +7,34^\circ$ (CHCl_3).

P ř í k l a d 114

3-methylester-5-(1-hydroxymethylpropyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

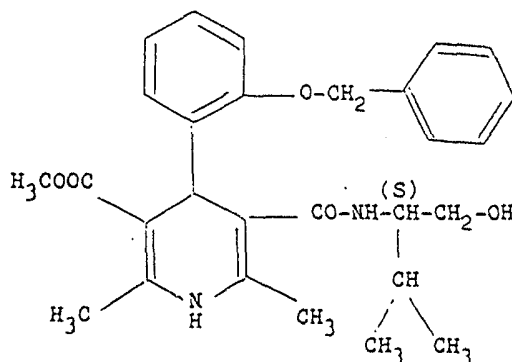


$R_f = 0,15$

$[\alpha]_D^{20} = -9,37^\circ$ (CHCl_3).

P ř í k l a d 115

3-methylester-5-(1-hydroxymethyl-2-methylpropyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

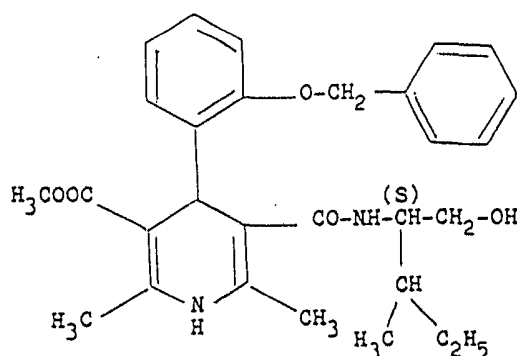


$R_f = 0,19$

$[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ$ (CHCl_3).

P ř í k l a d 116

3-methylester-5-(1-hydroxymethyl-2-methylbutyl)amid (S)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

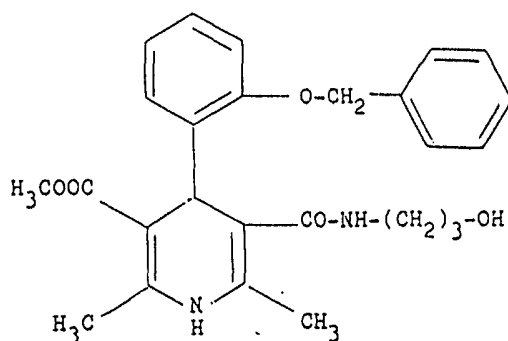


$R_f = 0,21$

$[\alpha]_D^{20} = -17,37^\circ$ (CHCl_3).

P ř í k l a d 117

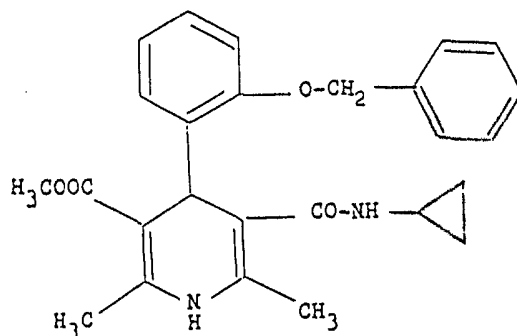
3-methylester-5-(3-hydroxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 205°C .

P ř í k l a d 118

3-methylester-5-cyklopropylamid (-)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

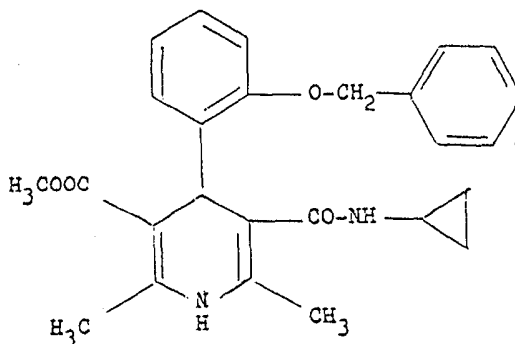


Teplota tání 178 až 181°C

$[\alpha]_D^{20} = -38,28^\circ$ ($c = 0,569$, chloroform).

P ř í k l a d 119

3-methylester-5-cyklopropylamid (+)-4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny

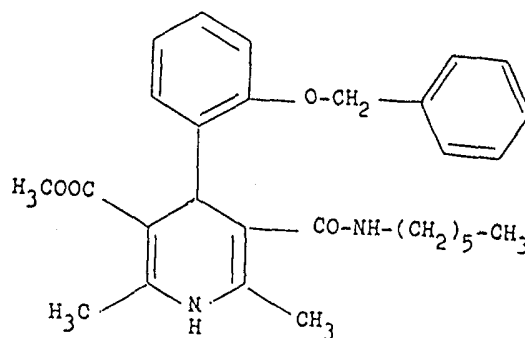


Teplota tání 178 až 181 °C

$[\alpha]_{589}^{20} = +36,56^{\circ}$ (c = 0,52, chloroform).

P ř í k l a d 120

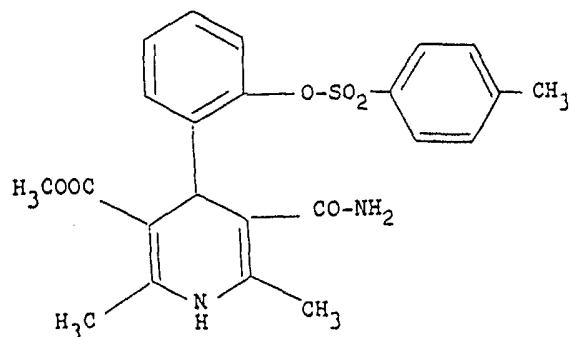
3-methylester-5-hexylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 °C.

P ř í k l a d 121

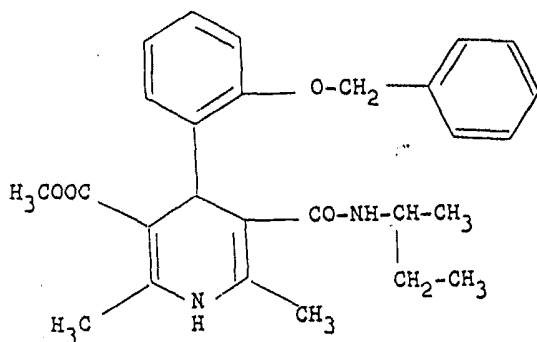
3-methylester-5-amid 4-/2-(4-methylbenzensulfonyloxy)-fenyl/-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 205 °C.

P ř í k l a d 122

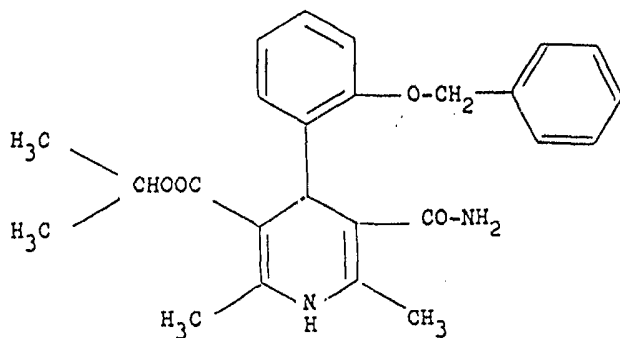
3-methylester-5-sek.butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

P ř í k l a d 123

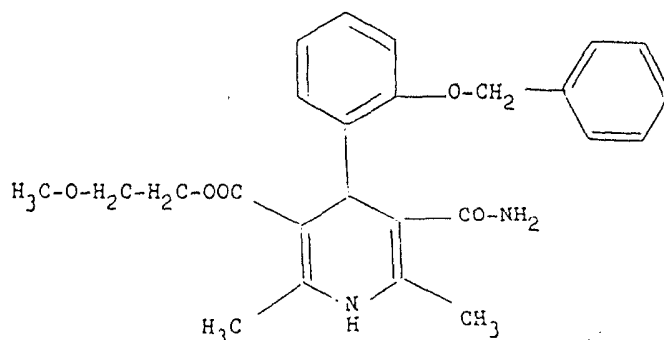
3-isopropylester-5-amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 190 °C.

P ř í k l a d 124

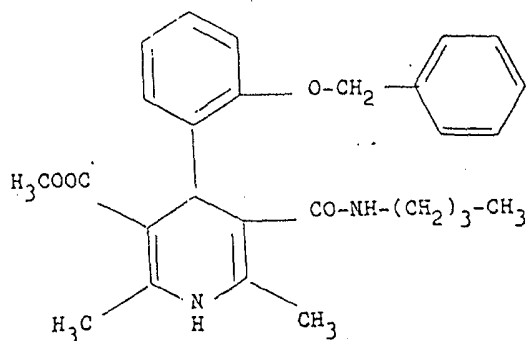
3-(2-methoxyethylester)-5-amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 165 °C.

P ř í k l a d 125

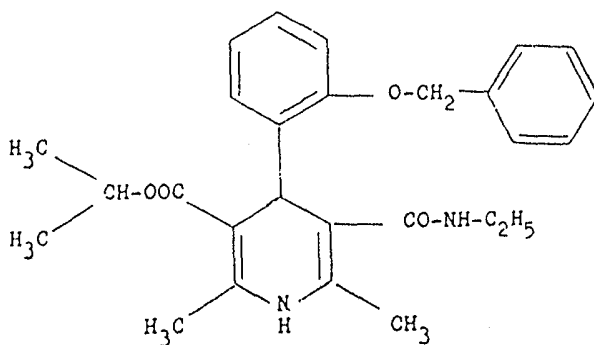
3-methylester-5-butylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 144 až 148 °C.

P ř í k l a d 126

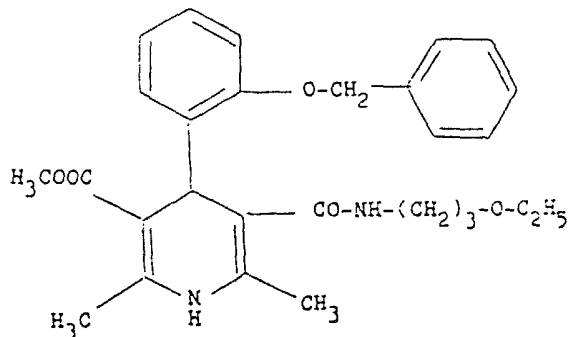
3-isopropylester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 135 °C.

P ř í k l a d 127

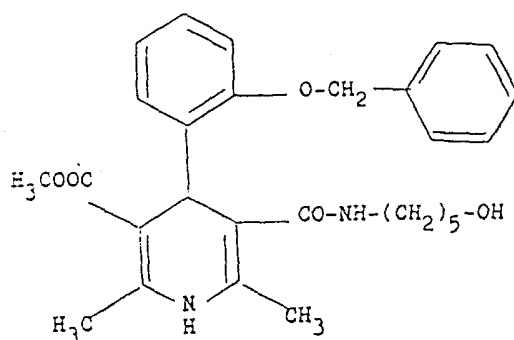
3-methylester-5-(3-ethoxypropyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 115 °C.

P ř í k l a d 128

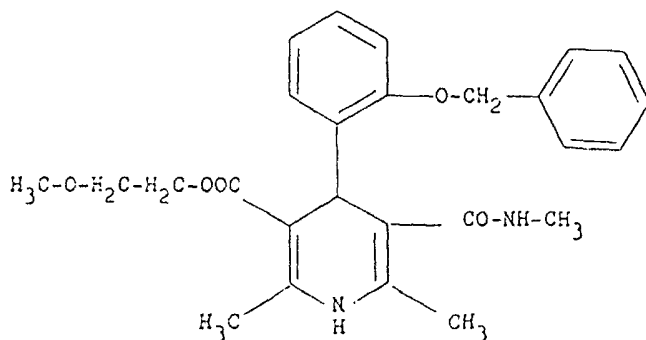
3-methylester-5-(5-hydroxypentyl)amid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 178 °C.

P ř í k l a d 129

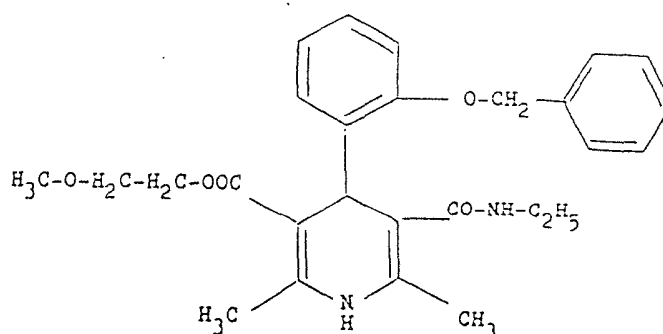
3-(2-methoxyethyl)ester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 133 až 135 °C.

P ř í k l a d 130

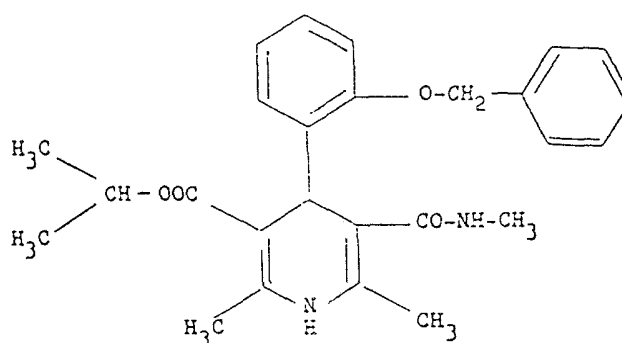
3-(2-methoxyethyl)ester-5-ethylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 111 °C.

P ř í k l a d 131

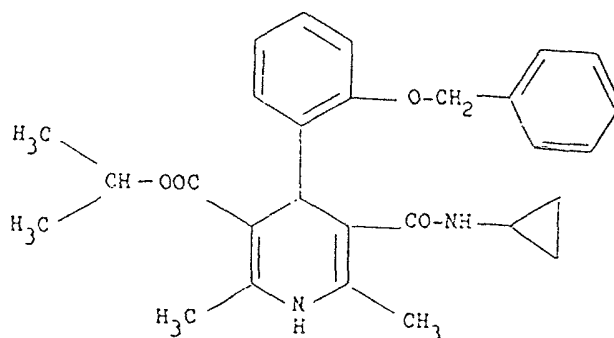
3-isopropylester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 140 až 143 °C.

P ř í k l a d 132

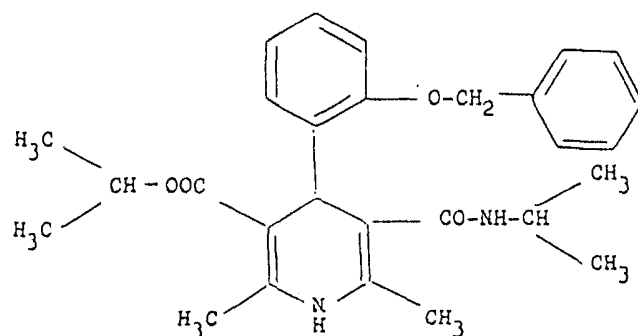
3-isopropylester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 132 až 135 °C.

P ř í k l a d 133

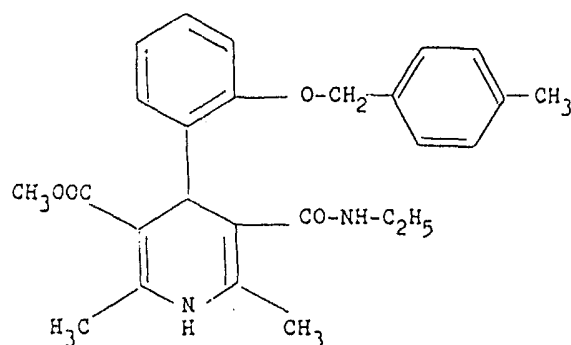
3-isopropylester-5-isopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání od 110 °C.

P ř í k l a d 134

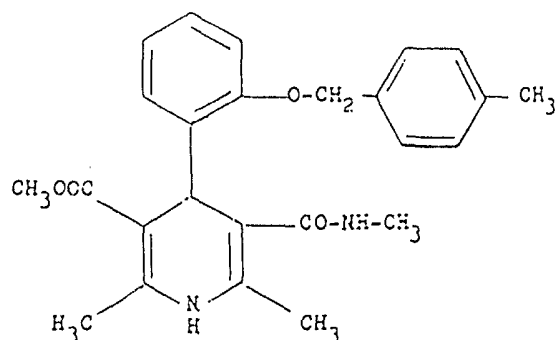
3-methylester-5-ethylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylbenzyloxy)fenyl/pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 184 °C.

P ř í k l a d 135

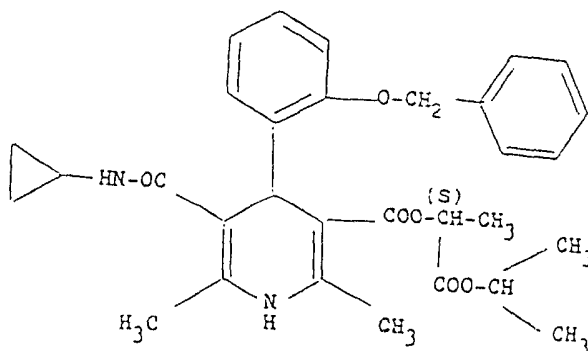
3-methylester-5-methylamid 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-/2-(4-methylbenzyloxy)fenyl/pyridin-
-3,5-dikarboxylové kyseliny



Teplota tání 186 °C.

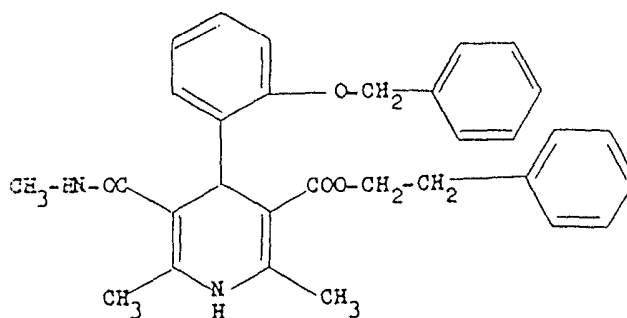
P ř í k l a d 136

3-(S)-(1-isopropoxykarbonylethyl)ester -5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



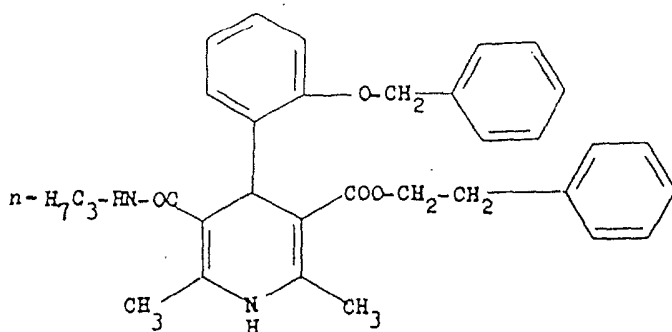
P ř í k l a d 137

3-(2-fenethyl)ester-5-methylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



P ř í k l a d 138

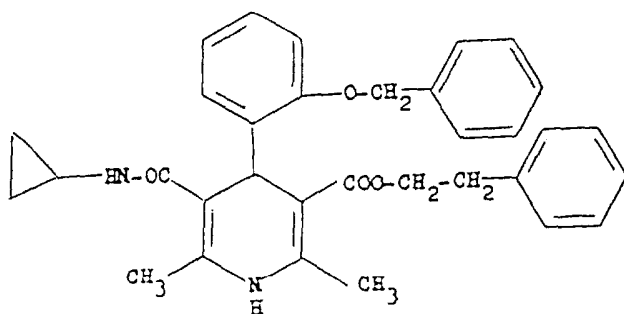
3-(2-fenethyl)ester-5-propylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



t.t. 119 °C.

P ř í k l a d 139

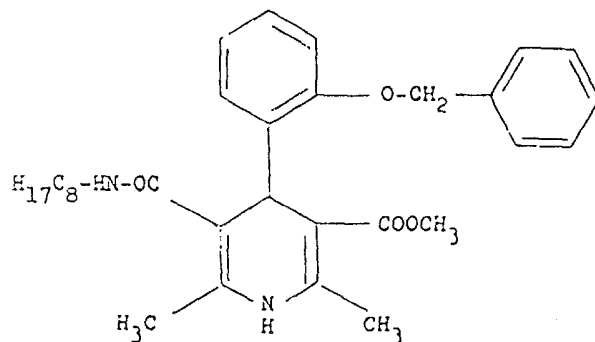
3-(2-fenethyl)ester-5-cyklopropylamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



t.t. 152 °C.

P ř í k l a d 140

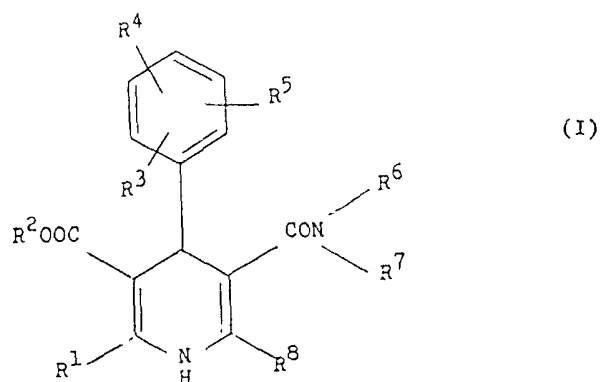
3-methylester-5-oktamid 4-(2-benzyloxyfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny



$R_f = 0,44$ ve směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 1 : 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových dihydropyridinamidů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^8

jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^2

znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku a je popřípadě substituována alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

R^3 a R^4

jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5

znamená

-O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

-O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,

-S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo

-O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých

n znamená číslo 1 nebo 2 a

fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

R^6 a R^7

jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají

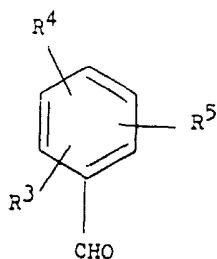
- atom vodíku,

- cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,

- přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxy skupinou, s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo pyridylovou skupinou,

- fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována karbamoylovou skupinou, acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou nebo
- pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se aldehydy obecného vzorce II

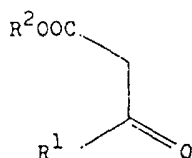


(II)

ve kterém

R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedený význam,

a estery β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III

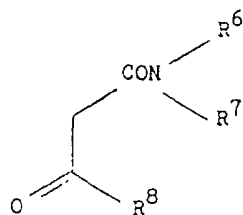


(III)

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

uvádějí v reakci s amidy β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,

a amoniakem, popřípadě v přítomnosti inertních rozpouštědel a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědel používá vody a inertních organických rozpouštědel, jako alkoholů, etherů, amidů, ledové kyseliny octové, dimethylsulfoxidů, acetonitrilu nebo pyridinu a reakce se provádí při teplotách mezi 10 a 150 °C.
3. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, III a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají atom vodíku nebo alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 znamená
- O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,
 - O-(CH₂)_n-pyridylovou skupinu,
 - S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu nebo
 - O-SO₂-fenylovou skupinu, ve kterých
- n znamená číslo 1 nebo 2 a
- fenylová část je popřípadě jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^6 a R^7 jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají
- atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které mohou být popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylových částech,
 - fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou, nebo
 - pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných soli.

4. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, III a IV za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 a R^8 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

- R^2 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě přerušena v řetězci atomem kyslíku nebo/a je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,
- R^5 znamená $-O-CH_2-$ fenylovou skupinu, $-O-CH_2-$ pyridylovou skupinu, $-S-CH_2-$ fenylovou skupinu nebo $-O-SO_2-$ fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je popřípadě až dvakrát substituována stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze skupiny tvořené atomem fluoru, atomem chloru, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo methylovou skupinou,
- R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- R^7 znamená
- atom vodíku, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo
 - přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 5 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinou nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, nebo
 - fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována acetylaminoskupinou nebo benzoylaminoskupinou, nebo
 - α -, β - nebo γ -pyridylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky použitelných solí.