

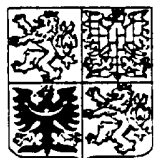
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 937

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3380-92**

(22) Přihlášeno: **12. 11. 92**

(30) Právo přednosti:
12. 11. 91 DE 91/4137151

(40) Zveřejněno: **15. 09. 93**
(Věstník č. 9/93)

(47) Uděleno: **07. 02. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/79

C 07 D 401/10

C 07 D 401/14

A 61 K 31/44

A 61 K 31/455

(73) Majitel patentu:

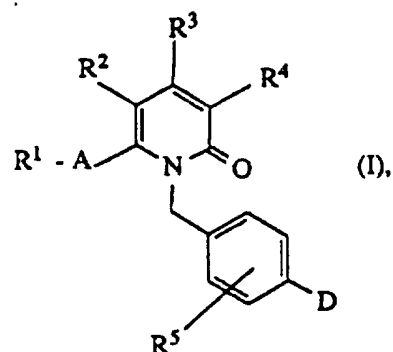
**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;**

(72) Původce vynálezu:

**Müller-Gliemann Mathias Dr.,
Solingen-Ohligs, DE;
Beuck Martin Dr., Erkrath, DE;
Kazda Stanislav prof. Dr., Wuppertal, DE;
Stasch Johannes Peter Dr., Wuppertal, DE;
Knorr Andreas Dr., Erkrath, DE;
Wohlfeil Stefan Dr., Hilden, DE;
Hübsch Walter Dr., Wuppertal, DE;
Dressel Jürgen Ph.D., Wuppertal, DE;
Fey Peter Dr., Wuppertal, DE;
Hanko Rudolf Dr., Essen, DE;
Krämer Thomas Dr., Wuppertal, DE;
Müller Ulrich Dr., Wuppertal, DE;
Zaiss Siegfried Dr., Wuppertal, DE;**

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr. advokát, Žitná 25,
Praha 1, 11504;**



(54) Název vynálezu:

**Substituované bifenyropyridony, způsob
jejich výroby, farmaceutický prostředek
tyto látky obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných bifenyropyridonů obecného vzorce I. Uvedené sloučeniny se vyrobí tak, že se pyridony alkylují na dusíkovém atomu. Substituované bifenyropyridony jsou vhodné jako účinné látky v léčivech, obzvláště snižujících krevní tlak a antiaterosklerotických léčivech.

CZ 281 937 B6

Substituované bifenyropyridony, způsob jejich výroby, farmaceutický prostředek tyto látky obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných bifenyropyridonů, způsobu jejich výroby, jakož i jejich použití v léčivech, obzvláště jako prostředků snižujících krevní tlak a antisklerotických prostředků.

10

Dosavadní stav techniky

Je známo, že renin, proteolytický enzym, odštěpuje in vivo z angiotensinogenu deka-peptid angiotensin I, který se opět v plicích, ledvinách nebo jiných tkáních odbourává na oktapeptid angiotensin II, zvyšující krevní tlak. Různé efekty angiotensinu II, jako je například vasokonstrikce, retence Na^+ v ledvinách, uvolňování aldosteronu v nadledvinkách a zvýšení tonusu sympatického nervového systému, působí synergicky ve smyslu zvyšování krevního tlaku. Kromě toho má angiotensin II vlastnost podporovat růst a množení buněk, jako jsou například buňky srdečního svalu a buňky hladkého svalstva, přičemž tyto při různých stavech onemocnění (například hypertonie, ateroskleróza a srdeční insuficience) více rostou a proliferují.

20

Možným zásahem do renin-angiotensinového systému (RAS) je vedle inhibice aktivity reninu inhibice aktivity angiotensin-konverzního enzymu (ACE), jakož i blokáda angiotensin II-receptorů.

25

Kromě toho jsou z EP 407 342, EP 424 317, EP 435 827 a EP 419 048 známy pyrimidony, substituované bifenyly.

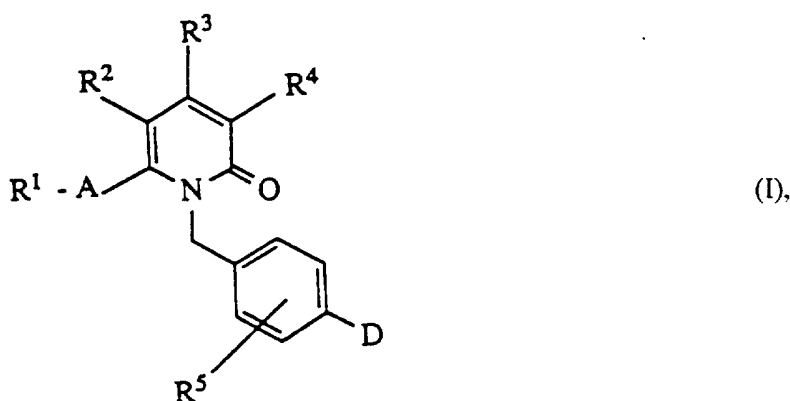
30 Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou substituované bifenyropyridony obecného vzorce I

35

40

45



ve kterém

50 R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu, kyslíkový atom nebo atom síry, nebo skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo skupinu vzorce $-\text{NR}^6$,

příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^6 tvoří společně s R^1 a dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus,

R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

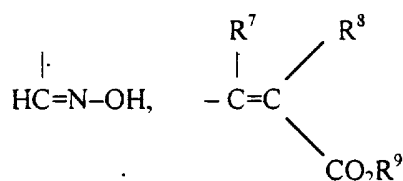
vodíkový atom, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu nebo

atom halogenu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxylovou nebo alkylthio-skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě až dvakrát, stejně nebo různě, substituované hydroxyskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu, karboxylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo benzoylovou skupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující kyslík, síru a dusík, přičemž cykly samy o sobě mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo

cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se vždy 3 až 8 uhlíkovými atomy, pětičlenný až sedmičlenný nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo fenylythioskupinu, které jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxy-skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou, nebo skupinu vzorce



$-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$,

příčemž

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, atomem halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

R^9 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, a

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzoylovou skupinu,

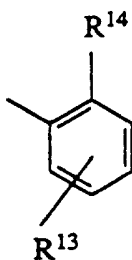
nebo

$-AR^1$ a R^2 společně značí alkylenový řetězec s až 5 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{13} má výše uvedený význam pro R^5 a je s ním stejný nebo různý

a

R^{14} značí skupinu vzorce $-CO-R^{15}$, $-CO-NR^{16}R^{17}$ nebo $-SO_2R^{18}$, přičemž

R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro R^{10} a R^{11} ,

nebo

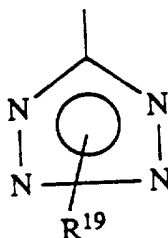
R^{16} značí vodíkový atom a

R^{17} značí skupinu $-SO_2R^{18}$ a

R^{18} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná až dvakrát, stejně nebo různě atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{14} značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

a jejich soli.

Substituované bifenylpyridony podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých soli. Všeobecně je zde možno uvést soli s organickými nebo anorganickými bázemi nebo kyselinami.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být soli uvedených látek s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Jako fyziologicky neškodné soli je možno uvést také kovové nebo amonné soli sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají volnou karboxylovou skupinu nebo tetrazolylový zbytek. Obzvláště výhodné jsou například soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, jakož i soli amonné, odvozené od amoniaku nebo od organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylamino-

ethanol, arginin, lysin, ethylendiamin nebo 2-fenylethylamin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich odpovídajících směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Heterocyklus představuje všeobecně pětičlenný až sedmičlenný, výhodně pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasyčený kruh, který jako heteroatomy může obsahovat až 2 atomy kyslíku, síry a/nebo dusíku. Výhodné jsou pětičlenné až šestičlenné kruhy s jedním atomem kyslíku, síry a/nebo až dvěma dusíkovými atomy. Jako výhodné je možno uvést thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridyzinylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu nebo tetrazolylovou skupinu.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou aloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo

cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

A značí přímou vazbu, skupinu $-CH_3$, kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$.

R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

vodíkový atom, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, kyano-skupinou, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, karboxylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou, fenylovou, fenoxyllovou, benzoylovou nebo thienylo-vou skupinou, přičemž cykleny mohou být samy o sobě substituovány trifluormethoxy-skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo

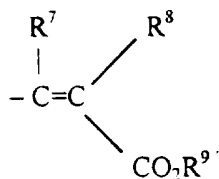
cyklopentenylou, cyklopropylovou, cyklopentylou, cyklohexylovou, thienylovou, furylovou, fenylovou, fenoxylou nebo fenylthioskupinu, které jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, atomem bromu, trifluormethylou, trifluormethoxyskupinou, hydroxymethylou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylou skupinou nebo tritylovou skupinou,

nebo

skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$,



$-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$,

příčemž

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, thienylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, přičemž cykлены jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, hydroxymethylou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, a

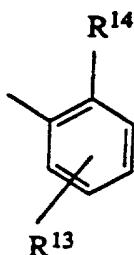
R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

$-\text{A}-\text{R}^1$ a R^2 značí společně alkylenový řetězec s až 5 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, trifluormethylou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{13} má význam uvedený výše pro substituent R^5 a je s ním stejný nebo různý,
a

R^{14} značí skupinu vzorce $-\text{CO}-R^{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$,
příčemž

R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkokyskupinu s až 4
uhlíkovými atomy,

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené výše pro substituenty R^{10} a
 R^{11} .

nebo

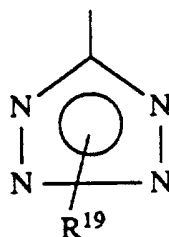
R^{16} značí vodíkový atom a

R^{17} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$
a

R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo
polylovou skupinu,

nebo

R^{14} značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6
uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou
acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

5 R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo methoxy-

nebo

10

cyklopropylovou skupinu, atom chloru nebo atom jodu,

A značí přímou vazbu, skupinu $-CH_2-$ nebo kyslíkový atom,

15 R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

vodíkový atom, kyanoskupinu, formylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

20 nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, kyano-

25

skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinou, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo benzoylovou skupinou,

nebo

30

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu,

nebo

35

cyklopropylovou, cyklopentylovou, thienylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo fenylthioskupinu, které jsou popřípadě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu nebo trifluormethylovou skupinou,

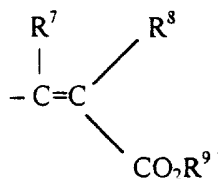
40

nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou, nebo

45

skupinu vzorce $-CH=N-OH$,



50

$-CO-NR^{10}R^{11}$ nebo $-CH_2-OR^{12}$,

příčemž

R^7 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, která je sama o sobě popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, a

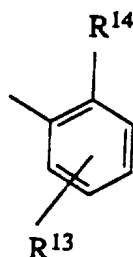
R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

-A- R^1 a R^2 značí společně alkylenový řetězec s až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{13} značí vodíkový atom a

R^{14} značí skupinu vzorce $-CO-R^{15}$, $-CO-NR^{16}R^{17}$ nebo $-SO_2-R^{18}$,
příčemž

R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 3 uhlíkovými atomy,

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^{10} a R^{11} , nebo

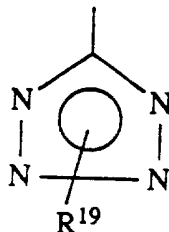
R^{16} značí vodíkový atom a

R^{17} značí skupinu $-SO_2-R^{18}$
a

R^{18} značí methylovou skupinu nebo p-tolylovou skupinu,

nebo

5 R^{14} značí tetrazolylový zbytek vzorce

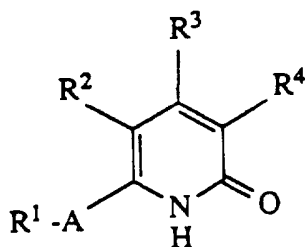


ve kterém

20 R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

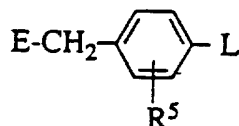
a jejich soli.

25 Předmětem předloženého vynálezu je kromě toho způsob výroby sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se pyridony obecného vzorce II



(II),

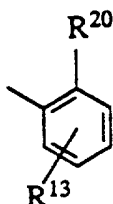
ve kterém mají R^1 , R^2 , R^4 a A výše uvedený význam, nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce III



(III),

ve kterém

50 E značí atom halogenu, výhodně bromu a
L značí zbytek vzorce



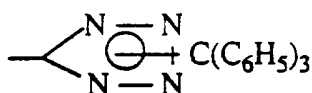
ve kterém

R^{13} má výše uvedený význam a

R^{20} značí alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

zbytek vzorce



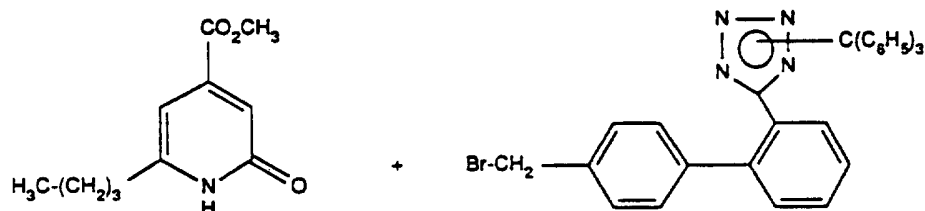
v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti báze a popřípadě za přídavku katalyzátoru,

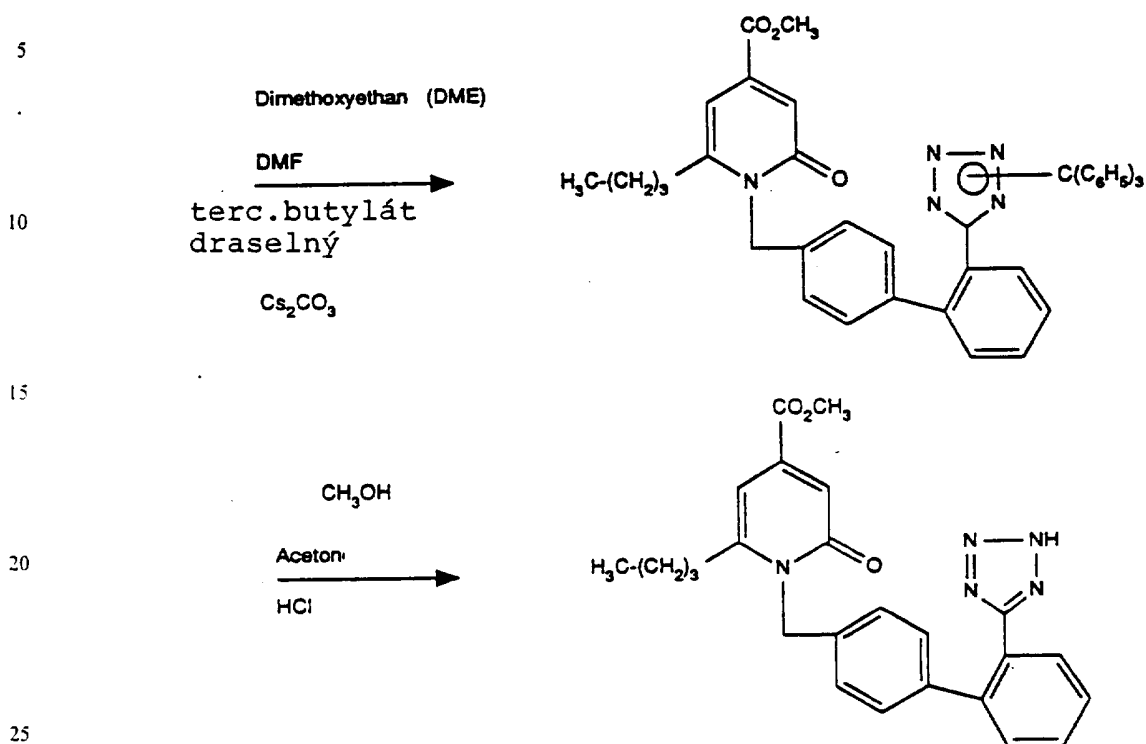
a potom se v případě tetrazolového zbytku trifenylmethylová skupina odštěpí pomocí kyselin v organických rozpouštědlech a/nebo ve vodě za běžných podmínek,

a popřípadě se karbonylické zbytky, uvedené pod substituenty R^{14} a/nebo R^{20} , po zmýdelnění odpovídajících esterů amidací nebo sulfoamidací obvyklými způsoby derivatizují,

a popřípadě se také substituenty R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} a R^{19} známými způsoby obměňují.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno například znázornit pomocí následujícího schéma





Jako rozpouštědla pro uvedený způsob jsou vhodná běžná organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether, dále uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen nebo chlorbenzen a dále ethylester kyseliny octové, triethylamin, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethoxyethan, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel. Jako výhodné je možno uvést tetrahydrofuran, aceton, dimethylformamid nebo dimethoxyethan.

Jako báze pro způsob podle předloženého vynálezu je možno použít všeobecně anorganické nebo organické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, uhličitany kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán vápenatý nebo uhličitán cesnatý, alkoholáty nebo amidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například ethanolát sodný, ethanolát draselný, methanolát sodný, methanolát draselný, terc.butylát draselný nebo lithiumdiisopropylamid (LDA), organické aminy /trialkyl(C_1 až C_6)aminy/, jako je například triethylamin, nebo heterocykly, jako je například 1,4-diazabicyklo/2,2,2-oktan (DABCO), 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), pyridin, diaminopyridin, methylpiperidin nebo morfolin. Je také možné použít jako báze alkalické kovy, jako je například sodík, nebo jejich hydridy, jako je například hydrid sodný. Výhodný je uhličitán draselný, hydrid sodný, terc.butylát draselný nebo uhličitán cesia.

Všeobecně se báze používá v množství 0,05 až 10 mol, výhodně 1 až 2 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny vzorce III.

Způsob podle předloženého vynálezu se všeobecně provádí při teplotě v rozmezí -100 až 100 °C, výhodně 0 až 80 °C.

Způsob podle předloženého vynálezu se všeobecně provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Jako katalyzátor je vhodný jodid draselný nebo jodid sodný, výhodně jodid sodný.

Odštěpování trifenylmethylové skupiny se provádí pomocí kyseliny octové nebo kyseliny trifluoroctové a vody, nebo jednoho z výše uvedených alkoholů, nebo pomocí vodné kyseliny chlorovodíkové za přítomnosti acetonu nebo rovněž s alkoholy.

Odštěpování se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 až 150 °C, výhodně 20 až 100 °C a za normálního tlaku.

Alkylace se provádí všeobecně za použití alkylačních činidel, jako jsou například alkylhalogenidy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, estery sulfonových kyselin nebo substituované nebo nesubstituované dialkylsulfonáty s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo diarylsulfonáty, výhodně methyljodid nebo dimethylsulfát.

Alkylace se provádí všeobecně v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí 0 až 70 °C, výhodně 0 až 30 °C a za normálního tlaku.

Jako báze jsou pro zmydlení vhodné běžné anorganické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo hydrogenuhličitan sodný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například ethanolát sodný, ethanolát draselný, methanolát sodný, methanolát draselný nebo terc.butanolát draselný. Obzvláště výhodný je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Jako rozpouštědlo je pro zmydlení vhodná voda nebo organická rozpouštědla, obvyklá pro zmydlení. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo dále dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Obzvláště výhodně se používají alkoholy, jako je například ethylalkohol, methylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel.

Zmydlení se může také popřípadě provádět pomocí kyselin, jako je například kyselina trifluoroctová, kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina sírová nebo kyselina chloristá, výhodná je kyselina trifluoroctová.

Zmydlení se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, výhodně 20 až 80 °C.

Všeobecně se zmydlení provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Při provádění zmydlení se báze všeobecně používá v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol esteru. Obzvláště výhodně se používá molární množství reaktantů.

Zmydlení terc.butylesterů se provádí všeobecně kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina trifluoroctová, za přítomnosti jednoho z výše uváděných rozpouštědel a/nebo vody, nebo jejich směsí, výhodně za přítomnosti dioxanu nebo tetrahydrofuranu.

Amidace a sulfonamidace se provádí všeobecně v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu nebo dichlormethanu.

Amidace a sulfonamidace může probíhat přes aktivační stupeň halogenidů kyselin, které se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin reakcí s thionylchloridem, fosfortrichloridem, fosforpentachloridem, fosfortribromidem nebo oxalylchloridem.

Amidace a sulfonamidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí -20 až 80 °C, výhodně -10 až 30 °C a za normálního tlaku.

Jako báze jsou pro to vhodné vedle výše uvedených bází především triethylamin a/nebo dimethylaminopyridin, DBU nebo DABCO.

Báze se používají v množství 0,5 až 10 mol, výhodně 1 až 2 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající kyseliny nebo esteru.

Jako činidla vázající kyseliny se mohou pro sulfonamidaci použít uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, organické báze, jako je například pyridin, triethylamin, N-methylpiperidin, nebo bicyklické amidiny, jako je například 1,5-diazabicyklo/3.4.0/nonen-5 (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo/3.4.0/undecen-5 (DBU). Jako výhodný je možno uvést uhličitán draselný.

Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid nebo hydrochlorid N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidu, karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, nebo dále anhydrid kyseliny propanfosfonové, isobutylchloroformiát, benzotriazoloxo-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové nebo chlorid kyseliny methansulfonové, popřípadě za přítomnosti bází, jako je například triethylamin, N-ethylmorpholin, dicyklohexylkarbodiimid a N-hydroxysukcinimid /viz J. C. Sheehan, S. L. LEDis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 (1973); F. E. Frerman a kol., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) a N. B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)/.

Prostředky vázající kyseliny a dehydratační činidla se všeobecně používají v množství 0,5 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající karboxylové kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou částečně známy nebo nové a v tomto případě se mohou vyrobit analogicky jako ve známých případech (viz například DE 3 406 329 A1, R. P. Mariella, R. Stransfield, J. Am. Chem. Soc. 73, 1368 /1951/ a O. Isler a kol., Helv. Chim. Acta 38, 1033 /1955/.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou o sobě známy.

Výše uvedený způsob výroby je uváděn pouze pro ozřejnění. Výroba sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I není omezena na tento způsob, pro výrobu je možno použít stejným způsobem každou modifikaci tohoto postupu.

Substituované bifenylpyridony podle předloženého vynálezu vykazují neočekávatelné cenné spektrum farmakologického účinku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají specifický A II-antagonistický účinek, neboť kompetitivně nebo nekompetitivně inhibují vazbu angiotensinu II na receptory. Potlačují vazokonstrikční a sekreci aldosteronu stimulující efekty angiotensinu II. Kromě toho inhibují

proliferaci buněk hladkého svalstva.

Uvedené látky se proto mohou používat v léčivech pro ošetření arteriální hypertonie a aterosklerózy. Kromě toho se mohou použít pro ošetření koronárních onemocnění srdce, srdeční
 5 insufficience, poruch výkonnosti mozku, ischemických onemocnění mozku, poruch periferního prokrvení, funkčních poruch ledvin a nadledvinek, bronchospasticky a vaskulárně způsobených onemocnění dýchacích cest, retence sodíku a edemů.

Zkouška na inhibici kontrakcí indukovaných antagonisty

10 Králíci obojího pohlaví se usmrtí ranou do týla a odkrví se, nebo se popřípadě narkotizují nembutalem (asi 60 - 80 mg/kg i.v.) a usmrtí se otevřením thoraxu. Thoraxaorta se vyjme, zbaví se přítomných tkání, rozdělí se na prstencovité segmenty o šířce 1,5 mm a jednotlivě se za počátečního zatížení asi 3.5 g zpracují v 10 ml orgánové lázni, temperované na teplotu 37 °C,
 15 živného roztoku Krebs-Henseleit, zpracovávaného oxidem uhličitým, o následujícím složení:

119 mmol/l	NaCl
2.5 mmol/l	CaCl ₂ x 2 H ₂ O
10 mmol/l	glukóza
20 4.8 mmol/l	KCl
1.4 mmol/l	MgSO ₄ x 7 H ₂ O a
25 mmol/l	NaHCO ₃ .

Kontrakce se zjišťují isometricky v komůrkách Statham UC2 přes můstkový zesilovač (ifd
 25 Mülheim, popřípadě DSM Aalen) a pomocí A/D-měniče (System 570, Keithley München) se digitalizují a vyhodnocují. Provádění křivek účinku v závislosti na dávce agonista (DWK) probíhá hodinově. Pro každou DWK se do lázni aplikují 3, popřípadě 4 jednotlivé koncentrace ve čtyřminutovém odstupu. Po ukončení DWK a následujících růstových cyklech (16krát vždy
 30 asi 5s/min s výše uvedeným živným roztokem) navazuje 28 minutová klidová, popřípadě inkubační fáze, během které zpravidla opět dosáhnou kontrakce výchozí hodnoty.

Výška v normálním případě 3. DWK se použije jako vztažná velikost pro vyhodnocení testované substance, zkoušené v dalších procesech, která se při následujících DWK aplikuje do lázni na
 35 počátku inkubační doby ve vždy stoupající dávce. Každý prstenec aorty se přitom celodenně stimuluje vždy stejným agonistem.

Agonisty a jejich standardní koncentrace/aplikační objemy pro jednotlivou dávku = 100 µl:

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7 mmol/l
40 noradrenalin	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6} g/ml
serotonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} g/ml
methoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} g/ml
angiotensin II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7} g/ml

45 Pro výpočet hodnoty IC₅₀ (koncentrace, při které zkoumaná substance způsobuje 50% inhibici) se bere za základ efekt na 3. = submaximální koncentraci antagonisty.

50 Sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují kontrakce aorty králíka (izolované), způsobené angiotensinem II. v závislosti na dávce. Kontrakce, indukované depolarizací draslíkem nebo jinými antagonisty, nejsou inhibované nebo jsou slabě inhibované ve vysokých koncentracích.

Tabulka A

Inhibice kontrakcí cév na izolovaných prstencích aorty králíka in vitro

5 IC₅₀ (g/ml) proti kontrakcím, indukovaným A II

Př. č.	IC ₅₀ /nM/
XCII	120
LXXVIII	34
XLIII	39
XLV	3,7
LIV	13
XXXIII	7,3
LXXIII	8,6

Měření krevního tlaku u krys, infundovaných angiotensinem II

- 10 Samčí krysy Wistar (Moellegaard, Kopenhagen, Dánsko) o tělesné hmotnosti 300 až 350 g se anestetizují thiopentalem (100 mg/kg i.p.). Po tracheotomii se do stehenní tepny zavede katetr pro měření krevního tlaku a do stehenní žíly se zavede katetr pro infuzi angiotensinu II a katetr pro aplikaci substance. Po dávce látky, blokující tvorbu ganglií, pentolinia (5 mg/kg i.v.) se nastartuje infuze angiotensinu II (0,3 µg/kg/min). Jakmile hodnoty krevního tlaku dosáhnou
- 15 stabilní úrovně, aplikují se testované substance buď intravenózně, nebo jako suspenze, popřípadě roztok v 0,5% tylose orálně. Potlačení krevního tlaku vlivem podávané substance je uváděno v následující tabulce jako střední hodnota ± SEM.

20 Tabulka

Př. č. I 0.3 mg/kg p.o. snížení krevního tlaku větší než 50 mm Hg

25 Stanovení antihypertenzivního účinku u bdělých hypertenzivních krys

- Orální antihypertenzivní účinek sloučenin podle předloženého vynálezu byl zkoušen na bdících krysách s chirurgicky indukovanou unilaterální ledvinovou arteriostenózou. K tomu se pravá ledvinová arterie zúží pomocí stříbrné sponky na světlost 0,18 mm. Při této formě hypertonie je
- 30 zvýšena plazmární inaktivita v prvních šesti týdnech po zákroku.

- Arteriální tlak těchto zvířat se bezkrevně měří v definovaných časových odstupech po podání zkoušené substance pomocí ocasní manžety. Zkoušené substance se aplikují rozmíchané v suspenzi tylosy intragastrálně (orálně) pomocí jícnové sondy v různých dávkách. Sloučeniny
- 35 podle předloženého vynálezu snižují arteriální krevní tlak krys s vysokým tlakem v klinicky relevantních dávkách.

- Kromě toho inhibují sloučeniny podle předloženého vynálezu v závislosti na koncentraci specifickou vazbu radioaktivního angiotensinu II. Interakce sloučenin podle předloženého
- 40 vynálezu s receptory angiotensinu II na membránových frakcích kůry nadledvinek (hovězích)

- Kůra hovězích nadledvinek (NNR), které byly čerstvě odebrány a opatrně zbaveny zbytků pouzdra se v cukrovém roztoku (0,32 M) rozmělní pomocí přístroje Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen i. B.) na hrubý membránový homogenát, a ve dvou centrifugačních krocích se
- 45 parciálně vyčistí na membránové frakce.

Zkoušení vazby receptorů se provádí na parciálně vyčištěné membránové frakci bovinní NNR s radioaktivním angiotensinem II v objemu 0,25 ml, který obsahuje parciálně vyčištěné membrány (50 - 80 μg), ^3H -angiotensin II (3 - 5 nM), testovací pufovací roztok (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2), jakož i zkoušenou substanci. Po době inkubace 60 minut při teplotě místnosti se nenavázaná radioaktivita vzorku separuje pomocí navlhčeného skleněného filtru (Whatman GF/C) a vázaná radioaktivita se spektrofotometricky změří po promytí proteinu ledovým pufovacím roztokem (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 5% PEG 6000) ve scintilačním kokteilu. Analýza surových dat se provádí pomocí počítačového programu na hodnoty K_i , popřípadě IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované pro použitou radioaktivitu; hodnoty IC_{50} : koncentrace, při které zkoušené substance způsobují 50% inhibici specifické vazby radioligandů).

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

Př. č.	K_i /nM/
XXXIV	> 10 000
XLVII	220
XCIV	42
LV	15
LVI	9
LXXXII	79

Zkouška inhibice proliferace buněk hladkých svalů sloučeninami podle vynálezu

Pro zjištění antiproliferativního účinku sloučenin se použijí buňky hladkých svalů, které se získají z aorty krysa technikou Media-Explant (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Buňky se zaočkují do vhodných kultivačních nádobek, zpravidla na desky s 24 otvory, a kultivují se po dobu 2 až 3 dnů v médiu 199 se 7,5 % FCS a 7,5 % NCS, 2 mM L-glutaminu a 15 mM HEPES, pH 7,4 v 5% CO_2 a při teplotě 37 °C. Potom se buňky neposkytnutím séra po dobu 2 až 3 dnů synchronizují a potom se pomocí A II, séra a ostatními faktory povzbudí k růstu. Současně se aplikuje zkoušená sloučenina. Po 16 až 20 hodinách se přimíchá ^3H -thymidin a po dalších čtyřech hodinách zabudování této substance se stanovuje DNA buněk, precipitovatelná v TCA.

Nové účinné látky se mohou známými způsoby převést na běžné přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky, za použití inertních, netoxických, farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel. Zde má být terapeuticky účinná sloučenina přítomná vždy v koncentraci asi 0,5 až 90 % hmotnostních celkové směsi, tedy v množství, které je dostatečné k dosažení udávané vůle dávkování.

Přípravky se mohou například vyrobit zpracováním účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů a/nebo dispergačních činidel, přičemž například v případě použití vody jako zředovacího činidla se může popřípadě využít organické rozpouštědlo jako pomocný rozpouštěcí prostředek.

Aplikace se provádí obvyklými způsoby, výhodně orálně nebo parenterálně, obzvláště perlinguálně nebo intravenózně.

Pro případ parenterální aplikace se mohou využívat roztoky účinné látky za použití vhodných kapalných nosných materiálů.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné podávat při intravenózní aplikaci pro dosažení účinných výsledků množství asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodně asi 0,1 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, a při orální aplikaci činí dávkování asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

- 5 Přesto může být případně potřebné od uvedených množství ustoupit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě typu aplikace, na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, na typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém podávání probíhá. Tak v některých případech je dostatečné vycházet z menších množství, než jsou výše uvedená minimální množství, zatímco v jiných případech musí být překročena uvedená horní hranice. V případě
10 aplikace větších množství je možno doporučit tato množství rozdělit do většího počtu jednotlivých dávek.

Příklady provedení vynálezu

15

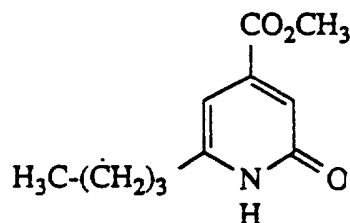
Výchozí sloučeniny

Příklad 1

20

6-Butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

25



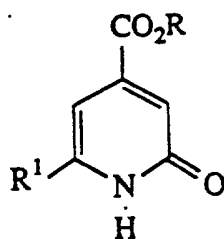
30

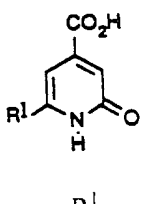
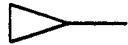
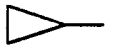
- K suspenzi 29,25 g (0,15 mol) kyseliny 6-butyl-2-oxo-1,2-dihydro-isonikotinové ve 200 ml methylalkoholu se přikape za míchání a chlazení ledem 12,5 ml (0,17 mol) thionylchloridu a reakční směs se dále míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se zahustí do sucha a zbytek se chromatografuje na 450 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] systémem
35 dichlormethan → dichlormethan/methylalkohol 10 : 1. Z dichlormethanu, etheru a petroletheru vykrystalizuje 29,6 g (94 %) bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 106 °C.

- 40 Analogicky, jako je uvedeno v příkladě 1, se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1.

Tabulka 1

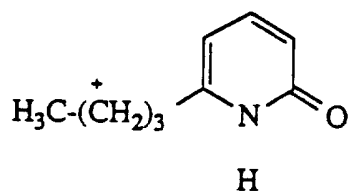


Př. č.	R ¹	R	t.t. (°C)	výtěžek (% teor.)	výchozí slouč. 
2	-n-C ₄ H ₉ *	-C ₂ H ₅	98	97	-n-C ₄ H ₉
3	-n-C ₄ H ₉ *	-CH(CH ₃) ₂	127	86	-n-C ₄ H ₉
4	-n-C ₃ H ₇	-CH ₃	144	88	-n-C ₃ H ₇
5	-n-C ₃ H ₇ *	-C ₂ H ₅	129	93	-n-C ₃ H ₇
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	192	85	-C ₂ H ₅
7		-CH ₃	191	35	
8	-n-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	100	87	-n-C ₅ H ₁₁
9	-CH ₃ *	-C ₂ H ₅	184-186		-CH ₃

* Na rozdíl od předpisu podle příkladu 1 se namísto methylalkoholu použije ethylalkohol, popřípadě isopropylalkohol a míchá se přes noc při teplotě 50 °C.

Příklad 10

6-Butyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

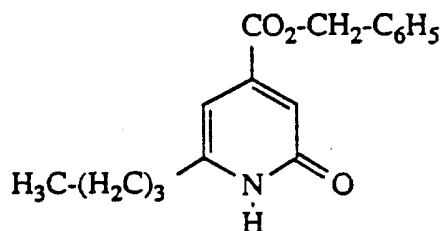


4,9 g (25 mmol) Kyseliny 6-butyl-2-oxo-1,2-dihydro-isonikotinové se vaří pod zpětným chladičem (237 °C) s 1,79 g (12,5 mmol) oxidu měďného v 50 ml chinolinu po dobu 1,5 hodiny. Po přefiltrování se těkavé součásti ve vakuu oddestilují (110 °C při 1,7 kPa, potom 67 °C při 0,9 kPa). Zbytek se dvakrát chromatografuje soustavou dichlormethan/methylalkohol (40 : 1) → (20 : 1) a produkt se rozmíchá v petroletheru.

Výtěžek: 1,95 g (52 %) hnědavých krystalů, teplota tání: 68 °C.

Příklad 11

6-Butyl-4-benzyloxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

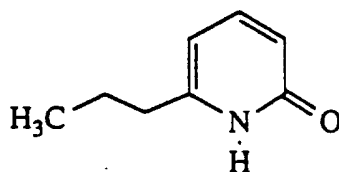


K roztoku 6,0 g (31 mmol) kyseliny 6-butyl-2-oxo-1,2-dihydro-isonikotinové ve 100 ml dimethylformamidu se přidá 13,3 g (123 mmol) benzylalkoholu a 4,7 g (31 mmol) hydroxybenzotriazolu. Vzniklý čirý roztok se ochladí na teplotu 0 °C a následuje přidavek 7,0 g (34 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a 4,2 ml (31 mmol) triethylaminu. Reakční směs se nechá natát při teplotě 20 °C, míchá se ještě po dobu 2 hodin a zpracuje se vodným postupem. Získá se takto 6,8 g (77 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.

Teplota tání: 139 °C.

Příklad 12

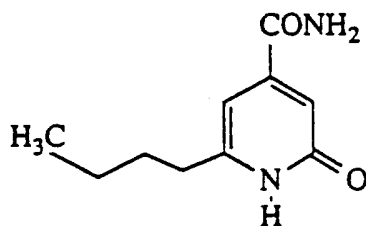
6-Propyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin



Analogicky jako je popsáno v příkladě 10 se získá 71 % teorie sloučeniny, uvedené v názvu o teplotě tání 89 až 90 °C.

Příklad 13

6-Butyl-4-karbamoyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

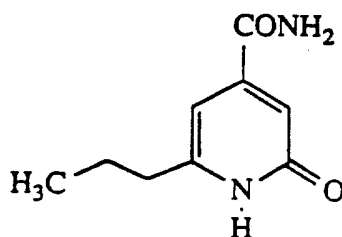


3 g (14,3 mmol) sloučeniny z příkladu 1 se několik minut zahřívá v 10 ml ethylalkoholu a 20 ml koncentrovaného amoniaku. Potom se třikrát přidá vždy dalších 5 ml amoniaku a opět se krátce zahřeje k varu. Po ochlazení se vytvořená sraženina odsaje a ve vakuu se vysuší nad oxidem fosforečným.

Výtěžek: 1,19 g (43 % teorie),
teplota tání od 290 °C (rozklad).

Příklad 14

4-Karbamoyl-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin

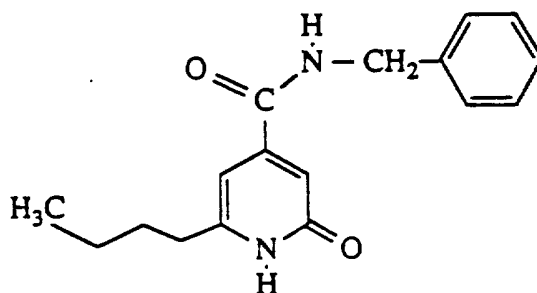


Analogicky jako je uvedeno v příkladě 13 se v názvu uvedená sloučenina získá ze sloučeniny z příkladu 4 ve výtěžku 66 % teorie ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání: > 280 °C.

Příklad 15

4-Benzylkarbamoyl-6-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

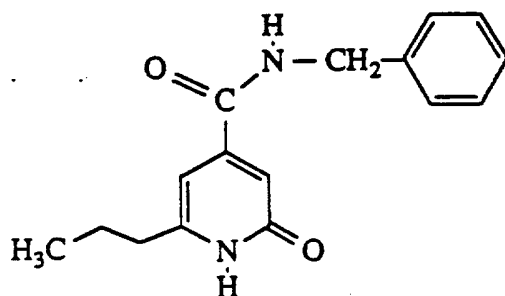


Analogicky jako je popsáno v příkladě 11, přičemž namísto benzylalkoholu a triethylaminu se použijí dva molové ekvivalenty benzylaminu, se získá v názvu uvedená sloučenina ve 47% výtěžku ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 177 °C.

Příklad 16

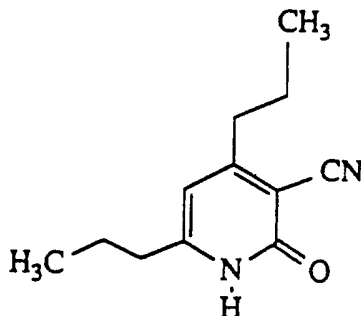
4-Benzylkarbamoyl-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin



- 15 Analogicky jako je popsáno v příkladě 15 se získá z kyseliny 2-oxo-6-propyl-1,2-dihydro-isonikotinové ve 44% výtěžku v názvu uvedená sloučenina ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání: 210 °C.

20 Příklad 17

3-Kyano-4,6-dipropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

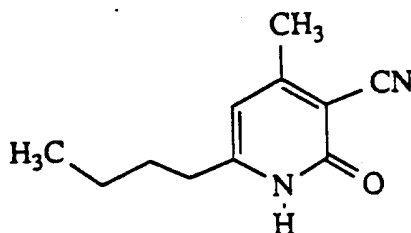


- 35 15,6 g (0,1 mol) 4,6-Nonadionu se vaří pod zpětným chladičem s 8,4 g (0,1 mol) kyanacetamidu a 13,8 g (0,1 mol) uhličitanu draselného ve 100 ml acetonu po dobu 4 hodin. Aceton se potom ve vakuu odtáhne, zbytek se suspenduje ve 250 ml vody, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 až 2, vytvořená sraženina se odsaje, promyje se vodou a ve vakuu se nad oxidem fosforečným vysuší.

- 40 Výtěžek: 18,2 g (89 %) bezbarvých krystalů, teplota tání: 148 °C.

45 Příklad 18

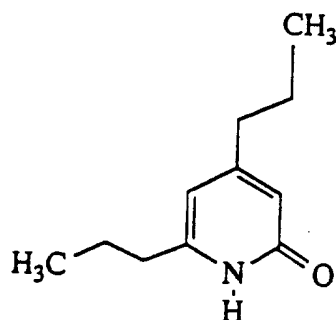
6-Butyl-3-kyano-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin



Analogicky jako je popsáno v příkladě 17 se získá z 2,4-oktadionu v názvu uvedená sloučenina v 94% výtěžku o teplotě tání 144 až 148 °C. Produkt obsahuje asi 15 % isomerního 4-butyl-3-kyano-6-methyl-pyrid-2(1H)onu jako znečištění.

Příklad 19

4,6-Dipropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

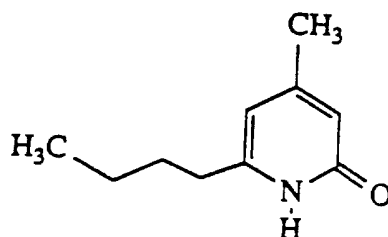


13,1 g (64 mmol) sloučeniny z příkladu 17 se vaří pod zpětným chladičem ve 22 ml vody a 22 ml koncentrované kyseliny sírové po dobu 4 hodin. Hodnota pH se potom nastaví pomocí uhličitanu sodného na asi 6, vyloučená olejovitá látka se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Po odtažení rozpouštědla se vysuší za vysokého vakua.

Výtěžek: 9,5 g (83 %) žlutavé pevné látky,
teplota tání: 62 °C.

Příklad 20

6-Butyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin



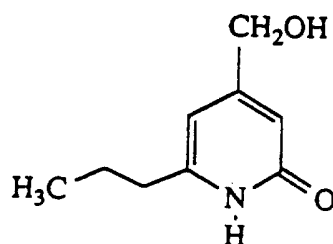
Analogicky jako je popsáno v předcházejícím příkladě se získá v názvu uvedená sloučenina ze sloučeniny z příkladu 18.

Teplota tání: 95 °C.

Produkt obsahuje asi 10 % isomerního 4-butyl-6-methyl-pyrid-2(1H)-onu jako nečistotu.

Příklad 21

4-Hydroxymethyl-6-propyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

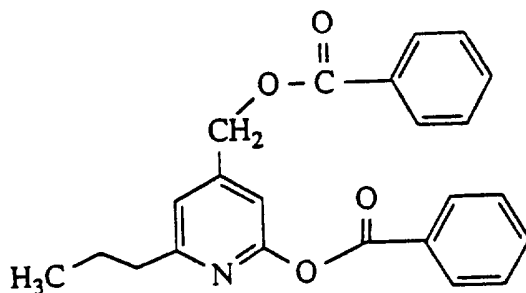


K suspenzi 3,0 g (16,6 mmol) kyseliny 2-oxo-6-propyl-1,2-dihydroisonikotinové se přikape při teplotě 0 °C 27,8 ml a po jedné hodině při teplotě místnosti ještě jednou 27,8 ml 1M roztok hydridu boritého v tetrahydrofuranu a míchá se další hodinu při teplotě místnosti. K nyní čirému roztoku se přikape 66,8 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 100 ml vody, reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a extrahuje se třikrát vždy 75 ml ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se vypustí, vodná fáze se pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného zalkalizuje na pH asi 7 a vypadlá sraženina se odsaje. Vodný filtrát se odpaří do sucha a odparek se společně s první sraženinou vykristalizuje z asi 80 ml vody. Získá se takto 1,28 g (46 %) produktu ve formě bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 167 °C.

Příklad 22

2-Benzoyloxy-4-benzoyloxymethyl-6-propyl-pyridin

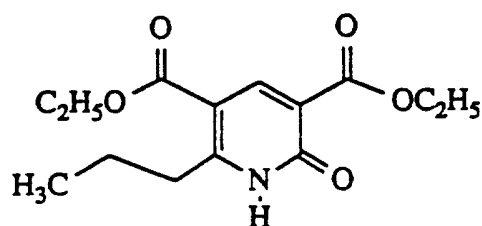


K suspenzi 1,26 g (7,5 mmol) sloučeniny z příkladu 21 ve 40 ml tetrahydrofuranu se při teplotě asi 10 °C přidá 3,1 ml (22,6 mmol) triethylaminu, 0,28 g (2,3 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 1,3 ml (11,3 mmol) benzoylchloridu a směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 50 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem kyseliny citronové a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na 40 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230 - 400 mesh)] za použití systému dichlormethan - ethylacetát 100 : 1 - 20 : 1.

Výtěžek: 1,67 g (59 %) bezbarvé pevné látky.
R_f = 0,73 (dichlormethan-ethylacetát 20 : 1).

Příklad 23

6-Propyl-3,5-diethoxykarbonyl-2-oxo-1,2-pyridin



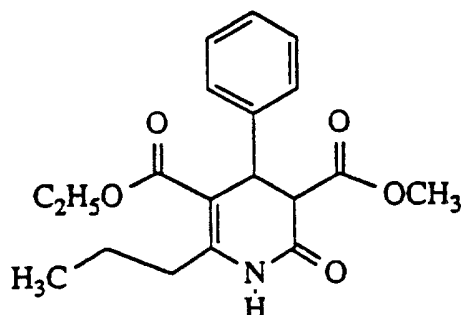
62,8 g (0,4 mol) Ethylesteru kyseliny 3-amino-2-hexenové a 86,4 g (0,4 mol) diethylesteru kyseliny ethoxymethylenmalonové se míchá po dobu 40 hodin při teplotě 100 °C. Potom se směs ochladí na teplotu 20 °C, pevná látka se odsaje a nechá se vykristalizovat z ethylalkoholu.

Výtěžek: 36,2 g (32,2 % teorie),

¹H-NMR (CDCl₃) delta = 1,05 (t, 3H), 1,4 (dt, 6H), 1,8 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 4,35 (m, 4H), 8,8 (s, 1H), 13,1 (s, 1H) ppm.

Příklad 24

5-Ethoxykarbonyl-3-methoxykarbonyl-2-oxo-4-fenyl-6-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin



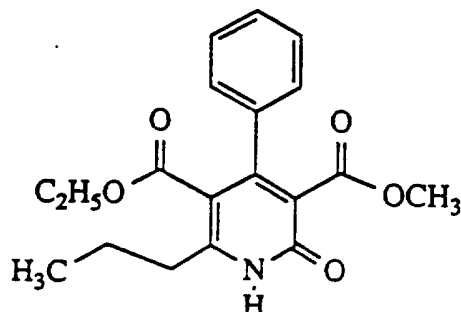
26,2 g (0,128 mol) Ethylesteru kyseliny benzyldenmalonové a 20,1 g (0,128 mol) ethylesteru kyseliny 3-amino-2-hexenové se míchá s malým množstvím ethylátu sodného po dobu 3 dnů při teplotě 140 °C. Produkt se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a nechá se vykristalizovat z petroletheru.

Výtěžek: 6,7 g (15 % teorie).

R_f = 0,47 (ethylacetát/petrolether 1 : 1).

Příklad 25

5-Ethoxykarbonyl-3-methoxykarbonyl-2-oxo-4-fenyl-6-propyl-1,2-dihydro-pyridin



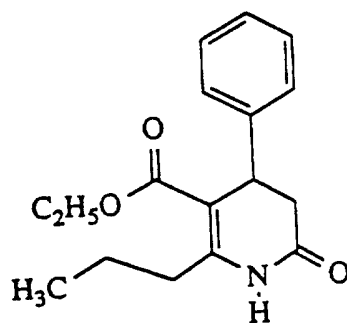
5,7 g (16,5 mmol) Sloučeniny z příkladu 24 a 18,0 g (33 mmol) ceramoniumnitrátu se míchá ve 100 ml acetonitrilu a 50 ml vody přes noc při teplotě 20 °C, načež se acetonitril oddestiluje, vodná fáze se promyje methylenchloridem, organická fáze se promyje vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se.

Výtěžek: 5,0 g (88 % teorie).

$R_f = 0,19$ (ethylacetát/petrolether 1 : 1).

Příklad 26

5-Ethoxykarbonyl-2-oxo-4-fenyl-6-propyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin



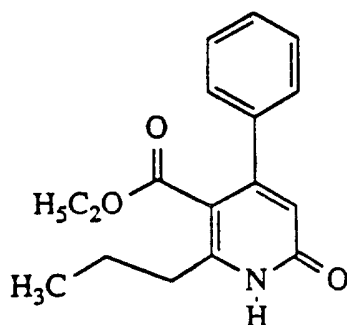
8,7 g (25 mmol) Sloučeniny z příkladu 24 a 1,5 g chloridu sodného se míchá přes noc ve 25 ml dimethylsulfoxidu a 1,2 ml vody při teplotě 180 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu 20 °C, vlije se do vody a promyje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného.

Výtěžek: 3,9 g (67 % teorie).

$R_f = 0,45$ (petrolether/ethylacetát 2 : 1).

Příklad 27

5-Ethoxykarbonyl-2-oxo-4-fenyl-6-propyl-1,2-dihydropyridin



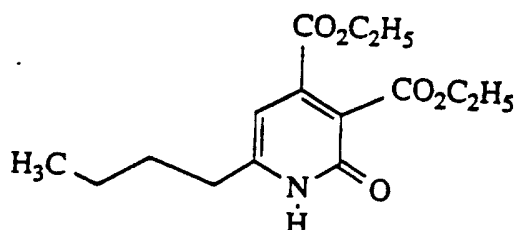
Analogicky jako je popsáno v příkladě 25 se nechá reagovat 6,5 g sloučeniny z příkladu 26 na 3,6 g v názvu uvedené sloučeniny.

Výtěžek: 56 % teorie.

$R_f = 0,21$ (petrolether/ethylacetát 1 : 1).

Příklad 28

6-Butyl-3,4-bis-ethoxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin



10 g (50 mmol) Ethylesteru kyseliny 2,4-dioxo-oktankarboxylové, 5,65 g (50 mmol) ethylesteru kyseliny kyanoctové a 5 g (50 mmol) triethylaminu se zahřívá přes noc pod zpětným chladičem ve 100 ml ethylalkoholu.

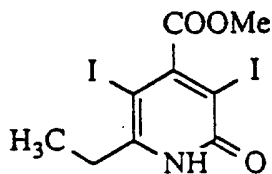
Rozpouštědlo se potom oddestiluje, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného. Chromatografuje se na silikagelu za použití gradientu methylenchlorid/methylalkohol.

Výtěžek: 8,8 g (60 % teorie).

MS (DCI): 296 (M+H).

Příklad 29

6-Ethyl-3,5-dijod-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin

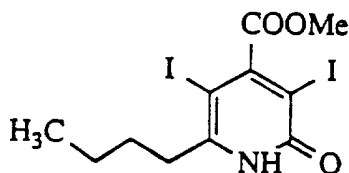


Roztok 6-ethyl-3,5-dijod-4-karboxy-2-oxo-1,2-dihydropyridinu (0,10 g, 0,24 mmol) v thionylchloridu (1,1 ml) se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 80 °C, potom se zahustí a po přidavku methylalkoholu (5 ml) se vaří po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Po zahuštění, rozdělení zbytku mezi ethylester kyseliny octové a roztok hydrogenuhličitanu sodného, jakož i vysušení organické fáze nasyceným roztokem chloridu sodného a bezvodým síranem sodným se získá po zahuštění 0,10 g produktu ve formě pevné látky (96 % teorie).

$R_f = 0,43$ (methylenchlorid/methylalkohol/kyselina mravenčí 10 : 1 : 0,1).
MS (EI): 433 (100 %; M).

Příklad 30

Methylester kyseliny 6-butyl-3,5-dijod-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-karboxylové

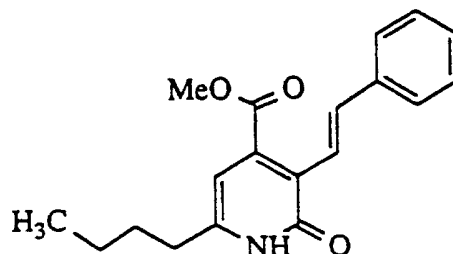


Roztok kyseliny 6-butyl-1,2-dihydro-3,5-dijod-2-oxo-pyridin-4-karboxylové (50 g; 0,11 mol) v dimethylformamidu (250 ml) se při teplotě 0 °C smísí s uhličitanem draselným (17 g; 0,12 mol) a roztokem methyljodidu (6,7 ml; 0,11 mol) v dimethylformamidu (50 ml) a potom se reakční směs míchá po dobu přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se potom zahustí, zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové a promyje se roztokem hydrogensíranu draselného, uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení a zahuštění organické fáze se chromatografií na silikagelu (methylenchlorid/ethylacetát 10 : 1) získá 30 g žluté pevné látky (58 % teorie).

$R_f = 0,47$ (methylenchlorid/ethylacetát 20 : 1).
MS (DCI). 336 (100 %, M+H).

Příklad 31

6-Butyl-3,5-dijod-4-methoxykarbonyl-2-oxo-3-(2-fenylethenyl)-1,2-dihydropyridin



Roztok sloučeniny z příkladu 30 (3,0 g; 6,5 mmol) v N-methylpyrrolidin-2-onu se pod argonovou atmosférou smísí s octanem palladnatým (15 mg; 0,065 mol), tributylaminem (1,6 ml; 6,5 mmol) a styrenem (0,82 ml; 7,2 mmol) a zahřívá se po dobu 48 hodin na teplotu 80 °C. Potom se přidá tributylcín (5,3 ml; 20 mmol) a míchá se přes noc při teplotě 80 °C a dále se přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (1,2 g; 1,0 mmol) a opět se míchá přes noc při teplotě 80 °C. Reakční roztok se potom zahustí, rozdělí se zbytek mezi ethylester kyseliny octové a roztok hydrogenuhličitanu draselného, organická fáze se vysuší a zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu (hexan/ethylacetát 3 : 1).

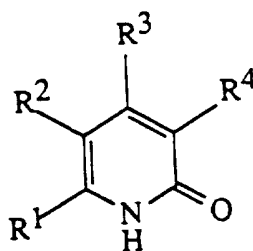
Výtěžek: 0,49 g (23 % teorie) žluté pryskyřice.

$R_f = 0,20$ (hexan/ethylacetát 3 : 1).

MS (DCI): 312 (100 %, M+H).

Analogicky jako je popsáno v příkladě 17 se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulce 2.

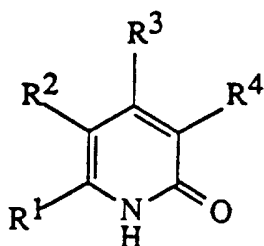
Tabulka 2



Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t.t. [°C]	Edukt
32	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	-CN	200-203 (rozkl.)	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{C}-\text{COOCH}_3 \end{array}$
33	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₂ CH ₃	-CN	191	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CCH}_2\text{C}-\text{COOCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$

Analogicky jako je popsáno v příkladech 1 a 19 se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulce 3.

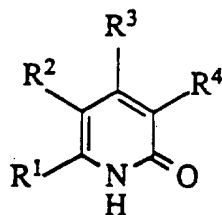
Tabulka 3



Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t.t. [°C]	Edukt/př. č.
34	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	H	165	32
35	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	H	188	33

Následující sloučeniny, uvedené v tabulce 4, se vyrobí postupy v této tabulce udanými.

Tabulka 4



Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	výtěž. (% teor.)	R _f *	Edukt/př. č.**	dle př. č.
36	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	-COOH	55	0,15 ¹⁾	23	CV
37	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	28	0,46 ¹⁾	36	10
38	n-C ₄ H ₉	-H	H	-COOH	86	0,45 ¹⁾	²⁾	konz. HCl/10 0
39	n-C ₄ H ₉	-H	H	-COOCH ₃	95	0,64 ¹⁾	38	1

* Směsi rozpouštědel:

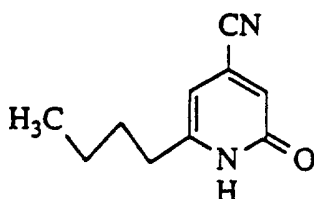
¹⁾ dichlormethan/methylalkohol 20 : 1

** edukt

²⁾ 3-kyano-6-butyl-pyrid-2(1H)-on

Příklad 40

6-Butyl-4-kyano-2-oxo-1,2-dihydropyridin



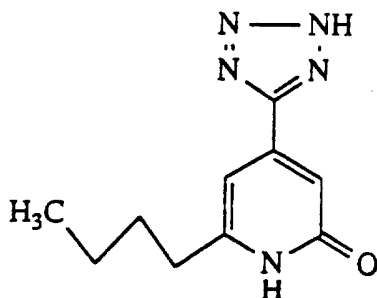
4,6 g (24 mmol) Sloučeniny z příkladu 13 se suspenduje v 50 ml dioxanu, při teplotě asi 10 °C se přidá po kapkách 3,6 ml (26 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové a reakční směs se míchá po dobu 6 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 150 ml dichlormethanu, sraženina se odfiltruje, filtrát se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a zahustí se. Zbytek se zpracuje diethyletherem a přefiltruje se.

Výtěžek: 2,03 g (52 % teorie) bezbarvých krystalů.

Teplota tání: 173 °C.

Příklad 41

6-Butyl-2-oxo-4-(tetrazol-5-yl)-1,2-dihydropyridin



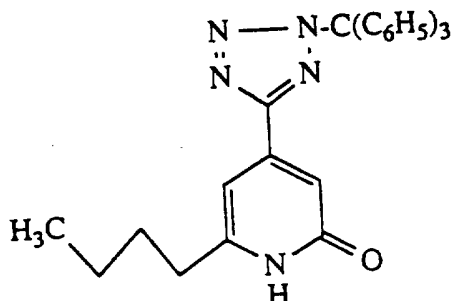
1,6 g (9,7 mmol) sloučeniny z příkladu 40 se míchá se 6,97 g (50,7 mmol) triethylamonium-hydrochloridu a 3,29 g (50,7 mmol) azidu sodného ve 100 ml dimethylformamidu po dobu 18 hodin při vnitřní teplotě asi 130 °C za ochrannou deskou. Reakční směs se odpaří ne zcela do sucha, přidá se asi 400 g ledu a pomocí 1N kyseliny sírové se okyselí na hodnotu pH 1,2. Nyní se třikrát extrahuje vždy 400 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické fáze se vysuší přes bezvodý síran sodný a odpaří se. Zbytek se krystalizuje z dichlormethanu, etheru a petroletheru.

Výtěžek: 1,93 g (90 % teorie) bezbarvých krystalů,

teplota tání: 227 °C.

Příklad 42

6-Butyl-2-oxo-4-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)-1,2-dihydropyridin



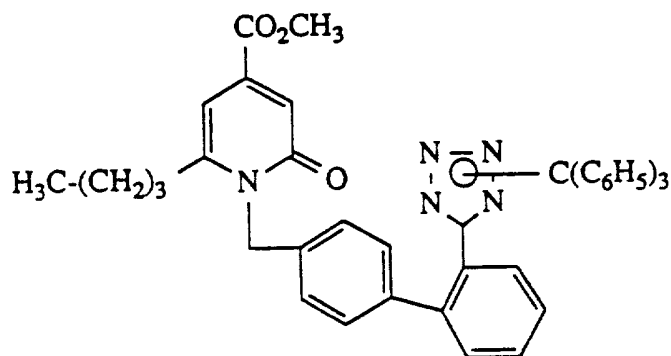
1,0 g (4,6 mmol) Sloučeniny z příkladu 41 se rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a vaří se pod zpětným chladičem s 1,46 ml (5,4 mmol) trifenylnmethylchloridu a 0,8 ml (5,8 mmol) triethylaminu po dobu 2 hodin. Potom se reakční směs promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, zahustí se do sucha a zbytek se krystalizuje ze směsi dichlormethan/diethyl-ether/petrolether.

Výtěžek: 1,73 g (82 %) bezbarvých krystalů,
teplota tání: 208 °C (rozklad).

Výrobní příklady

Příklad I

6-Butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin



Způsob A

20,92 g (0,1 mol) Sloučeniny z příkladu 1 se rozpustí ve 200 ml dimethylformamidu, po částech se smísí se 13,5 g terc. butylátu draselného a míchá se po dobu 10 minut při teplotě místnosti. Potom se přikape roztok 55,75 g (0,1 mol) N-trifenylnmethyl-5-/2-(4'-brommethylbifenyl)-tetrazolu ve 200 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se přikape 500 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 300 ml ethylesteru kyseliny octové a

spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (450 g, [0,061 až 0,038 mm, 250-400 mesh]) za použití gradientu petrolether/ethylacetát 5 : 1 → 1 : 2.

- 5 Výtěžek: 9,69 g (14 %) bezbarvé pěnovité látky.
 $R_f = 0,3$ (petrolether/ethylacetát 2 : 1).

Způsob B

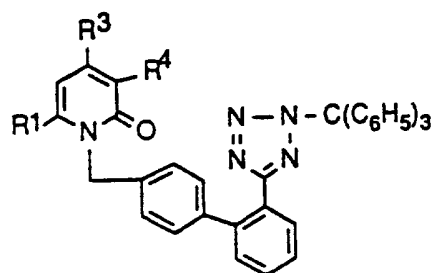
- 10 K roztoku 31,4 g (0,15 mmol) sloučeniny z příkladu 1 v 600 ml dimethoxyethanu se přidá 61,1 g (0,188 mol) uhličitanu cesného, míchá se po dobu 15 minut při teplotě místnosti, potom se přidá 100,4 g (0,18 mol) N-trifenylnmethyl-5-/2-(4'-brommethyl-bifeny)/tetrazolu, míchá se přes noc při teplotě místnosti a potom se vaří po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem.
- 15 Reakční směs se potom rozdělí mezi vodu a ethylester kyseliny octové (vždy asi 0,8 l), organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Zbytek se filtruje přes 2 kg silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230 - 400 mesh)] za použití směsi petrolether/ethylacetát 5 : 1 → 1 : 1.
- 20 Výtěžek: 39,8 g (38,6 %) žluté amorfnní pevné látky.
 $R_f = 0,3$ (petrolether/ethylacetát 2 : 1).

Jako vedlejší produkt se izoluje asi 70 g surového 6-butyl-4-methoxykarbonyl-2-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifeny-4-yl)/methoxy-pyridinu.

- 25 $R_f = 0,78$ (petrolether/ethylacetát 2 : 1).

Analogicky jako je popsáno v postupech A a B pro sloučeniny z příkladu 1 se získají sloučeniny uvedené v tabulce I.

Tabulka I



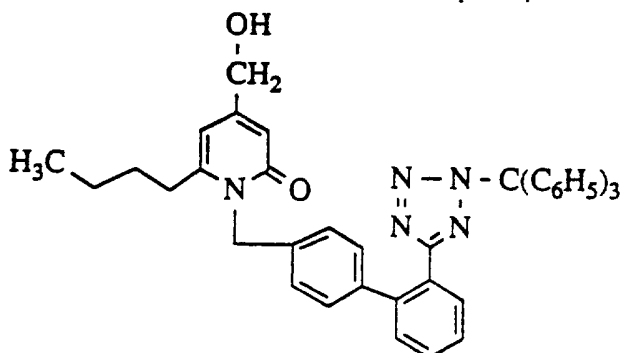
Př. č.	R ¹	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)	R _f [*]	Edukt/způsob A/B
II	-n-C ₄ H ₉	H	H	14	0,16 ¹⁾	10/A
III	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CN	20	0,12 ¹⁾	A
IV	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	16	0,40 ¹⁾	2/B
V	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	34	0,48 ¹⁾	3/B
VI	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	26	0,24 ¹⁾	4/B
VII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	25	0,29 ¹⁾	5/B
VIII	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	25	0,15 ¹⁾	6/B
IX		-CO ₂ CH ₃	H	39	0,12 ¹⁾	7/B
X	-n-C ₃ H ₁₁	-CO ₂ CH ₃	H	33	0,29 ¹⁾	8/B
XI	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	41	0,18 ¹⁾	9/B
XII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	H	30	0,40 ¹⁾	11/B
XIII	-n-C ₃ H ₇	H	H	13	0,08 ¹⁾	12/B
XIV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	20	0,33 ²⁾	13/B
XV	-n-C ₄ H ₉	-CONH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	27	0,11 ¹⁾	15/B
XVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	19	0,19 ¹⁾	B
XVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	21	0,07 ¹⁾	B
XVIII	-C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	14	0,11 ¹⁾	B
XIX		-CO ₂ C ₂ H ₅	CN	5	0,15 ¹⁾	B
XX	-n-C ₃ H ₇	H	CN	10	0,16 ¹⁾	3-kyano-6-propyl- pyrid-2-on/A
XXI	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	CN	44	0,2 ¹⁾	17/B
XXII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	CN	22	0,19 ¹⁾	18/B
XXIII	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	H	30	0,17 ¹⁾	19/B
XXIV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	23	0,14 ¹⁾	20/B
XXV	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ O-CO-C ₆ H ₅	H	13	0,21 ¹⁾	22/B
XXVI	-n-C ₃ H ₇	-CONH ₂	H	14	0,5 ²⁾	14/B
XXVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ -NHCH ₂ -C ₆ H ₅	H	16	0,16 ³⁾	16/B

* pohyblivá fáze:

¹⁾ petrolether/ethylacetát 2 : 1²⁾ dichlormethan/methanol 10 : 1³⁾ petrolether/ethylacetát 1 : 1

Příklad XXVIII

6-Butyl-4-hydroxymethyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylmethyltetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin



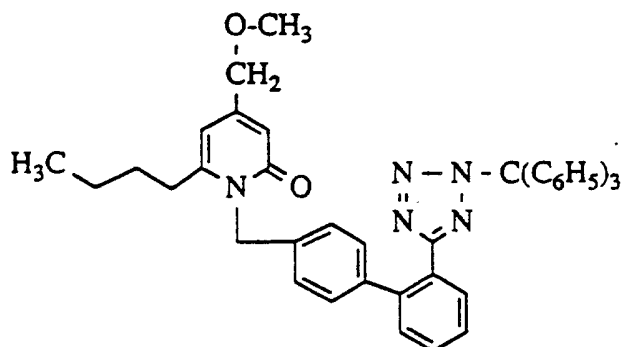
- 3,5molární roztok natrium-bis(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminátu v toluenu se zředí tetrahydrofuranem 1 : 10, takže vznikne 0,35molární roztok. 43 ml Tohoto roztoku (15 mmol) se při teplotě 0 °C přikape k roztoku 6,86 g (10 mmol) sloučeniny z příkladu I ve 25 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom tři hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom opět ochladí na teplotu 0 °C, přikape se dalších 14,3 ml (5 mmol) roztoku aluminátu a míchá se přes noc při teplotě místnosti.

Potom se opatrně přikapává voda, dokud není ukončen vývin plynu, a okyselí se 6N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH asi 7. Po přidavku křemeliny se odsaje a zbytek se vyvaří třikrát se vždy 150 ml směsi tetrahydrofuranu a ethylesteru kyseliny octové (1 : 1). Spojené filtráty se extrahují vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] za pomoci soustavy dichlormethan/ethylacetát (10 : 1) → (1 : 2).

- Výtěžek: 3,82 g (58 %) bezbarvé pěnovité látky.
R_f = 0,37 (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1).

Příklad XXIX

6-Butyl-4-methoxymethyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylmethyltetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin

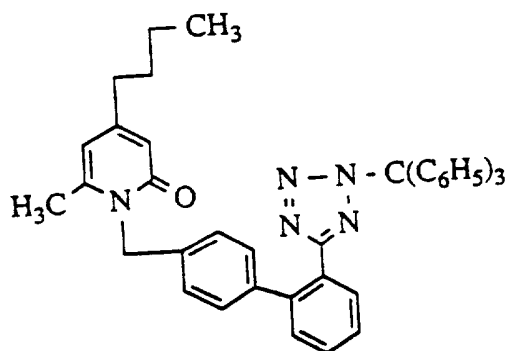


K suspenzi 31,5 mg (1,05 mmol) 80% hydridu sodného v 5 ml tetrahydrofuranu se přikape pod argonovou atmosférou při teplotě 0 °C 658 mg (1 mmol) sloučeniny z příkladu I a reakční směs se míchá po dobu 10 minut při této teplotě. Potom se přikape roztok 142 mg (1 mmol) methyljodidu ve 2 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu 3 dnů při teplotě místnosti. Reakční směs se potom smísí s asi 50 ml vody, třikrát se extrahuje 30 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se do sucha. Zbytek se chromatografuje na 18 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] pomocí soustavy dichlormethan → dichlormethan/ethylacetát 1 : 2.

Výtěžek: 371 mg (55 %) bezbarvé pěnovité látky.
 $R_f = 0,47$ (dichlormethan/ethylacetát 3 : 1).

Příklad XXX

4-Butyl-6-methyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydro-pyridin

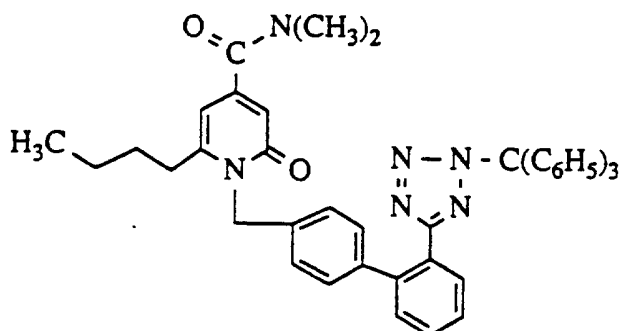


V názvu uvedená sloučenina odpadá při chromatografickém čištění (silikagel, petrolether/ethylacetát 1 : 1) sloučeniny z příkladu XXIV jako vedlejší produkt ve výtěžku 3 %.

$R_f = 0,42$ (petrolether/ethylacetát 1 : 1).

Příklad XXXI

6-Butyl-4-dimethylkarbamoyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihdropyridin



3 ml (6 mmol) 2M Roztoku trimethylaluminia v toluenu se pod argonovou atmosférou zředí 5 ml toluenu. K tomuto roztoku se při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape 0,44 ml (0,3 g, 6,6 mmol) kondenzovaného dimethylaminu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Potom se přikape roztok 2 g (3 mmol) sloučeniny z příkladu I v 5 ml toluenu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin.

Po ochlazení se reakční směs smísí opatrně s 50 ml vody a 7 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, suspenze se míchá silně po dobu 15 minut a potom se extrahuje dvakrát ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se.

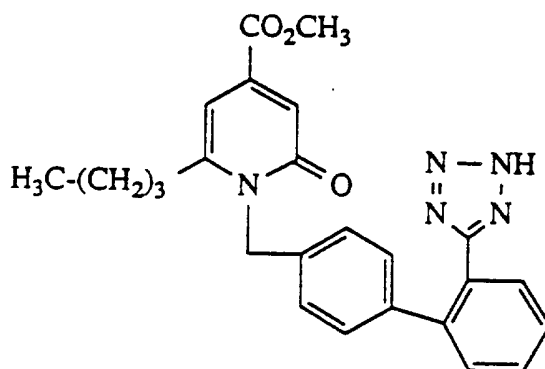
Zbytek se chromatografuje na 50 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] za použití soustavy dichlormethan/methylalkohol 40 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1.

Výtěžek: 0,86 g (41 %) žlutavé pěnovité látky.

$R_f = 0,7$ (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1).

Příklad XXXII

6-Butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-(/2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin



Způsob A

Roztok 3,0 g (4,37 mmol) sloučeniny z příkladu I ve 40 ml acetonu se míchá s 0,4 ml 37% kyseliny chlorovodíkové po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom se na dobu asi 1 minuty zahřeje na vodní lázni. Po přidavku dalších 0,4 ml 37% kyseliny chlorovodíkové se celý proces opakuje.

Reakční směs se zahustí do sucha a získaný zbytek se chromatografuje na 90 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] pomocí soustavy dichlormethan - dichlormethan/methylalkohol 50 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1.

Výtěžek: 1,045 g (54 %) bezbarvé pěnovité látky.

Způsob B

5 g (7,3 mmol) Sloučeniny z příkladu I se suspenduje ve 35 ml methylalkoholu a smísí se se 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž vznikne čirý roztok. Tento roztok se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, vysrážená sraženina se odfiltruje, promyje se methylalkoholem a vysuší se ve vakuu nad oxidem fosforečným.

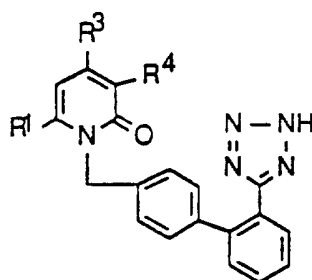
Výtěžek: 2,6 g (80,3 %) bezbarvé pevné látky,

teplota tání: 209 °C (rozklad),

MS (FAB) = 444 (100 %, M+H), 235 (93 %).

Analogicky jako je popsáno v příkladě XXXII (způsob A a B) se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulce II.

Tabulka II



Př. č.	R ¹	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)/způ- sob	MS (FAB/DCI)	Edukt
XXXIII	-n-C ₄ H ₉	H	H	27/A	424 (50%, M+H) 386 (100%, M+H)	II
XXXIV	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CN	58/A	386 (100%, M+H) 411 (70%, M+H)	III
XXXV	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	19/A	411 (70%, M+H)	IV
XXXVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	67/B	472 (100%, M+H)	V
XXXVII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	44/A	430 (100%, M+H)	VI
XXXVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	51/A	444 (100%, M+H)	VII
XXXIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	67/A	416 (100%, M+H)	VIII
XL		-CO ₂ CH ₃	H	70/A		IX
XLI	-n-C ₅ H ₁₁	-CO ₂ CH ₃	H	71/B	458 (100%, M+H)	X
XLII	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	73/B		XI
XLIII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	H	53/A	520 (100%, M+H)	XII
XLIV	-n-C ₃ H ₇	H	H	75/A	372 (100%, M+H)	XIII
XLV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	75/A	429 (100%, M+H)	XIV
XLVI	-n-C ₄ H ₉	-CO-NH-CH ₂ - C ₆ H ₅	H	65/A	519 (100%, M+H)	XV
XLVII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	51/A	483 (50%, M+H) 235 (100%, M+H)	XVI
XLVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	39/A	469 (50%, M+H) 235 (100%, M+H)	XVII

Tabulka II (pokračování)

Př. č.	R ¹	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)/způ- sob	MS (FAB/DCI)	Edukt
XLIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	38/A		XVIII
L		-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	45/A	467 (60%, M+H) 295 (100%)	XIX
LI	-n-C ₃ H ₇	H	-CN	42/A	395 (100%), M+H) 235 (100%)	XX
LII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	-CN	47/A	425 (60%, M+H) 235 (100%)	XII
LIII	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	-CN	52/A	439 (90%, M+H) 235 (100%)	XI
LIV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OH	H	93/A	416 (100%, M+H)	XXVIII
LV	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OCH ₃	H	59/A	430 (100%, M+H)	XXIX
LVI	-n-C ₃ H ₇	-CO-NH ₂	H	67/A	415 (100%, M+H)	XXVI
LVII	-n-C ₃ H ₇	-CONH-CH ₂ - C ₆ H ₅	H	43/A	505 (100%, M+H)	XXVII
LVIII	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ -O-CO- C ₆ H ₅	H	60/A	506 (70%, M+H)	XXV
LIX	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	48/A	400 (90%, M+H)	XXIV
LX	-CH ₃	-n-C ₄ H ₉	H	46/A	400 (70%, M+H)	XXX
LXI	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	H	69/A	414 (100%, M+H)	XXI
LXII	-n-C ₄ H ₉	-CO-N(CH ₃) ₂	H	74/B	457 (100%, M+H)	XXXI

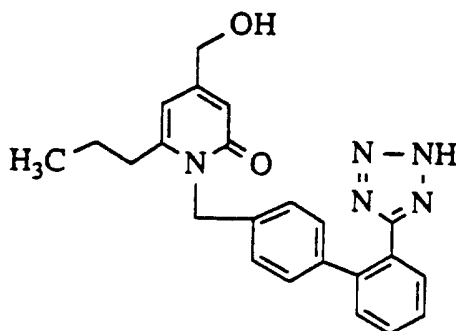
5

Příklad LXIII

4-Hydroxymethyl-2-oxo-6-propyl-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin

10

15



20

25

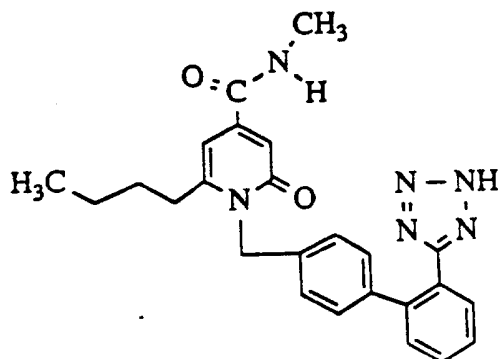
120 mg (0,24 mmol) Sloučeniny z příkladu LVIII se míchá v 6 ml methylalkoholu, který obsahuje 14 mg (0,26 mmol) ethylátu sodného, po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Po přidavku 0,28 ml 1N kyseliny chlorovodíkové se reakční směs zahustí a zbytek se chromatografuje na 10 g silikagelu za pomoci soustavy dichlormethan/methylalkohol 20 : 1 → 5 : 1.

Výtěžek: 92 mg (97 %) bezbarvé pěnivé látky.

FAB-MS: 402 (100 %, M+H).

Příklad LXIV

6-Butyl-4-methylkarbamoyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin

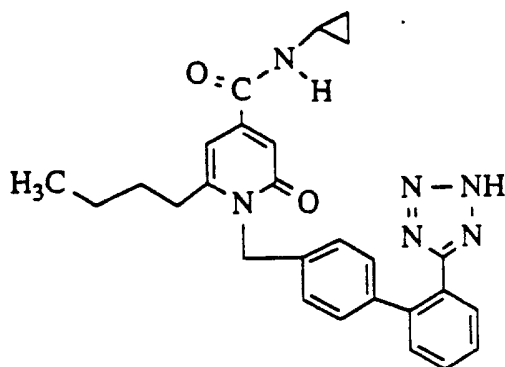


0,67 g (1,5 mmol) Sloučeniny z příkladu XXXII se vaří pod zpětným chladičem v 7,5 ml tetrahydrofuranu, 2,5 ml methylalkoholu a 5 ml 40% vodného roztoku methylaminu po dobu 10 minut. Po zahuštění a filtraci přes 50 g silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (5 : 1) se získá 0,56 g (84 %) amorfni bezbarvé pevné látky.

FAB-MS: 443 (80 %, M+H).

Příklad LXV

6-Butyl-4-cyklopropylkarbamoyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin



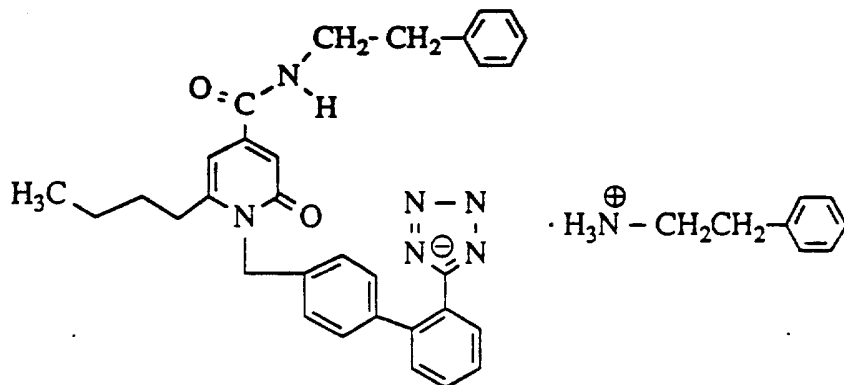
0,67 g (1,5 mmol) Sloučeniny z příkladu XXXII se vaří pod zpětným chladičem v 10 ml cyklopropylaminu po dobu 4 hodin. Po odtážení aminu se zbytek rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a 5 ml methylalkoholu, smísí se s 0,33 µl koncentrované kyseliny chlorovodíkové a opět se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na 20 g silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 5 : 1.

Výtěžek: 0,48 g (68 %) amorfni pevné látky.

FAB-MS: 469 (90 %, M+H).

Příklad LXVI

2-Fenylethyl-amoniová sůl 6-butyl-2-oxo-4-(2-fenylethyl-karbamoyl)-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridinu

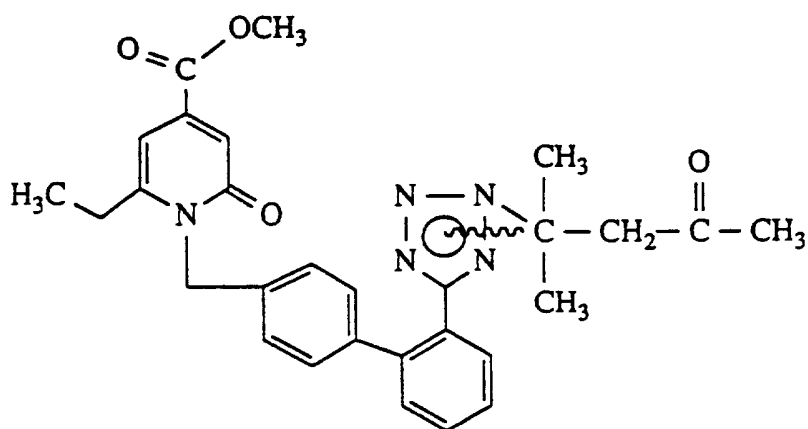


215 mg (0,5 mmol) Sloučeniny z příkladu LXX se rozpustí se 181 mg (1,5 mmol) 2-fenylethyl aminu a 77 mg (0,5 mmol) hydroxybenzotriazolu v 10 ml dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se smísí se 106 mg (0,55 mmol) hydrochloridu N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylkarbodiimidu a tato reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Po přidavku 50 ml vody se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Po chromatografii na 12 g silikagelu [0,066 až 0,038 mm (230-400 mesh)] za použití soustavy dichlormethan - dichlormethan/methylalkohol 10 : 1 se získá 80 mg (25 %) produktu ve formě bezbarvé pěnivé látky.

FAB-MS: 654 (12 %, M+H), 533 (100 %, M-C₈H₁₁N+H).

Příklad LXVII

6-Ethyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2'-(N-(1,1-dimethyl-3-oxo-butyl)tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin



Při výrobě sloučeniny z příkladu XXXIX se v obměně předpisu z příkladu XXXII/A použije trojnásobné množství 37% kyseliny chlorovodíkové. Přitom odpadá v názvu uvedená sloučenina při chromatografickém dělení jako vedlejší produkt.

Výtěžek: 25 % ve formě bezbarvé pěnovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 1,53 (s, 6H), 1,95 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

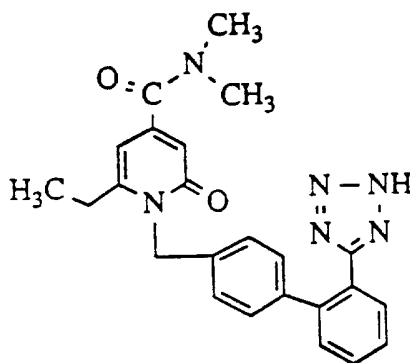
5 Příklad LXVIII

4-Dimethylkarbamoyl-6-ethyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin

10

15

20



25

746 mg (1,45 mmol) Sloučeniny z příkladu LXVII se zahřívá k varu s 10 ml methylalkoholu a 5 ml 40% vodného roztoku dimethylaminu po dobu 5 minut. Po zahuštění se zbytek chromatografuje na 40 g silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 5 : 1.

Výtěžek: 73 mg (12 %) bezbarvé pěnovité látky.

FAB-MS: 429 (58 %, M+H), 154 (100 %).

30

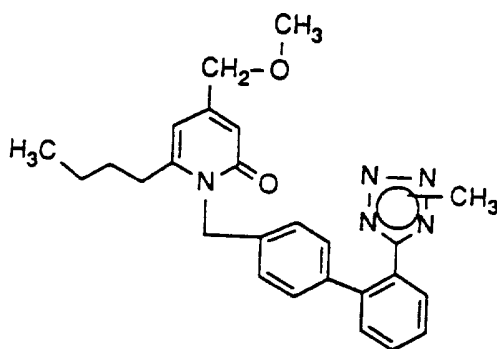
Příklad LXIX

6-Butyl-4-methoxymethyl-2-oxo-1-/(2'-(N-methyl)-tetrazol-5-yl/biphenyl-4-yl)-methyl/-1,2-dihydropyridin

35

40

45



50

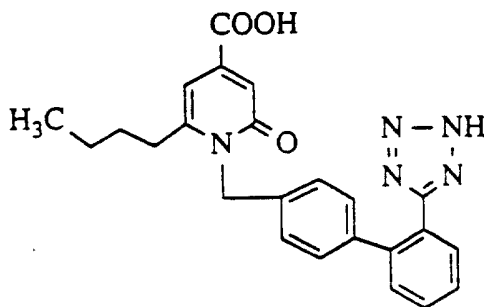
Analogicky jako je popsáno v příkladě XXIX, přičemž se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a po dobu 30 minut pod zpětným chladičem, se získá ze 435 mg (1 mmol) sloučeniny z příkladu LV 380 mg (84 %) produktu ve formě bezbarvé pěnovité látky. Jedná se zde o směs 1 : 2 dvou N-methyl-isomerů.

FAB-MS: 444 (100 %, M+H).

¹H-NMR (CDCl₃): 3,23 (s, 2H, N-CH₃); 3,42 (2s; 3H, OCH₃); 4,23 (s, 1H, N-CH₃); 4,3 (s, 2H, CH₂-O).

Příklad LXX

6-Butyl-4-karboxy-2-oxo-1-((2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl)-1,2-dihydropyridin



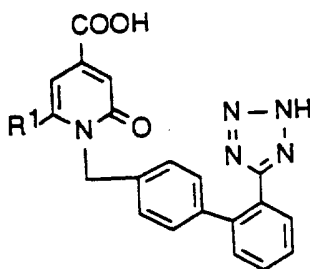
4,4 g (10 mmol) Sloučeniny z příkladu XXXII se míchá ve 160 ml methylalkoholu a 7 ml (35 mmol) 5N hydroxidu sodného po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs smísí se 6,5 ml (39 mmol) 6N kyseliny chlorovodíkové, zahustí se a zbytek se filtruje přes 200 g silikagelu za použití směsi dichlormethan/methylalkohol/kyselina octová (10 : 1 : 0,3). Z eluátu se získá olejovitý zbytek, který se rozmíchá s diethyletherem a odsaje se.

Výtěžek: 3,8 g (88 %) bezbarvé pevné látky.

FAB-MS: 430 (100 %, M+H), 452 (30 %, M+Na).

Analogicky jako je popsáno v příkladě LXX se získají sloučeniny uvedené v tabulce III.

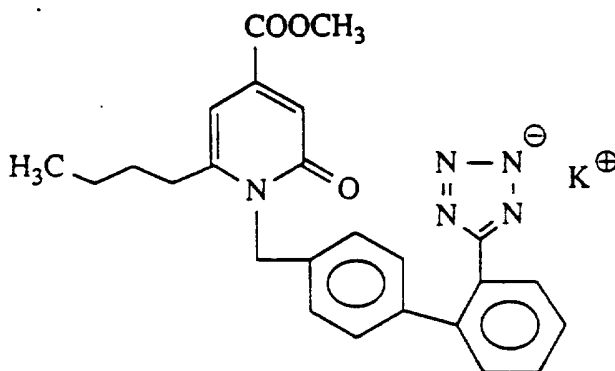
Tabulka III



Př. č.	R ¹	výtěžek (% teor.)	MS
LXXI	-n-C ₃ H ₇	84 %	416 (100%, M+H)
LXXII	-C ₂ H ₅	92 %	
LXXIII		71 %	414 (70%, M+H)
LXXIV	-n-C ₅ H ₁₁	76 %	444 (70%, M+H)

Příklad LXXV

Draselná sůl 6-butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridinu



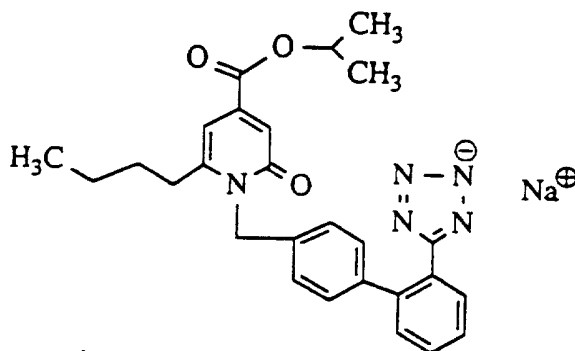
1,33 g (3 mmol) Sloučeniny z příkladu XXXII se za tepla rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu a 30 ml methylalkoholu, smísí se s 15 ml vody a při teplotě asi 5 °C se přikape 2,85 ml 1N hydroxidu sodného. Reakční směs se potom odpaří do sucha, zbytek se rozmíchá v diethyletheru, odfiltruje se a vysuší se ve vakuu nad oxidem fosforečným.

Výtěžek: 1,25 g (86,5 %) bezbarvé amorfní pevné látky.
FAB-MS: 482 (100 %, M+H), 520 (20 %, M+K).

¹H-NMR (D₆)-DMSO, delta = 0,8 (t, 3H, /CH₂/;CH₃); 3,35 (s, 3H, COOCH₃); 5,3 (s, 2H, N-CH₂).

Příklad LXXVI

Sodná sůl 6-butyl-4-isopropoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridinu

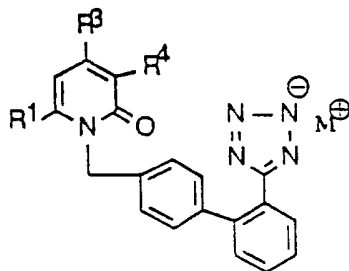


838 mg (1,78 mmol) Sloučeniny z příkladu XXXVI se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a 5 ml vody a po kapkách se při teplotě asi 5 °C smísí s 1,69 ml 1N hydroxidu sodného. Tetrahydrofuran se potom ve vakuu odtáhne a zbytek se lyofilizuje.

Výtěžek: 600 mg (94 %) bezbarvé pěnovité látky.
 FAB-MS: 516 (100 %, M+Na); 494 (70 %, M+H).

Analogicky, jako je popsáno v příkladech LXXV a LXXVI, se vyrobí sloučeniny, uvedené v
 5 tabulce IV.

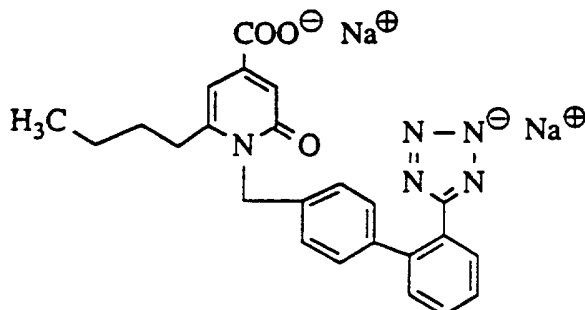
Tabulka IV



Př. č.	R ¹	R ³	R ⁴	M	výtěžek (% teor.)	MS	dle př. č.
LXXVII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	Na	96	502 (100%) 480 (95%, M+H)	LXXVI
LXXVIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ CH ₃	H	Na	88	452 (90%, M+H)	LXXVI
LXXIX	-C ₂ H ₅	-CO ₂ CH ₃	H	Na	94		LXXVI
LXXX		-CO ₂ CH ₃	H	Na	92		LXXVI
LXXXI	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	H	Na [⊕])	98	460 (80%, M+H) 482(60%, M+Na)	LXXV
LXXXII	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ -OCH ₃	H	K	92	468 (100%, M+H)	LXXVI
LXXXIII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₂ OH	H	K	88	454 (10%, M+H) 307 (100%)	LXXVI
LXXXIV	-C ₂ H ₅	-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	H	Na [⊕])	98		LXXVI
LXXXV	-n-C ₄ H ₉	-CONH ₂	H	Na	93		LXXVI
LXXXVI	-n-C ₄ H ₉	-CONHCH ₃	H	Na	98	465 (70%, M+H) 491 (70%, M+H)	LXXVI
LXXXVII	-n-C ₄ H ₉	-CONH-	H	Na	97	469 (100%, M- Na+H)	LXXVI
LXXXVIII	-n-C ₄ H ₉	-CH ₃	H	Na	98	422 (90%, M+H) 400 (100%, M- Na+H)	LXXVI
LXXXIX		-CO ₂ [⊖] Na [⊕]	H	Na [⊕])	98	458 (50%, M+H) 436 (60%, M- Na+H)	LXXVI
XC	-n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Na	94	436 (100%, M+H)	LXXVI
XCI	-n-C ₄ H ₉	-CON(CH ₃) ₂	H	Na	96	479 (100%, M+H)	LXXVI

Příklad XCII

Dvojsodná sůl 6-butyl-4-karboxy-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridinu



Suspenze 0,66 g (1,5 mmol) sloučeniny z příkladu XXXII se míchá ve 30 ml tetrahydrofuranu a 15 ml vody se 3 ml 1N hydroxidu sodného po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, přičemž se získá čirý roztok. Tento se zahustí do sucha, zbytek se rozmíchá ve směsi tetrahydrofuranu a diethyletheru, odsaje se a ve vakuu se vysuší nad oxidem fosforečným.

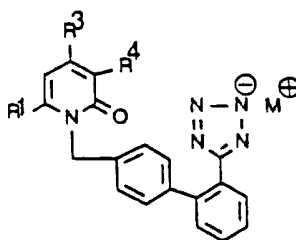
Výtěžek: 0,7 g (99 %),

teplota tání: od 290 °C (rozklad),

FAB-MS: 474 (70 %, M+H); 452 (70 %, M-Na+H).

Analogicky jako je popsáno v příkladě XCII se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulce V. Sloučeniny, které se nemohou získat filtrací, se lyofilizují.

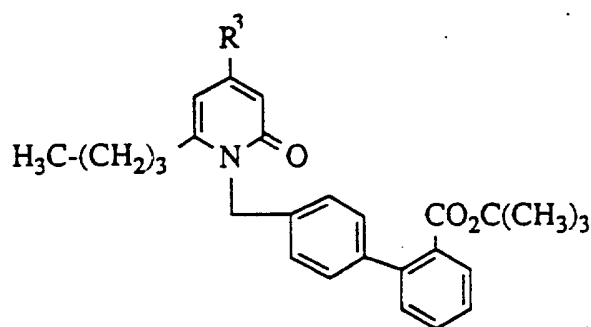
Tabulka V



Př. č.	R ¹	R ³	R ⁴	M	výtěžek (% teor.)	MS	Edukt/př. č.
XCIII	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ Na [⊖]	CN	Na	80		
XCIV		-CO ₂ Na [⊖]	CN	Na	36	483 (20%, M+H) 461 (100%, M-Na+H)	
XCV	-n-C ₃ H ₇	-CO ₂ Na [⊖]	CN	Na	99	485 (60%, M+H)	
XCVI	-n-C ₄ H ₉	-CO ₂ Na [⊖]	CN	Na	88	499 (70%, M+H)	
XCVII	CH ₃ OCH ₂ -	-CO ₂ K [⊖]	CN	K ⁺	96	519 (50%, M+H)	CXLVII
XCVIII	-n-C ₅ H ₁₁	-CO ₂ Na [⊖]	H	Na	99	488 (60%, M+H)	XLI
XCIX	CH ₃ OCH ₂ -	-CO ₂ Na [⊖]	H	Na	100	462 (40%, M+H)	CXLIX

Analogicky jako je uvedeno v příkladě I/B se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce VI, přičemž jako alkylační činidlo se použije terc.butylester kyseliny 4'-brommethyl-trifenyl-2-karboxylové.

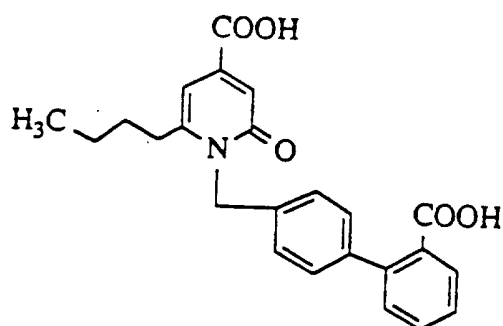
Tabulka VI



Př. č.	R ³
C	-CO ₂ CH ₃
CI	-CO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅

Příklad CII

6-Butyl-4-karboxy-2-oxo-1-/(2'-karboxy-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin



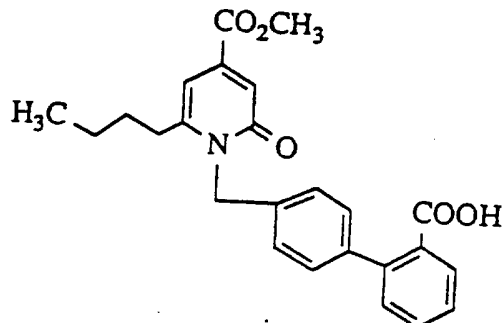
390 mg (0,71 mmol) Sloučeniny z příkladu CI se nechá reagovat ve 4 ml dichlormethanu s 1 ml kyseliny trifluoroctové při teplotě 20 °C. Po 3 hodinách se reakční směs smísí s 2M vodným hydroxidem sodným a extrahuje se diethyletherem. Zbytky organických rozpouštědel se odstraní ve vakuu a produkt se z alkalického roztoku vysráží při teplotě 0 °C pomocí 2M vodné kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se odsaje, promyje se vodou a za vysokého vakua se vysuší nad oxidem fosforečným a hydroxidem sodným.

Výtěžek: 240 mg (68 %),

R_f = 0,09 (dichlormethan/methylalkohol = 7 : 1).

Příklad CIII

6-Butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2-karboxy-bifenyl-4-yl)methyl-(1,2-dihydropyridin)

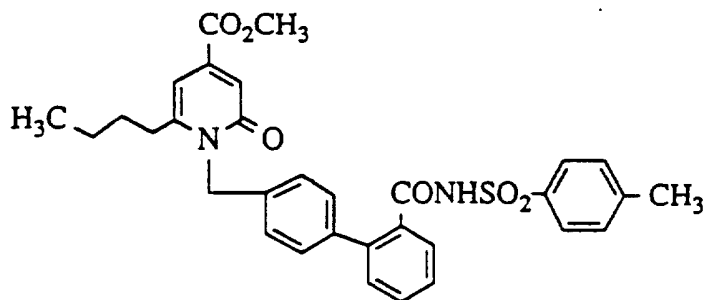


4,52 g (9,5 mmol) Sloučeniny z příkladu C se nechá reagovat ve 210 ml dioxanu se 100 ml 37% kyseliny chlorovodíkové. Po 20 minutách při teplotě 20 °C se vlije do směsi vody a ethylesteru kyseliny octové, extrahuje se několikrát ethylesterem kyseliny octové, spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a odpaří se. Po chromatografickém čištění na silikagelu 60 (Merck, od dichlormethanu přes dichlormethan/methylalkohol 100 : 1, 50 : 1, 20 : 1, 10 : 1 až po methylalkohol) se získá 3,56 g (89 % teorie) produktu.

$R_f = 0,19$ (dichlormethan/methylalkohol 20 : 1).

Příklad CIV

6-Butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2-(4-tolyl-sulfonyl-karbamoyl)bifenyl-4-yl)methyl-1,2-dihydropyridin

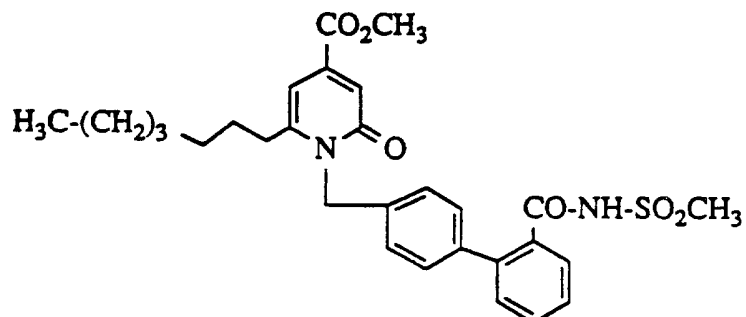


1,063 g (2,53 mmol) Sloučeniny z příkladu C se nechá reagovat v 10 ml tetrahydrofuranu za zamezení přístupu vody při teplotě 0 °C s 0,22 ml (2,78 mmol) chloridu kyseliny methansulfonové a s 0,512 g (5,06 mmol) triethylaminu. Po 30 minutách se přidá 0,52 g (3,04 mmol) amidu kyseliny 4-toluensulfonové a 0,31 g (2,53 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu a za zahřátí na teplotu 20 °C se míchá po dobu 20 hodin. Extrahuje se pufrem (pH = 2) a ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a odpaří se. Po chromatografickém čištění (Kiesegel 60, Merck, dichlormethan - dichlormethan/methylalkohol 100 : 1 až 50 : 1) se získá 0,83 g (1 mmol) produktu.

$R_f = 0,50$ (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1).

Příklad CV

6-Butyl-4-methoxymethyl-2-oxo-1-((2'-methylsulfonylkarbamoyl)-bifenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin

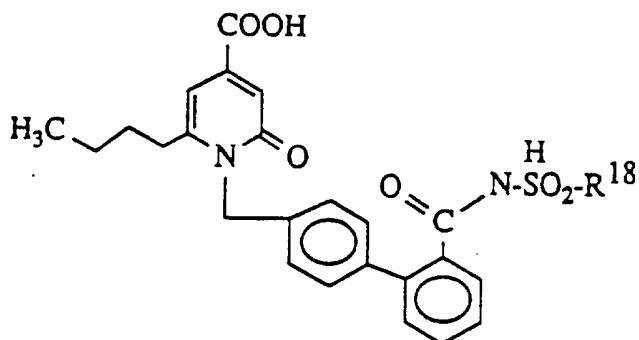


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě CIV, přičemž se použije amid kyseliny methansulfonové.

$R_f = 0,46$ (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1).

Analogicky jako je uvedeno v příkladě LXX se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce VII.

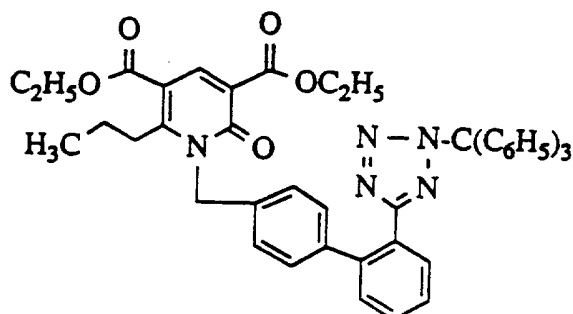
Tabulka VII



Př. č.	R^{18}	výtěžek (% teor.)	R_f Dichlormethan:MeOH (5:1)	Edukt (př. č.)
CVI		95	0,17	CIV
CVII	CH_3	71	0,04	CV

Příklad CVIII

6-Propyl-3,5-diethoxykarbonyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl/-methyl)-1,2-dihydropyridin



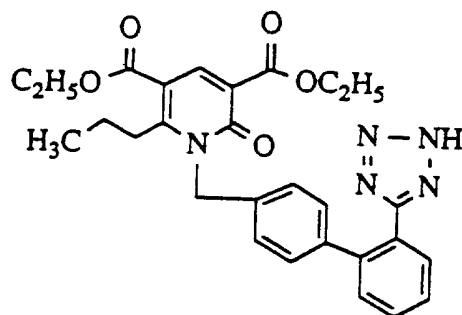
7,2 g (25,6 mmol) Sloučeniny z příkladu 23, 0,92 g (30,7 mmol) hydridu sodného (80 % v oleji) a 14,3 g (25,6 mmol) N-trifenylnmethyl-5-/2'-(4'-brommethylbifenyl)/-tetrazolu se míchá přes noc ve 100 ml dimethylformamidu při teplotě 20 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu oddestiluje, zbytek se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové, promyje se vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi petroletheru a ethylesteru kyseliny octové 10 : 1.

Výtěžek: 4,9 g (25 % teorie).

$R_f = 0.17$ (petrolether/ethylacetát 10 : 1).

Příklad CIX

6-Propyl-3,5-bis-ethoxykarbonyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl-1,2-dihydropyridin



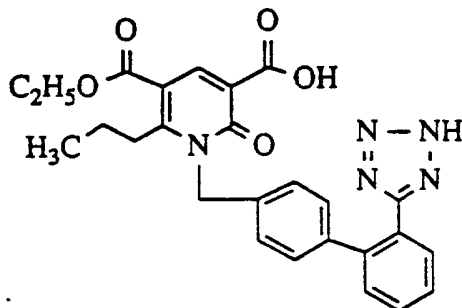
Analogicky jako je uvedeno v příkladě XXXII se vyrobí z 1,9 g (2,5 mmol) sloučeniny z příkladu CVIII 1,1 g v názvu uvedené sloučeniny.

Výtěžek: 85 % teorie.

MS (FAB): 516 (M+1).

Příklad CX

6-Propyl-3-hydroxykarbonyl-5-ethoxykarbonyl-2-oxo-1-(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)-1,2-dihydropyridin

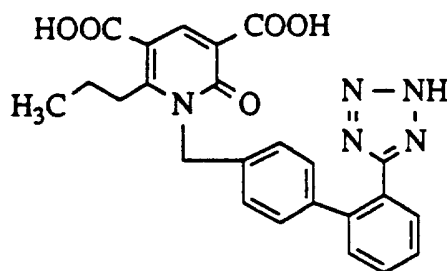


2,0 g (2,6 mmol) Sloučeniny z příkladu CVIII a 145,6 mg (2,6 mmol) hydroxidu draselného se zahřívá ve 27 ml ethylalkoholu po dobu 20 minut pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom oddestiluje a zbytek se rozpustí ve vodě za přítomnosti 1 g uhlíčitanu draselného. Promyje se ethylesterem kyseliny octové, vodná fáze se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a vysrážený produkt se nechá vykrystalizovat z methylenchloridu.

Výtěžek: 0,1 g (5,3 % teorie),
teplota tání: 128 °C (rozklad).

Příklad CXI

Kyselina 6-propyl-2-oxo-1-(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl-1,2-dihydropyridin-3,5-dikarboxylová

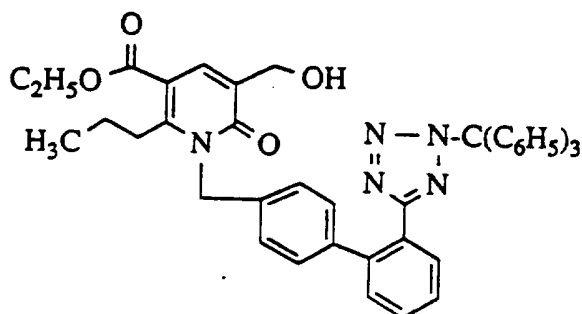


1,88 g (2,5 mmol) Sloučeniny z příkladu CVIII a 1,12 g (20 mmol) hydroxidu draselného se zahřívá pod zpětným chladičem v 50 ml ethylalkoholu po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje, zbytek se rozpustí ve vodě, promyje se diethyletherem, vodná fáze se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se rozetře s diethyletherem.

Výtěžek: 0,6 g (48 % teorie).
SI-MS: 458 (M-H)⁻.

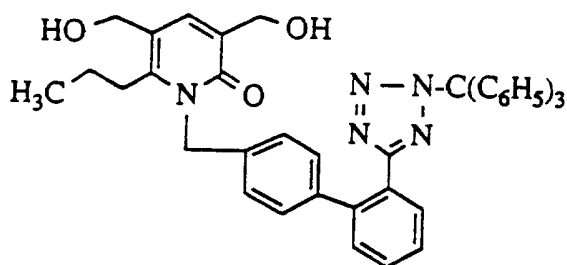
Příklad CXII a CXIII

6-Propyl-3-hydroxymethyl-5-ethoxykarbonyl-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bi-
fenyl-4-yl/methyl)-1,2-dihydropyridin



(př. CXII)

6-Propyl-3,5-bis(hydroxymethyl)-2-oxo-1-(/2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-
yl/methyl)-1,2-dihydropyridin



(př. CXIII)

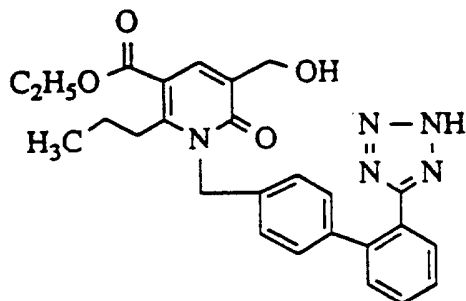
0,75 g (0,99 mmol) Sloučeniny z příkladu CVIII a 0,58 ml (1,98 mmol) Red-Al (3,4M v toluenu)
se míchá v 5 ml tetrahydrofuranu po dobu 2 hodin při teplotě 20 °C. Produkt se hydrolyzuje 25%
roztokem tartrátu draselného, promyje se ethylesterem kyseliny octové a organická fáze se
promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Potom se vysuší pomocí bezvodého síranu
sodného a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a
petroletheru 1 : 5.

Výtěžek: 94 mg (13,5 % teorie) (př. CXII),
204 mg (29 % teorie) (př. CXIII).

$R_f = 0,35$ (ethylacetát/petrolether 1 : 1) (př. CXII),
 $R_f = 0,66$ (ethylacetát) (př. CXIII).

Příklad CXIV

6-Propyl-3-hydroxymethyl-5-ethoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin



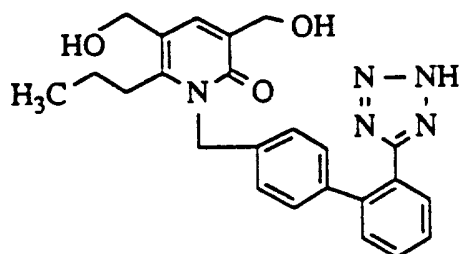
Analogicky jako je popsáno v příkladě XXXII se z 85 mg (0,121 mmol) sloučeniny z příkladu CXII získá 37,6 mg v názvu uvedené sloučeniny.

Výtěžek: 66 %.

MS (FAB): 474 (M+1), 496 (M+Na).

Příklad CXV

6-Propyl-3,5-bis(hydroxymethyl)-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-dihydropyridin



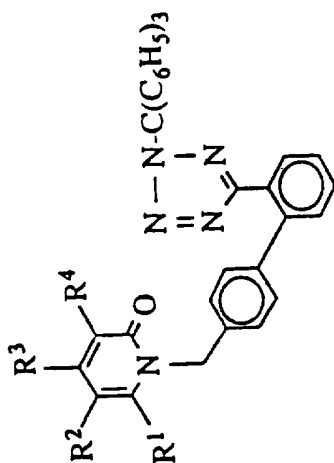
Analogicky jako je uvedeno v příkladě XXXII se ze 200 g sloučeniny z příkladu CXIII získá 85 mg v názvu uvedené sloučeniny.

Výtěžek: 66,3 % teorie.

MS (FAB): 432 (M+H), 454 (M+Na).

Analogicky ke zde uvedeným způsobům výroby se připraví sloučeniny, uvedené v následující tabulce VIII.

Tabulka VIII



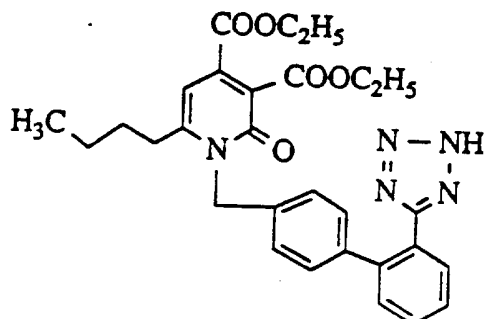
Pr. č.	R^1	R^2	R^3	R^4	výtěžek (%) teor.)	R_f	Edukt/způsob dle př. č.
CXVI	$n-C_3H_7$	$-COOCH_2CH_3$	C_6H_5	$COOCH_3$	46	0,21 ^{b)}	25/CVIII
CXVII	$n-C_3H_7$	$-COOCH_2CH_3$	C_6H_5	H	18	0,2 ^{b)}	27/CVIII
CXVIII	$n-C_4H_9$	H	$-COOCH_2CH_3$	$COOCH_2CH_3$	11	0,16 ^{b)}	28/IB
CXIX	$n-C_4H_9$	I	$-COOCH_3$	I	13	0,31 ^{b)}	30/IB
CXX	$-CH_2-CH_2-CH_2-$		$-COOCH_2CH_3$	H	65	0,16 ^{b)}	
CXXI	$n-C_4H_9$	H	$-COOCH_3$				31/IB
CXXII	CH_3OCH_2-	H	$-COOCH_3$	CN	25	0,25 ^{b)}	32/IB
CXXIII	$(CH_3)_2CH$	H	$-COOCH_2CH_3$	CN	5	0,22 ^{b)}	33/IB
CXXIV	CH_3OCH_2-	H	$-COOCH_3$	H	46	0,11 ²⁾	34/IB
CXXV	$(CH_3)_2CH-$	H	$-COOCH_3$	H	12	0,20 ²⁾	35/IB

Tabulka VIII - pokračování

Př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)	R _f	Edukt/způsob dle př. č.
CXXXVI	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	15	0,42 ³⁾	37/IB
CXXXVII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OH	H	H	79	0,5 ⁶⁾	CXXXVI/XXXVIII
CXXXVIII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₃	H	H	96	0,25 ³⁾	CXXXVII/XXIX
CXXXIX	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	85	0,39 ³⁾	CXXXVII/XXIX
CXXX	n-C ₃ H ₇	-CHO	H	H	75	0,5 ¹⁾	CXXXVII/Pyridinium chloro- chromat Dichlor-methan,
CXXXI	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOCH ₃	14	0,43 ³⁾	39/IB
CXXXII	n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₂ CH ₃	-COOH	39	0,17 ⁵⁾	CXVIII/CX
CXXXIII	n-C ₄ H ₉	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	20	0,35 ⁶⁾	CXVIII/XXXVII
CXXXIV	Cl	H	H	H	15	0,18 ¹⁾	6-Chlor-pyrid-2-one/IB

Příklad CXXXV

Diethylester kyseliny 6-Butyl-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-pyrid-2-on-3,4-dikarboxylové

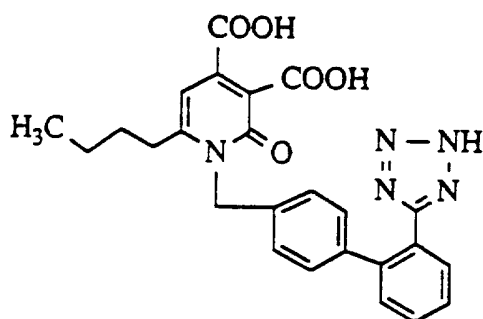


Analogicky jako je uvedeno v příkladě XXXII se z jednoho gramu sloučeniny z příkladu CXVIII získá 0,35 g (51 %) v názvu uvedené sloučeniny.

MS (FAB): 530 (M+H), 552 (M+Na).

Příklad CXXXVI

Kyselina 6-Butyl-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-pyrid-2-on-3,4-dikarboxylová



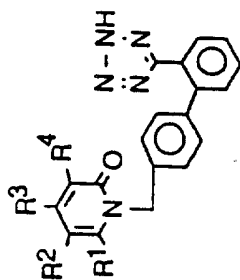
Analogicky jako je popsáno v příkladě CXI se ze 120 mg (0,28 mmol) sloučeniny z příkladu CXXXV získá 120 mg v názvu uvedené sloučeniny.

Výtěžek: 88 % teorie.

$R_f = 0,16$ (acetonitril/voda 10 : 1).

Sloučeniny, uvedené v následující tabulce IX, se vyrobí, pokud není udáno jinak, analogicky, jako je popsáno v příkladě XXXIIB.

Tabulka IX



Př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)	MS (R _i)	edukt/př. č.
CXXXVII	-n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	-COOCH ₂ CH ₃	85	516 (M+H)	CVIII
CXXXVIII	-n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₃	H	-CH ₂ OCH ₃			CXIII
CXXXIX	-n-C ₄ H ₉	H	H	CN			6-Butyl-3-kyanopyrido-2-on
CXL	-n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	-COOCH ₃	28	(R _f : 0,37 ¹⁾)	CXVI
CXLI	-n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₅	H	77	(R _f : 0,31 ¹⁾)	CXVII
CXLII	-n-C ₄ H ₉	I	-COOCH ₃	-I	28	(R _f : 0,43 ²⁾)	CXIX
CXLIII	-n-C ₄ H ₉	H	-COOH	-I		556/80%, (M+H) 391/200%	
CXLIV	-n-C ₄ H ₉	H	-COOCH ₃			652 (M+Ag)	CXXI
CXLV		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-COOCH ₂ CH ₃	H	89	441 (60%, M')	CXX
CXLVI	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	CN	52	457 (60%, M+H)	CXXII
CXLVII	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	CN	40	469 (80%, M+H)	CXXIII
CXLVIII	CH ₃ OCH ₂ -	H	-COOCH ₃	H	89	431 (10%, M')	CXXIV
CXLIX	(CH ₃) ₂ CH-	H	-COOCH ₃	H	79	429 (20%, M')	CXXV

Tabulka IX - pokračování

Př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)	MS (R _i)	edukt/př. č.
CL	n-C ₃ H ₇	CH ₂ OH	H	H	76	(0,19 ¹⁾)	CXXVI
CLJ	n-C ₃ H ₇	CH ₂ OCH ₃	H	H			CXXVII
CLJII	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H			CXXVIII
CLJIII	n-C ₃ H ₇	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	32	(0,33 ¹⁾)	CXXIX
CLJIV	n-C ₃ H ₇	-COOH	H	H		(0,13 ¹⁾)	CLIV/způsob z př. č. CX
CLJV	n-C ₃ H ₇	-CHO	H	H		(0,1 ³⁾)	CXXX
CLJVI	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOCH ₃			CXXXI
CLJVII	n-C ₄ H ₉	H	H	-COOH			CLVIII/způsob z př. CX
CLJVIII	n-C ₄ H ₉	H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-COOH	58	(0,19 ¹⁾)	CXXXII
CLJIX	n-C ₄ H ₉	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	62	(0,28 ⁴⁾)	CXXXIII/způsob z př. XXVIII
CLJXI	Cl	H	H	H	71	(0,29 ¹⁾)	CXXXIV

1) dichlormethan/methylalkohol 10 : 1.

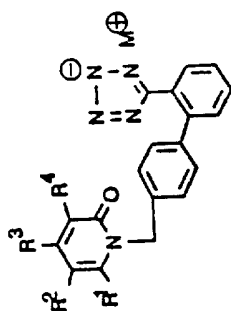
2) dichlormethan/ethylacetát 20 : 1

3) petrolether/ethylacetát 2 : 1

4) dichlormethan/methylalkohol 5 : 1

Sloučeniny, uvedené v následující tabulce X, se vyrobí tak, že se odpovídající kyseliny nebo tetrazoly rozpustí ve směsi methylalkoholu a tetrahydrofuranu a pro kyselinovou skupinu se přidá jeden ekvivalent hydroxidu draselného, hydroxidu sodného nebo hydroxidu lithného, nebo 1/2 ekvivalentu uhličitane cesného, nebo 1/2 ekvivalentu oxidu vápenatého, hydrogenuhlíčitanu sodného nebo hydrogenuhlíčitanu draselného ve vodě. Rozpouštědlo se potom oddestiluje a zbylý vodný roztok se lyofilizuje.

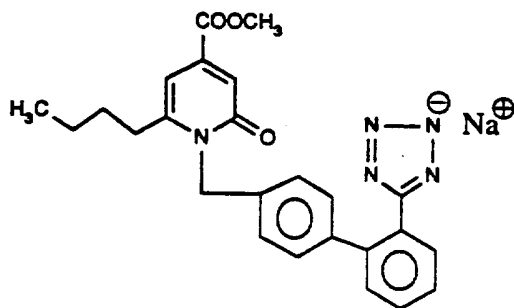
Tabulka X



Př. Č.	R¹	R²	R³	R⁴	M¹	výtěžek (% teor.)	MS (R _i)	edukt/př. č.
CLXI	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CO ₂ C ₂ H ₅	K			
CLXII	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ K [⊖]	H	-CO ₂ K [⊖]	K			
CLXIII	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CO ₂ K [⊖]	K			
CLXIV	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	-CH ₃ OH	K			
CLXV	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	HO-CH ₂	H	-CH ₃ OH	K			
CLXVI	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅ C ₆ H ₅		CO ₂ CH ₃	K			
CLXVII	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅ C ₆ H ₅		H	K			
CLXVIII	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	H		-CO ₂ C ₂ H ₅	K			
CLXIX	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ K [⊖]	-CO ₂ K [⊖]	K			
CLXX	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	K			
CLXXI	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	-CO ₂ K [⊖]	H	H	K			
CLXXII	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	Na	95	464 (60%, M+H)	CXLVI
CLXXIII	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Li	98	450 (80%, M+H) 456 (100%, M+Li)	XXXII
CLXXIV	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Cs	97	708 (100%, M+Cs)	XXXII
CLXXV	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	94	480 (70%, M+H)	XLI
CLXXVI	CH ₃ OCH ₂	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	100	454 (100%, M+H)	CXLIX
CLXXVII	-n-C ₄ H ₉	H	-CO ₂ CH ₃	H	1/2 Ca	95	482 (40%, M+1/2 Ca) 925 (30%, 2M+H)	XXXII
CLXXVIII	(CH ₃) ₂ CH	H	-CO ₂ CH ₃	H	Na	97	452 (100%, M+H)	CLXII

Příklad CLXXIX

Sodná sůl 6-butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-/(2'-tetrazol-5-yl-bifenyl-4-yl)methyl/-1,2-di-hydropyridinu

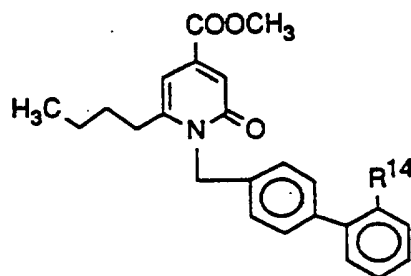


K roztoku 443 mg (1 mmol) sloučeniny z příkladu XXXII v 10 ml methylalkoholu a 5 ml acetonu se přidá 51 mg (0,95 mmol) ethylátu sodného, načež se reakční směs zahustí a lyofilizuje.

Výtěžek: 460 mg (99 % teorie) amorfni pevné látky.

Sloučeniny, uvedené v následující tabulce XI, se vyrobí podle tam uvedeného předpisu.

Tabulka XI

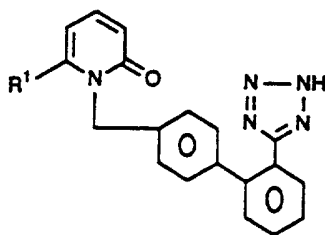


Př. č.	R ¹⁴	výtěžek (% teor.)	R _f petroleth./ethylac. 1:1	¹ H-NMR (D ₆ DMSO) (tetrazol-CH ₃)
CLXXX		40	0,25	4,28 ppm
CLXXXI		44	0,15	3,45 ppm

1,19 g (2,47 mmol) Sloučeniny z příkladu LXXV se míchá ve 30 ml tetrahydrofuranu se 770 mg (5,4 mmol) methyljodidu po dobu 3 dnů při teplotě místnosti. Reakční směs se potom smísí se 100 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 50 ml dichlormethanu a organická fáze se vysuší, zahustí a chromatografuje se na 75 g silikagelu za použití systému petrolether/ethylacetát (2 : 1 - 1 : 3). Získá se takto 448 mg (40 %) sloučeniny z příkladu CLXXXVI a 493 mg (44 %) sloučeniny z příkladu CLXXVIII vždy ve formě bezbarvé amorfni látky.

Když se vychází ze sloučeniny z příkladu CLXIII, vyrobí se sloučeniny, uvedené v následující tabulce XII.

Tabulka XII

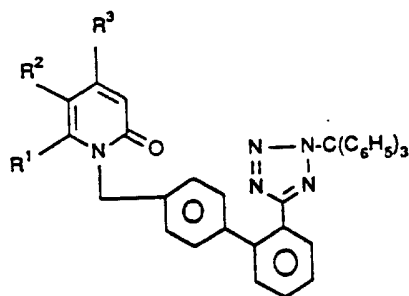


Př. č.	R	R _f *	výtěžek	reakční podm.
CLXXXII	CH ₃ CH ₂ O-	0,29	86 %	0,5M NaOEt v EtOH, 1 d pod zp. chl.
CLXXXIII	CH ₃ CH ₂ -S-	0,29	24 %	0,16M KSEt v THF 1 d pod zp. chl.
CLXXXIV	CH ₃ CH ₂ -N-H.			nas. H ₂ NEt rozt. THF, 1 d pod zp. chl.

*) pohyblivá fáze: dichlormethan/methylalkohol 10 : 1

Následující sloučeniny, uvedené v tabulce XIII, se získají postupem B podle příkladu I.

Tabulka XIII



Př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	výtěžek (% teor.)	R _f *	výchozí materiál (př. č.)
CLXXXV	n-C ₄ H ₉	H	CN	H	28	0,43 ¹⁾	40
CLXXXVI	n-C ₄ H ₉	H		H	12	0,7 ²⁾	42
CLXXXVII	CH ₃	H	COOCH ₃	H	33	0,27 ²⁾	6-Methyl-4-methoxy-karbonyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin
CLXXXVIII	-(CH ₂) ₄ -		COOCH ₃	H	43	0,33 ²⁾	4-Methoxykarbonyl-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin

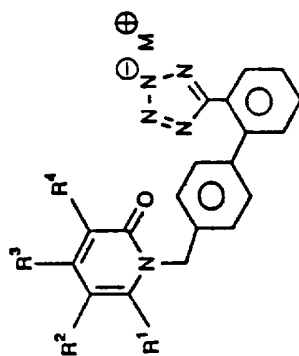
*) pohyblivá fáze

¹⁾ petrolether/ethylacetát 9 : 1

²⁾ petrolether/ethylacetát 1 : 1.

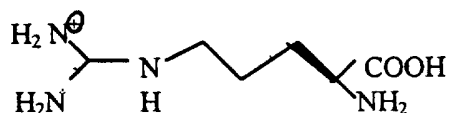
Sloučeniny, uvedené v následující tabulce XIV, se syntetizují tam uvedeným způsobem.

Tabulka XIV



Př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M ⁺	výt. (%)	MS	vých. mater.	Způsob dle př.
CLXXXIX	n-C ₄ H ₉	H	CN	H	H	48	410 (40%, M ⁺)	CLXXXV	XXXIIB
CXC	n-C ₄ H ₉	H	N=N N-NH	H	H	68	454 (80%, M+H)	CLXXVI	XXXIIB ¹⁾
CXCI	CH ₃	H	COOCH ₃	H	H	64	402 (100%, M+H)	CLXXXVII	XXXIIB
CXCII	-(CH ₂) ₄ -		COOCH ₃	H	H	73	442 (100%, M+H)	CLXXXVIII	XXXIIB
CXCIII	CH ₃	H	COOH	H	H	96	388 (80%, M+H)	CLXXXVII	LXX
CXCIV	-(CH ₂) ₃ -		COO ⁻ Li ⁺	H	Li	100	426 (40%, M+H)	CLXXXVIII	XCI Base: LiOH
CXCV	CH ₃ -O-CH ₂	H	COOH	H	H	40	418 (80%, M+H)	XCIX	Neutralis. m. AcOH
CXCVI	(CH ₃) ₂ CH	H	COONa ⁺	H	Na	99	460 (60%, M+H)	CXLIX	Chromatografie XCII
CXCVII	(CH ₃) ₂ CH	H	COOH	H	H	62	416 (100%, M+H)	CXCVI	Neutralis. m. AcOH Chromatog.
CXCVIII	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	H-Arg ²⁾	99	618 (80%, M+H)	XXXII	LXXVI Base: Agrin.
CXCIX	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	HIN-Et ₃	96	545 (50%, M+H)	XXX	LXXVI Base: Triethylamin
CXC	n-C ₄ H ₉	H	COOCH ₃	H	H ₂ N-Et ₂	96	547 (40%, M+H)	XXXII	LXXVI Base: Diethylamin
CC	CH ₃	H	COOCH ₃	H	Na	100	424 (70%, M+H)	CXCVII	LXXVI Base: NaHCO ₃

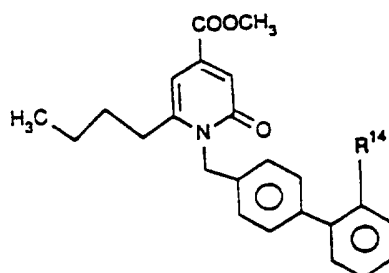
2) H-Arg:



1) použito dvojnásobné množství konc. HCl

Analogicky jako je popsáno v příkladě XCII se syntetizují sloučeniny, uvedené v následující tabulce XV, přičemž se míchá přes noc s jedním molovým ekvivalentem a lyofilizuje.

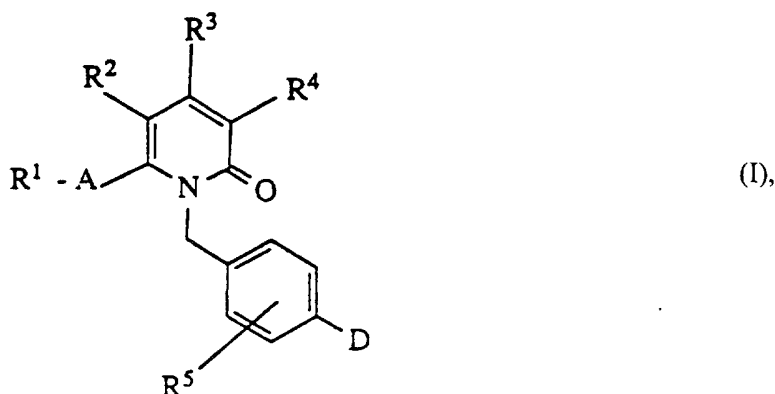
Tabulka XV



Př. č.	R ¹⁴	výtěžek (% teor.)	MS	výchozí materiál
CCI	<chem>CN1C=NN=N1</chem>	97 %	466 (70%, M+H)	CLXXX
CCII	<chem>CN1C=NNC1</chem>	99 %	466 (100%, M+H)	CLXXXI

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované bifenylpyridony obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu, kyslíkový atom nebo atom síry, nebo skupinu $-CH_2-$ nebo skupinu vzorce $-NR^6$,

příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^6 tvoří společně s R^1 a dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus,

R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

vodíkový atom, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu nebo atom halogenu, nebo

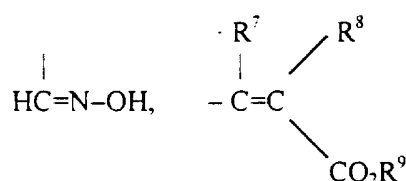
přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě až dvakrát, stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu, karboxylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo benzo-
ylovou skupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující kyslík, síru a dusík, přičemž cykly samy o sobě mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo

5 cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se vždy 3 až 8 uhlíkovými atomy, pětičlenný až sedmičlenný nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo fenylothioskupinu, které jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou, nebo skupinu vzorce

15



20

$-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$.

25

příčemž

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

30

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, atomem halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

35

nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

40

R^9 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

45

a

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

50

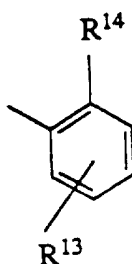
nebo

-AR¹ a R² společně značí alkýlenový řetězec s až 5 uhlíkovými atomy,

R⁵ značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R¹³ má výše uvedený význam pro R⁵ a je s ním stejný nebo různý

a

R¹⁴ značí skupinu vzorce -CO-R¹⁵, -CO-NR¹⁶R¹⁷ nebo -SO₂R¹⁸,

příčemž

R¹⁵ značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R¹⁶ a R¹⁷ jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro R¹⁰ a R¹¹,

nebo

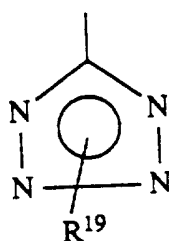
R¹⁶ značí vodíkový atom a

R¹⁷ značí skupinu -SO₂R¹⁸ a

R¹⁸ značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná až dvakrát, stejně nebo různě atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R¹⁴ značí zbytek vzorce



ve kterém

5 R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

a jejich soli.

10 2. Substituované bifenylpyridony podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

15 R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou aloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo

cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

20

A značí přímou vazbu, skupinu $-CH_2$, kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$.

R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

25 vodíkový atom, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

nebo

30 přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, kyanoskupinou, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, karboxylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou, fenylovou, fenoxyllovou, benzoylovou nebo

35 thienylovou skupinou, přičemž cykлены mohou být samy o sobě substituovány trifluormethoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

40

nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo

45

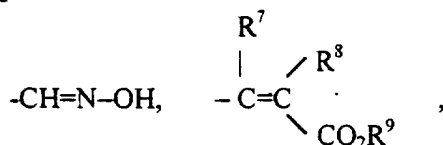
cyklopentylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, thienylovou, furylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo fenylothioskupinu, které jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, atomem bromu, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, hydroxymethylovou

50 skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou,

nebo skupinu vzorce



$-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo
 $-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$,

příčemž

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, thienylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, přičemž cykleny jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, a

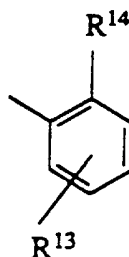
R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

$-\text{A}-\text{R}^1$ a R^2 značí společně alkýlenový řetězec s až 5 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{13} má význam uvedený výše pro substituent R^5 a je s ním stejný nebo různý,
a

R^{14} značí skupinu vzorce $-\text{CO}-R^{15}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$,

příčemž

R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkokyskupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené výše pro substituenty R^{10} a R^{11} ,

nebo

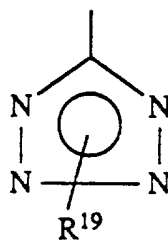
R^{16} značí vodíkový atom a

R^{17} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$
a

R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo p-tolylovou skupinu,

nebo

R^{14} značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

a jejich soli.

3. Substituované bifenylpyridony podle nároku 1 obecného vzorce I,

ve kterém

R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

cyklopropylovou skupinu, atom chloru nebo atom jodu,

A značí přímou vazbu, skupinu $-\text{CH}_2-$ nebo kyslíkový atom,

5 R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

vodíkový atom, kyanoskupinu, formylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu,

10 nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinou nebo alkoxy-

15 karbonylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinou, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo benzoylovou skupinou,

nebo

20 přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu,

nebo

25 cyklopropylovou, cyklopentylovou, thienylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo fenylothioskupinu, které jsou popřípadě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu nebo trifluormethylovou skupinou,

30 nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou, nebo

35

skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$,
$$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ -\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^8 \\ \searrow \text{CO}_2\text{R}^9 \end{array} \end{array},$$

40

$-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{OR}^{12}$,

příčemž

45 R^7 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^8 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, která je sama o sobě popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou

50 nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, a

5 R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

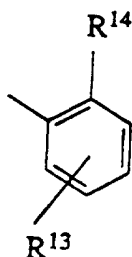
nebo

10 -A- R^1 a R^2 značí společně alkýlenový řetězec s až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu a

D značí zbytek vzorce

15



20

ve kterém

25 R^{13} značí vodíkový atom a

R^{14} značí skupinu vzorce $-CO-R^{15}$, $-CO-NR^{16}R^{17}$ nebo $-SO_2-R^{18}$,
příčemž

30 R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 3 uhlíkovými atomy.

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^{10} a R^{11} ,
nebo

35

R^{16} značí vodíkový atom a

R^{17} značí skupinu $-SO_2-R^{18}$
a

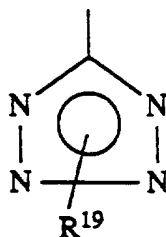
40

R^{18} značí methylovou skupinu nebo p-tolylovou skupinu,

nebo

45 R^{14} značí tetrazolylový zbytek vzorce

50



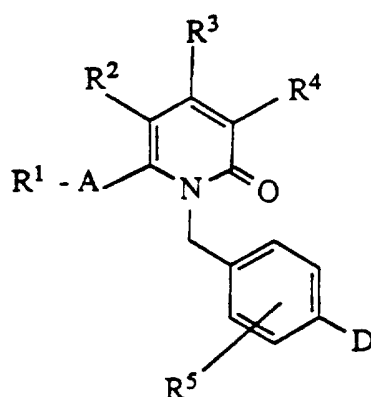
ve kterém

R^{19} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, který je popřípadě substituovaný přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

a jejich soli.

4. Substituované bifenylpyridony podle nároku 1 pro terapeutickou aplikaci.

5. Způsob výroby substituovaných bifenylpyridonů podle nároku 1, obecného vzorce I



(I).

ve kterém

R^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu, kyslíkový atom nebo atom síry, nebo skupinu $-CH_2-$ nebo skupinu vzorce $-NR^6$,

příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^6 tvoří společně s R^1 a dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus,

R^2 , R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí

vodíkový atom, nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu nebo atom halogenu, nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, alkoxylovou nebo alkylthioskupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě až dvakrát, stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, kyanoskupinou, atomem halogenu, karboxylovou

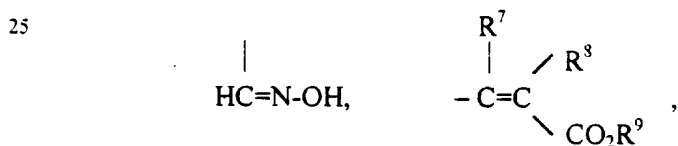
skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou, fenylovou, fenoxyllovou nebo benzoylovou skupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující kyslík, síru a dusík, přičemž cykly

samy sobě mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo

cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu se vždy 3 až 8 uhlíkovými atomy, pětičlenný až sedmičlenný nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo fenylothioskupinu, které jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo

tetrazolylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methylovou skupinou nebo tritylovou skupinou, nebo skupinu vzorce



-NR¹⁰R¹¹, -CO-NR¹⁰R¹¹ nebo -CH₂-OR¹²,

přičemž

R⁷ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R⁸ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykly jsou popřípadě substituované hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, atomem halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

R⁹ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu.

R¹⁰ a R¹¹ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

a

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzo-
ylovou skupinu,

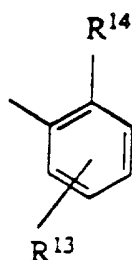
nebo

$-AR^1$ a R^2 společně značí alkylenový řetězec s až 5 uhlíkovými atomy,

R^5 značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou
skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou
nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy

a

D značí zbytek vzorce



ve kterém

R^{13} má výše uvedený význam pro R^5 a je s ním stejný nebo různý,

a

R^{14} značí skupinu vzorce $-CO-R^{15}$, $-CO-NR^{16}R^{17}$ nebo $-SO_2R^{18}$,
příčemž

R^{15} značí hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinu s až 6
uhlíkovými atomy,

R^{16} a R^{17} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro R^{10} a R^{11} ,

nebo

R^{16} značí vodíkový atom a

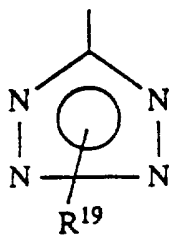
R^{17} značí skupinu $-SO_2R^{18}$

a

R^{18} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkylovou
skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu nebo mono- nebo
dialkylaminoskupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,
která může být popřípadě substituovaná až dvakrát, stejně nebo různě, atomem
halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou
skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{14} značí zbytek vzorce

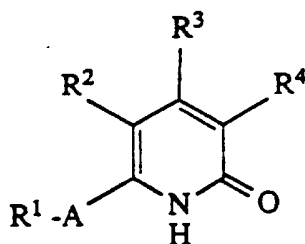


ve kterém

R¹⁹ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo trifenylmethylovou skupinu,

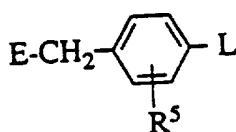
a jejich solí,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pyridony obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají R¹, R², R⁴ a A výše uvedený význam, nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce III

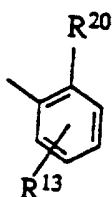


(III),

ve kterém

E značí atom halogenu, výhodně bromu, a

L značí zbytek vzorce



ve kterém

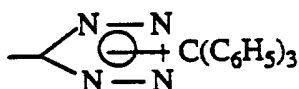
R^{13} má výše uvedený význam, a

5 R^{20} značí alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

zbytek vzorce

10



15

v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti báze a popřípadě za přídavku katalyzátoru,

a potom se v případě tetrazolového zbytku trifenylmethylová skupina odštěpí pomocí kyselin v organických rozpouštědlech a/nebo ve vodě,

20

a popřípadě se v takto získané sloučenině obecného vzorce I substituenty R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , R^{19} a R^{20} derivatizují a/nebo vzájemně obměňují v rozsahu definovaném v nároku 1.

25

6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí -100 °C až 100 °C.

30

7. Farmaceutický prostředek pro ošetření vysokého krevního tlaku a aterosklerózy, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden substituovaný bifenylypyridon obecného vzorce I podle nároků 1 až 3.

8. Substituované bifenylypyridony obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

35

9. Substituované bifenylypyridony obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro ošetření vysokého krevního tlaku a aterosklerózy.

10. Substituovaný bifenylypyridon obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 6-butyl-4-ethoxykarbonyl-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl-bifenylyl-4-yl)methyl]-1,2-dihydropyridin a jeho soli.

40

11. Substituovaný bifenylypyridon obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 6-butyl-4-methoxykarbonyl-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl-bifenylyl-4-yl)methyl]-1,2-dihydropyridin a jeho soli.

12. Substituovaný bifenylypyridon obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je 6-butyl-4-karboxy-2-oxo-1-[(2'-tetrazol-5-yl-bifenylyl-4-yl)methyl]-1,2-dihydropyridin a jeho soli.

45

Konec dokumentu

50