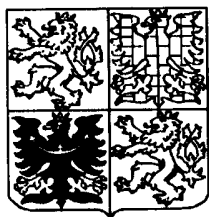


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.04.94
(32) 27.04.93
(31) 93/4313697
(33) DE
(40) 16.11.94

(21) 996-94

(13) A3

5(51)

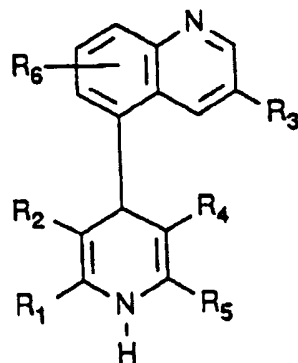
C 07 D 401/04
C 07 D 491/048
C 07 D 401/14
C 07 D 417/14
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14
A 61 K 31/47

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Stoltefuss Jürgen ing., Haan, DE;
Goldmann Siegfried dr., Wuppertal, DE;
Straub Alexander dr., Wuppertal, DE;
Bechem Martin dr., Wuppertal, DE;
Gross Rainer prof. dr., Wuppertal, DE;
Hebisch Siegbert dr., Bottrop, DE;
Hütter Joachim dr., Wuppertal, DE;
Rounding Howard-Paul dr., Wuppertal, DE;

(54) 4 - Chinolyl-dihydropyridinestery, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující, způsob jejich výroby a použití těchto sloučenin

(57) 4-Chinolyl-dihydropyridinestery obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, způsob jejich výroby, léčiva, která tyto látky obsahují a jejich způsob výroby, jakož i použití těchto sloučenin v léčivech, obzvláště v prostředcích pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.



(I),

č.j.	74996-74
23313	
DOŠLO	
26 IV 94	
URAD	
PRŮMYSL OVĚHO	
VLASTNICTVÍ	
PRŮL.	

Chinolyl-dihydropyridinestery, způsob jejich výroby, léčiva
tyto látky obsahující, způsob jejich výroby a použití těchto
sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká nových 4-chinolyl-dihydropyridin-
esterů způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech,
obzvláště v prostředcích pro ošetření onemocnění srdečního
oběhového systému.

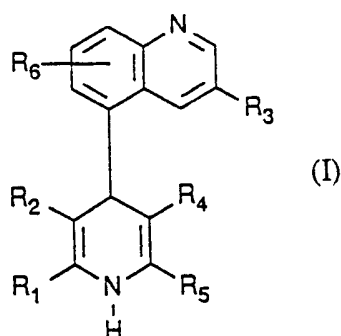
Dosavadní stav techniky

Je již známé, že 1,4-dihydropyridiny mají vlastnosti
rozšiřující cévy a mohou se používat jako koronární
prostředky a antihypertensiva. Dále je známé, že 1,4-di-
hydropyridiny způsobují potlačování kontrakční síly hladkých
a kardiálních svalů a mohou se použít pro ošetření koronár-
ních a cévních onemocnění. Z US patentu č. 5 100 900 jsou
již také známé 4-chinolyl-dihydropyridiny, které mají posi-
tivní inotropní účinek.

Podstata vynálezu

Při znalosti stavu techniky nebylo možno předpokládat,
že by sloučeniny podle předloženého vynálezu měly pozitivní
inotropní účinek, zesilující kontrakční sílu srdečního svalu
s neutrálním účinkem na cévy. onemocnění.

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové, 4-chinolyl-dihydropyridinestery obecného vzorce I



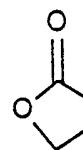
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom, atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

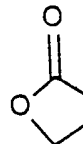
R^3 značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo karboxyskupinou, thienylovou skupinu, pyridylovou

skupinu, nebo thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které jsou substituované atomem halogenu,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce

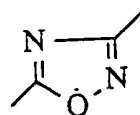


nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$, přičemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-NR^{11}$, nebo zanáčí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem, skupinou vzorce



nebo arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo uvedeným arylidenem, substituovaným atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný fenylovou skupinou, která sama může být substituovaná atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušený skupinou vzorce $-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,

příčemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, fenylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přičemž jak alkylová, tak také cykloalkylová skupina mohou být substituované arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy jednou nebo dvakrát stejně nebo různě substituovaný cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinami vzorce

$-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$,
 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,

příčemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25} jsou stejné nebo různé a mají význam dále uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním

stejně nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním
stejně nebo různé,

R²⁰ a R²¹ jsou stejné nebo různé a značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

R²² a R²³ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasyčený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný až dvakrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, atomem halogenu, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být substituovány až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydro-

xyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo takovýto heterocyklus, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina může být také sama substituovaná atomem halogenu,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný tříčlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem nebo heterocyklyloxykruhem, který může obsahovat až 3 heteroatomy, vybrané ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo skupiny vzorce $-CO$ nebo $-SO_2$,

přičemž uvedený heterocyklus může být sám substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo arylovou nebo arylsulfonylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo uvedený heterocyklus může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaný přímou nebo rozvětvenou

alkylovou, alkoxylovou nebo alkenylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaná skupinou $-NR^{26}R^{27}$,

příčemž

R^{26} a R^{27} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{22} a R^{23} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a veškeré alkylové a alkenylové skupiny mohou být samy substituovány fenylovou nebo fenoxylou skupinou, které samy mohou být také substituované až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, arylovou, aryloxylovou a arylthio skupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^9 a R^{10} společně tvoří za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus nebo takovýto heterocyklus, přerušovaný atomem kyslíku nebo zbytkem vzorce $S(O)_e$, $-CO-$ nebo $-NR^{28}$,

příčemž

e značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{28} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný hydroxyskupinou, atomem ha-

logenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, a který může být substituován přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Uvedené fyziologicky neškodné soli mohou být soli sloučenin podle předloženého vynálezu s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina sírová, nebo s organickými karboxylovými nebo sulfonovými

kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina benzoová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina fenylsulfonová, kyselina toluensulfonová nebo kyselina naftalendisulfonová.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu existují 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 antipodů, tak také racemických forem a směsí diastereomerů. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery pomocí známých způsobů rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

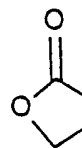
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru,

R^3 značí fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, kyanoskupinou,

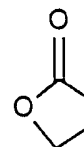
hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo
alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými
atomy, nebo

thienylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, nebo
thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které jsou
substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou sku-
pinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce



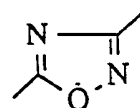
nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou
skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou
skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, nebo tuto
cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou
 $-NR^{11}$,

nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený
nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10
uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek,
substituovaný fenylovou skupinou a který může
být přerušený kyslíkovým atomem, fenyldenovou
skupinou nebo skupinou vzorce



neboý skupinou vzorce $-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,
přičemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu
nebo fenylovou skupinu, substituovanou
atomem halogenu, nitroskupinou, methylovou
skupinou nebo methoxyskupinou,
cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou
skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 5 uhlíkovými atomy, která může být
substituovaná fenylovou skupinou,

přičemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě,
že A značí kyslíkový atom, je vždy substitu-
vaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou
skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexy-
lovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$,
 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,

přičemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25}
jsou stejné nebo různé a mají význam dále
uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním
stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3 nebo 4,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním
stejné nebo různé,

R²⁰ a R²¹ jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

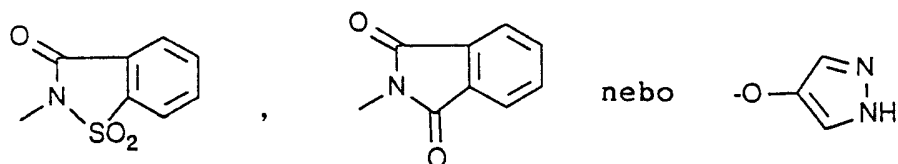
R²² a R²³ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasyčený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, které samy mohou být substituovány atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R²² a R²³ tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperidinový nebo piperazinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný pyridylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, pyrazolylovou skupinou, furylovou skupinou, chromanylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrahydroisochinolidinylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



přičemž tyto heterocykly samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy nebo fenylovou, benzylovou nebo fenylsulfonylovou skupinou, které samy mohou být substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru nebo fenylovou skupinou, nebo značí fenylovou skupinu

nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^9 a R^{10} společně tvoří za zahrnutí dusíkového atomu pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo takovýto heterocyklus, přerušený atomem kyslíku nebo zbytkem vzorce $-NR^{28}$,

příčemž

R^{28} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, nebo značí cyklický, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

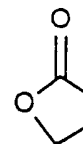
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



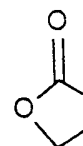
R^6 značí vodíkový atom,

R^3 značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou ethylovou skupinou, methoxylovou skupinou nebo ethoxylovou skupinou,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce



nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenu skupinou $-NR^{11}$,
nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem, fenyldenovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,

příčemž

a značí číslo 0 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-\text{CO}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$,
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{O}-\text{NO}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{20}$,
 $-\text{S}(\text{O})_c-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{24}-\text{COOR}^{25}$ nebo $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,

příčemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25}
jsou stejné nebo různé a mají význam dále uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4 ,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním stejné nebo různé,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

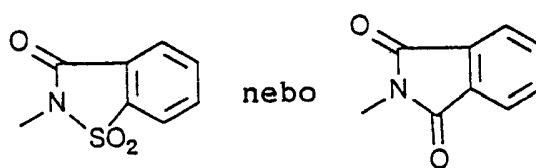
R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasyčený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek,

substituovaný atomem fluoru nebo chloru, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, které samy mohou být substituovány atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo značí fenylovou skupinu, nebo tuto fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem piperidinový nebo piperazinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný benzylovou skupinou,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný pyridylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, pyrazolylovou skupinou, furylovou skupinou, chromanylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, isochinolidinylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



a

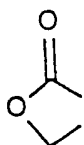
R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek,

substituovaný fenylovou skupinou,
nebo značí fenylovou skupinu nebo pyridylovou
skupinu,

a jejich soli.

Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného
vzorce I

ve kterém



R^1 a R^5 značí methylovou skupinu,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce

R^6 značí vodíkový atom,

R^3 značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou,

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenu skupinou $-NR^{11}$,
nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek,

přerušný kyslíkovým atomem, atomem síry nebo skupinou vzorce $-NR^{11}$,

příčemž

R^{11} značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy substituovaný pyridylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,



příčemž

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} a R^{25} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou, nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou,

b značí číslo 1 nebo 2,

R^{20} značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, které samy mohou být substituovány hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem piperidinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný benzylovou skupinou a

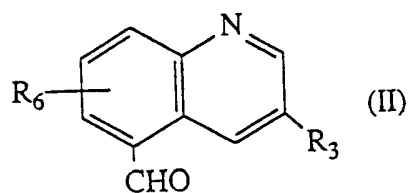
R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

v případě, že R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, ale netvoří spolu laktonový kruh,

[A] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



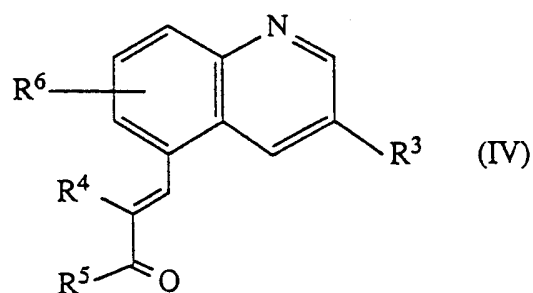
ve kterém mají R^3 a R^6 výše uvedený význam,

nejprve s acylderiváty obecného vzorce III



ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

popřípadě za isolace odpovídajících ylidenových sloučenin obecného vzorce IV



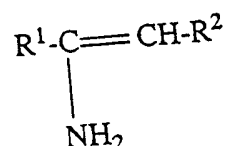
ve kterém mají R^3 , R^4 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

a potom se nechají reagovat buď se sloučeninami obecného vzorce V



ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo se nechají reagovat přímo s aminoderiváty obecného vzorce VI

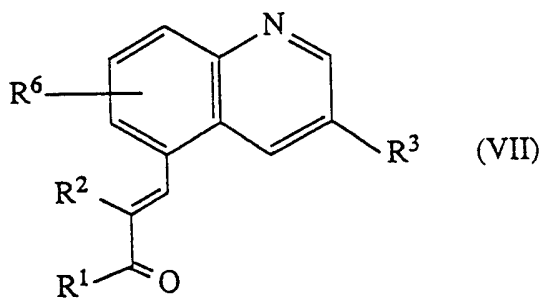


ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertních organických rozpouštědel,

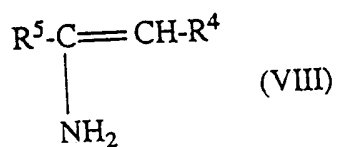
nebo se

[B] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II nejprve se sloučeninami obecného vzorce V, popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce VII



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 a R^6 výše uvedený význam,

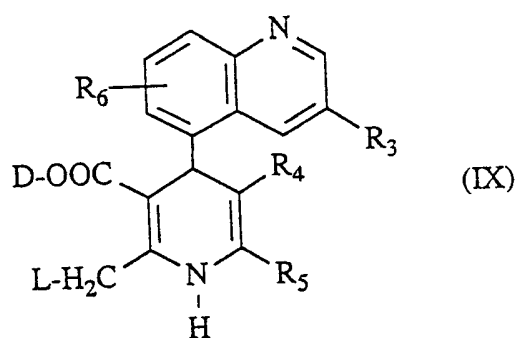
a v příštím stupni se nechají reagovat s výše uvedenými sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo přímo s deriváty enaminokyselin obecného vzorce VIII



ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo v případě, že R^1 a R^2 společně tvoří laktonový kruh,
potom se

[C] pomocí metod, uvedených v odstavci [A] a [C], vyrobí
sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají R^3 , R^4 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

D značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

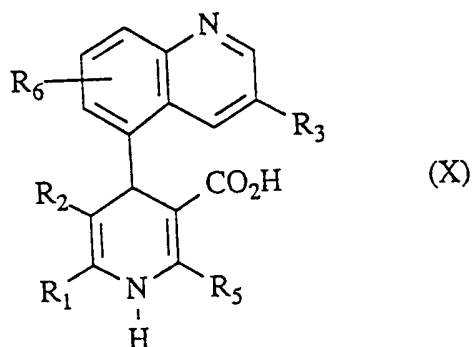
L značí odštěpitelnou skupinu, jako je například atom
chloru nebo acetoxyskupina,

načež následuje kysele nebo basicky katalysované uzavření
kruhu pomocí známých způsobů,

nebo se

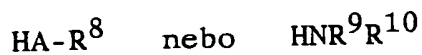
[D] v případě, že R^4 značí zbytek vzorce $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$
(A = kyslíkový atom) nebo $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

popřípadě přes reaktivní kyselinový derivát s alkoholy nebo
aminy obecného vzorce XI nebo XII



(XI)

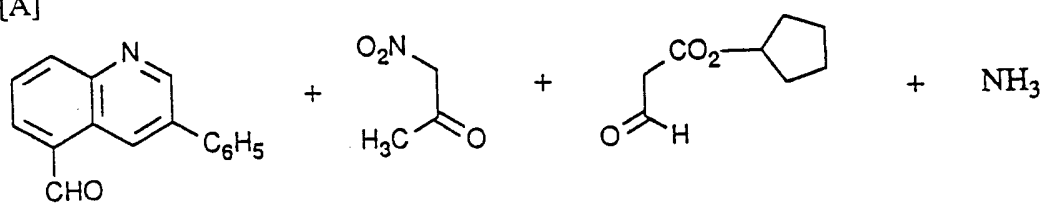
(XII)

ve kterém mají A, R^8 , R^9 a R^{10} výše uvedený význam,

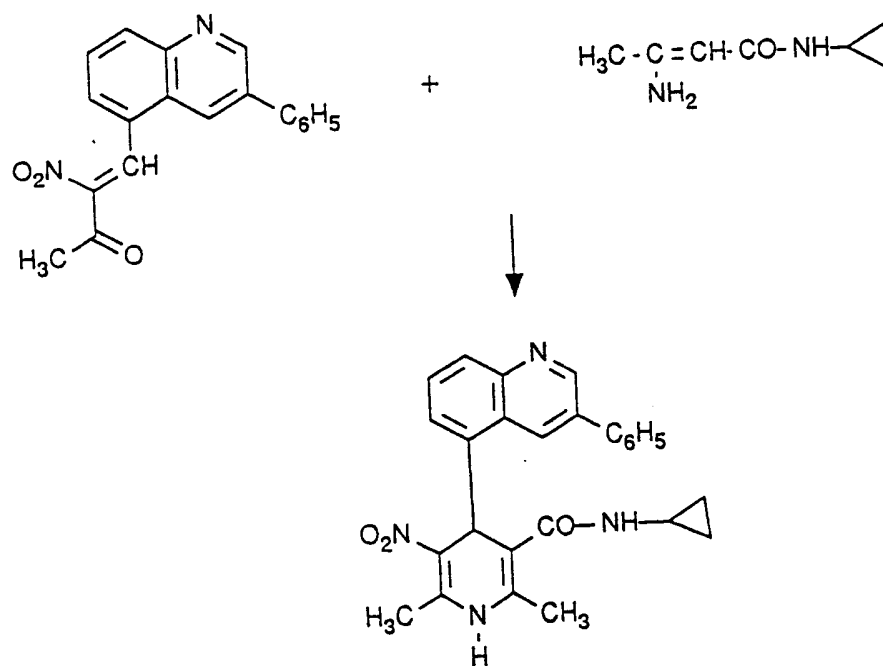
přičemž při vsázce chirálních karboxylových kyselin se získají chirální estery nebo amidy.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schema :

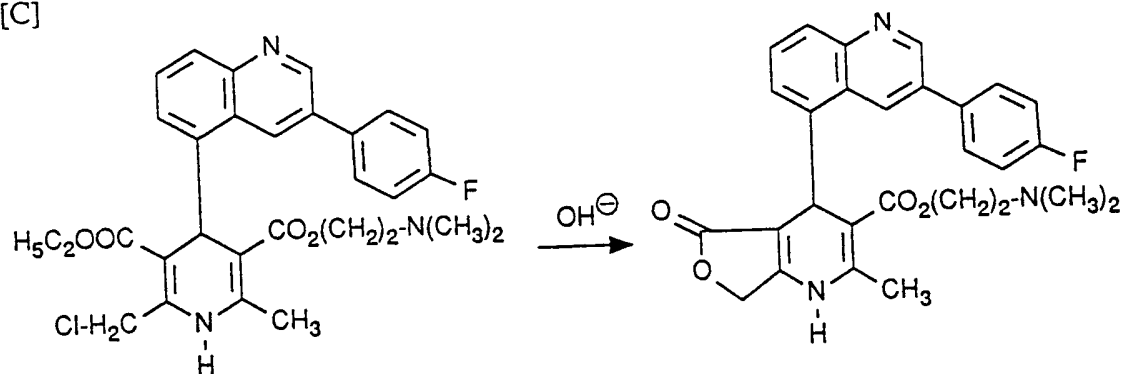
[A]



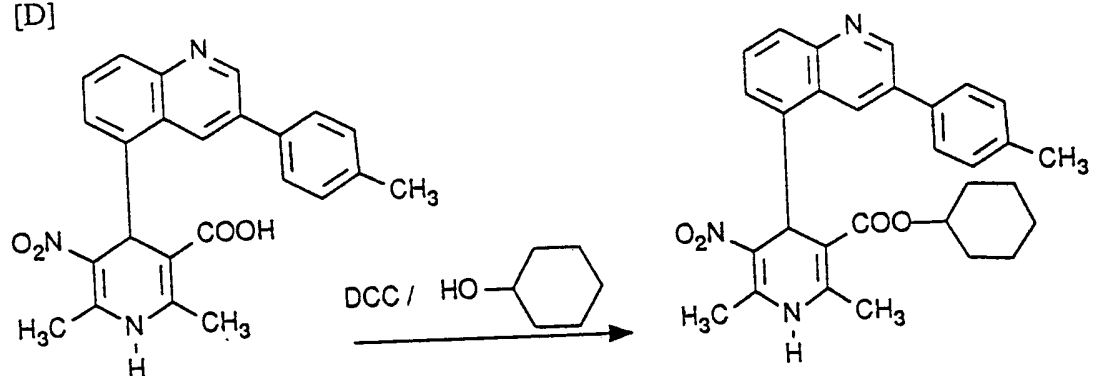
[B]



[C]



[D]



Jako rozpouštědla jsou pro postupy (A) , (B) a (C) vhodná všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, n-propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, glykolmonomethylether nebo glykoldimethylether, a dále ledová kyselina octová, pyridin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, triamid kyseliny hexamethylfosforečné nebo toluen.

Jako rozpouštědla pro způsob [D] jsou vhodná výše uvedená rozpouštědla s výjimkou alkoholů

Reakční teploty se při způsobech (A), (B), (C) a (D) mohou pohybovat v širokém rozmezí. Všeobecně se pracuje v rozmezí 10 až 200 °C , výhodně 20 až 150 °C .

Uvedené postupy se mohou provádět za normálního tlaku, je však možno pracovat za tlaku zvýšeného nebo sníženého, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa . Výhodně se pracuje za normálního tlaku.

Při provádění způsobu podle předloženého vynálezu je poměr látek, zúčastňujících se reakce, libovolný. Všeobecně se však pracuje s molárními množstvími reaktantů.

Pro aktivaci karboxylové kyseliny jsou vhodná obvyklá činidla, jako jsou anorganické halogenidy, například thionylchlorid, chlorid fosforitý nebo chlorid fosforečný, nebo také karbonyldiimidazol a karbodiimidy, jako je cyklohexylkarbodiimid nebo 1-cyklohexyl-3-[2-(N-methylmorfolino)ethyl]-karbodiimid-p-toluensulfonát nebo N-hydroxyftaliimid a N-hydroxy-benztriazol.

Enantiomerně čisté formy se například získají tak, že se směs diastereomerů sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^4 značí optický esterový zbytek, pomocí běžných metod rozdělí, potom se vyrobí enantiomerně čisté karboxylové kyseliny a potom se popřípadě převedou esterifikací s odpovídajícími alkoholy na odpovídající enantiomerně čisté estery kyseliny dihydropyridinkarboxylové.

Jako chirální esterové zbytky jsou vhodné všechny estery enantiomerně čistých alkoholů, jako je například 2-butanol, 1-fenylethanol, kyselina mléčná, estery kyseliny mléčné, kyselina mandlová, estery kyseliny mandlové, 2-aminoalkoholy, deriváty cukrů a mnoho jiných enantiomerně čistých alkoholů.

Dělení diastereomerů se provádí všeobecně buď frakcionovanou krystalisací, sloupcovou chromatografií nebo dělením podle Craiga. Který ze způsobů je optimální, se musí rozlišit případ od případu, přičemž mnohdy je účelné využít kombinací jednotlivých způsobů. Obzvláště výhodné je dělení krystalisací nebo dělení podle Craiga, popřípadě kombinace obou postupů.

Esterifikace enantiomerně čistých dihydropyridinů se provádí výhodně v etherech, jako je například diethylether nebo tetrahydrofuran, dimethylformamidu, methylenchloridu, chloroformu, acetonitrilu nebo toluenu.

Aldehydy obecného vzorce II jsou z části známe, nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit (viz například US č. 5 100 900).

Také acylové deriváty obecného vzorce III, ylidenové

sloučeniny obecného vzorce IV a VII a enaminové deriváty obecného vzorce VI a VIII jsou známe nebo se mohou pomocí obvyklých metod vyrobit.

Předcházející způsoby výroby jsou uváděny pouze pro ozřejmění, výroba sloučeniny vzorce I není omezena pouze na tyto postupy. Stejným způsobem je použitelná každá modifikace těchto postupů pro výrobu sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují nepředpokladatelné cenné spektrum farmakologických účinků. Ovlivňují kontrakční sílu srdce a tonus hladkého svalstva. Obzvláště působí pozitivně inotropně.

Uvedené sloučeniny se tedy mohou použít v léčivech pro ovlivnění patologicky změněného krevního tlaku, jako koronární terapeutika a pro ošetření srdeční insuficience. Kromě toho se mohou použít k ošetření poruch srdečního rytmu, pro snížení hladiny cukru v krvi, pro odstranění otoků sliznic a pro ovlivnění hospodaření se solemi a kapalinami.

Účinky na srdce a cévy byly zjišťovány na izolovaných perfundovaných srdcích morčat. K tomu se použijí srdce morčat o hmotnosti 250 až 350 g. Zvířata se usmrtí ranou do hlavy, otevře se thorax a do vypreparované aorty se zavede kovová kanyla. Srdce s plícemi se oddělí z thoraxu a přes aortovou kanylu se při probíhající perfusi napojí na perfusní aparaturu. Plíce se oddělí na plicních stopkách. Jako perfusní medium slouží Krebs-Henseleitův roztok (1) (118,5 mmol/l chlorid sodný, 4,75 mmol/l chlorid draselný, 1,19 mmol/l dihydrogenfosforečnan draselný, 1,19 mmol/l síran hořečnatý, 25 mmol/l hydrogenuhličitan sodný, 0,013

mmol/l Na_2EDTA), jehož obsah chloridu vápenatého činí 1,2 mmol/l. Jako substrát poskytující energii se přidává 10 mmol/l glukosy. Před perfusí se roztok filtrací zbaví částic. Tento roztok se sytí karbogenem (95 % O_2 , 5 % CO_2) pro zachování hodnoty pH 7,4. Srdce se perfundují konstantním tokem (10 ml/min) při teplotě 32 °C pomocí rotační válečkové pumpy.

Pro měření srdeční funkce se latexový balón, naplněný kapalinou, který je přes sloupec kapaliny spojený s tlakovým snímačem, zavede přes levou předsíň do levé komory a registrují se isovolumetrické kontrakce na rychlozapisovači. Perfusní tlak se registruje pomocí tlakového snímače, který je před srdcem ve spojení s perfusním systémem. Za těchto podmínek ukazuje pokles perfusního tlaku koronární dilataci, přírůstek, popřípadě úbytek levé ventrikulární kontrakční amplitudy a pokles, popřípadě vzestup kontraktility srdce. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se aplikují do perfusního systému ve vhodných zředěních krátce před izolováním srdci.

Nové účinné látky se mohou pomocí známých způsobů převést na běžné přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky, za použití inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpouštědel. Při tom má být terapeuticky účinná látka přítomna vždy v koncentraci v rozmezí asi 0,5 až 90 % hmotnostních celkové směsi, tedy v množství, které je postačující k dosažení požadovaného účinku.

Přípravky se mohou například vyrobit smísením účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních a/nebo dispergačních činidel, přičemž

například při použití vody jako zředovacího činidla se mohou použít také organická rozpouštědla jako pomocní rozpouštědla.

Aplikace se provádí běžnými způsoby, výhodně orálně nebo parenterálně, obzvláště však perlinguálně nebo intravenosně.

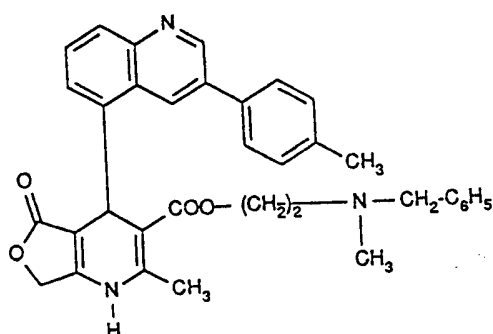
Všeobecně se ukázalo jako výhodné podávat pro dosažení odpovídajících výsledků uvedené látky při intravenosní aplikaci v množství asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodně asi 0,01 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti a při orální aplikaci činí dávkování asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak může být v jednotlivých případech postačující, když se bude vycházet z menších množství, než jsou výše uvedené minimální dávky, zatímco v jiných případech se budou muset uvedené horní hranice překročit. V případě aplikace většího množství je možno doporučit tuto dávku rozdělit na větší počet jednotlivých dávek během dne.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

2-(N-benzyl-N-methylamino)ethylester kyseliny 2-methyl-4-[3-(4-methylfenyl)-chinolin-5-yl]-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydro-furo[3,4-b]pyridin-3-karboxylové

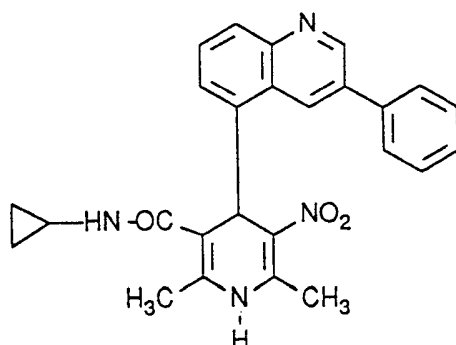


2,3 g (5,5 mmol) ethylesteru kyseliny 2-[3-(4-methylfenyl)-chinolin-5-yliden]-4-acetoxy-3-oxo-máselné se ve 30 ml isopropylalkoholu smísí s 1,24 g (5 mmol) 2-(N-benzyl-4-methylamino)ethylesteru kyseliny 3-aminokrotonové a reakční směs se zahřívá po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se ochladí, zahustí se a hrubě se přečistí pomocí mžikové chromatografie, přičemž se získá 2,3 g předčištěné olejovité kapaliny. Tato kapalina se zahřívá ve směsi 1 g hydroxidu draselného a 40 ml isopropylalkoholu po dobu 30 minut pod zpětným chladičem. Potom se ochladí, zneutralisuje se pomocí 1 N kyseliny chlorovodíkové, zahustí se a získaný zbytek se vyjme do směsi ethylesteru kyseliny octové a vody. Fáze se oddělí, ethylacetátová fáze se promyje vodou, vysuší se a zahustí. Získaný surový produkt se čistí na sloupci silikagelu za použití směsi toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Čisté frakce se spojí a

produkt se krystalisuje z methyllalkoholu. Získá se takto 550 mg bezbarvých krystalů o teplotě tání 173 - 175 °C .

P ř í k l a d 2

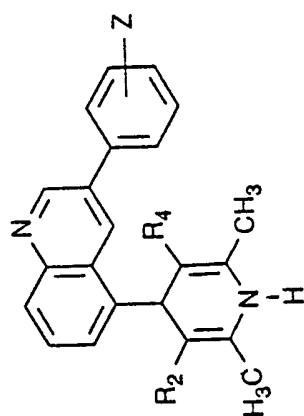
Cyklopropylamid kyseliny 2,6-dimethyl-3-nitro-4-(3-fenylchinolin-5-yl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové



2,33 g (10 mmol) 3-fenylchinolin-5-karbaldehydu se ve 40 ml ethylalkoholu smísí s 1,4 g (10 mmol) cyklopropylamid kyseliny 3-aminokrotonové, 1,8 g (17,5 mmol) nitroacetonu a 0,6 ml (10 mmol) kyseliny octové a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem. Potom se ochladí, zahustí se a získaný zbytek se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové. Získaný roztok se promyje vodou, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, načež se vysuší a zahustí. Získaný zbytek se čistí na sloupci silikagelu za použití směsí ethylesteru kyseliny octové a acetonu. Čisté frakce se spojí, zahustí se a krystalisují se z ethylalkoholu. Získá se takto 420 mg žlutých krystalů o teplotě tání 179 - 182 °C .

Analogicky, jako je popsáno v předcházejících příkladech, se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulkách 1 a 2.

T a b u l k a 1

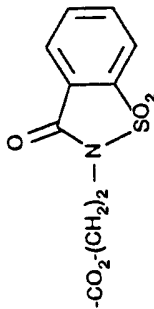


Př.	R ₂	R ₄	Z	t. t. (°C)	Enantiomer
3	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₅ -NH ₂	H	138	
4	-CN	-CO-CH ₃	H	244-249	
5	-CN	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	217 (rozkl.)	
6	-CN		H	118	
7	-CN		H	168	
8	-CN	-CO-HN-	H	202	

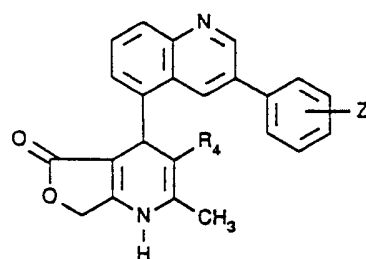
T a b u l k a 1 (pokračování)

Př.	R ²	R ⁴	Z	t.t. (°C)	Enantiomer
9	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p-F	186	
10	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{N} \end{array}$ 	o-Cl	199	
11	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{J}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	pěna	
12	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N}^+\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{J}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	pěna	
13	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	o-F	157	
14	-CN	$\begin{array}{c} \text{-CO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \\ \\ \text{N} \end{array}$ 	H	159	

T a b u l k a 1 (pokračování)

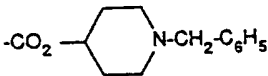
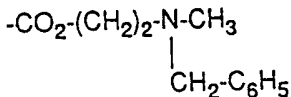
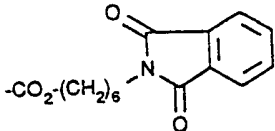
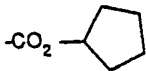
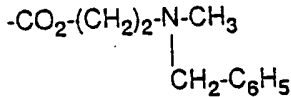
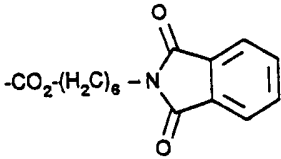
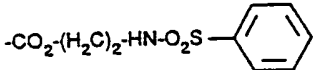
Př.	R ²	R ⁴	Z	t. t. °C)	Enantiomer
15	-CN	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	pěna	(+)
16	-CN	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	pěna	
17	-CN	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	195	
18	-NO ₂	-CO-CH ₃	H	284	
19	-NO ₂	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	220	
20	CN		H	167-168	

T a b u l k a 2



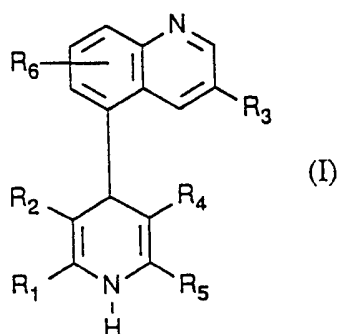
Př.	R ⁴	Z	t. t. (°C) Enantiomer
21	-CONH-CH ₃	H	
22	-CO-NH-C ₂ H ₅	H	190
23	-CO-HN- 	H	202-204
24	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N- 	H	210-212
25	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	239-240
26	-CO ₂ -  -N-CH ₂ -C ₆ H ₅	p-CH ₃	160
27	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -N-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	H	176
28	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ - 	H	172
29	-CO ₂ -H ₂ C- 	H	262

T a b u l k a 2 (pokračování)

Př.	R ⁴	Z	t.t. (°C) Enantiomer
30		H	223-230
31		m-OCH ₃	169-172
32		H	235 (rozkł.)
33		p-F	>280
34		p-F	169-170
35		m-OCH ₃	pěna
36	-COO-(CH ₂) ₂ -NH-COO-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	142-144
37		H	214-216

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Estery 4-chinolyl-dihydropyridinu obecného vzorce I



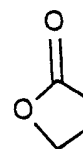
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

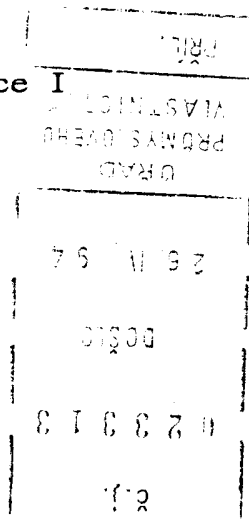
nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom, atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^3 značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluor-

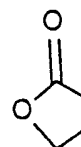


methoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo karboxyskupinou, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, nebo thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které jsou substituované atomem halogenu,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce

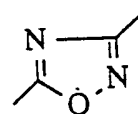


nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-NR^{11}$, nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem, skupinou vzorce



nebo arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo uvedeným arylidenem, substituovaným atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, nebo uvedený uhlo-

vodíkový zbytek, substituovaný fenylovou skupinou, která sama může být substituovaná atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,
nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušenný skupinou vzorce $-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,
příčemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, fenylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přičemž jak alkylová, tak také cykloalkylová skupina mohou být substituované arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy jednou nebo dvakrát stejně nebo různě substituovaný cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinami vzorce

$-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$,
 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,
příčemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25}
jsou stejné nebo různé a mají význam dále
uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním
stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním
stejné nebo různé,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí arylovou
skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylo-
vou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, sub-
stituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem
halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydro-
xyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou
nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo al-
koxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíko-
vými atomy,

R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasy-
cený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 8
uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek
substituovaný až dvakrát stejně nebo různě hy-
droxyskupinou, atomem halogenu, cykloalkylovou
skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo ary-
lovou skupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6
až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být
substituovány až dvakrát stejně nebo různě ato-
mem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou,
karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvět-
venou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbony-
lovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,
nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíko-

vými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo takovýto heterocyklus, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina může být také sama substituovaná atomem halogenu,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný tříčlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem nebo heterocyklyloxykruhem, který může obsahovat až 3 heteroatomy, vybrané ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo skupiny vzorce $-CO$ nebo $-SO_2$,

přičemž uvedený heterocyklus může být sám substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo arylovou nebo arylsulfonylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxy-

karbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo uvedený heterocyklus může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkenylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaná skupinou $-NR^{26}R^{27}$,

příčemž

R^{26} a R^{27} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{22} a R^{23} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a veškeré alkylové a alkenylové skupiny mohou být samy substituovány fenylovou nebo fenoxylvou skupinou, které samy mohou být také substituované až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, arylovou, aryloxylovou a arylthio skupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxy-

lovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^9 a R^{10} společně tvoří za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo takovýto heterocyklus; přerušený atomem kyslíku nebo zbytkem vzorce $S(O)_e$, $-CO-$ nebo $-NR^{28}$,

příčemž

e značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{28} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, přímý nebo rozvětve-

ný uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, a který může být substituován přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I ,

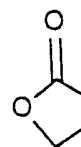
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru,

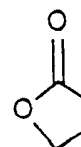
R^3 značí fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo

thienylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, nebo thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které jsou substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce



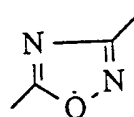
nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, nebo tuto

cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-NR^{11}$,
nebo zanáčí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený
nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10
uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek,
substituovaný fenylovou skupinou a který může
být přerušený kyslíkovým atomem, fenylidenovou
skupinou nebo skupinou vzorce



nebo skupinou vzorce $-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,
příčemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu
nebo fenylovou skupinu, substituovanou
atomem halogenu, nitroskupinou, methylovou
skupinou nebo methoxyskupinou,
cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou
skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 5 uhlíkovými atomy, která může být
substituovaná fenylovou skupinou,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě,
že A značí kyslíkový atom, je vždy substitu-
ovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou
skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexy-
lovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$,
 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,

$-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,
přičemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25}
jsou stejné nebo různé a mají význam dále
uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním
stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4 ,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním
stejné nebo různé,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou
skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou
až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru;
chloru nebo bromu, nitroskupinou, hydroxyskupi-
nou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo
rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxy-
karbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými
atomy,

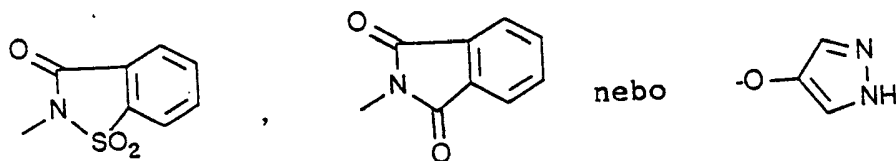
R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasy-
cený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 6
uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek
substituovaný až dvakrát stejně nebo různě ato-
mem fluoru nebo chloru, cyklopropylovou skupi-
nou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou
skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupi-
nou, které samy mohou být substituovány atomem
fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, amino-
skupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou
nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxy-
lovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy

až 4 uhlíkovými atomy,
nebo značí fenylovou skupinu, nebo tuto fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperidinový nebo piperazinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný pyridylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, pyrazolylovou skupinou, furylovou skupinou, chromanylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, tetrahydroisochinolidinylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



příčemž tyto heterocykly samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy nebo fenylovou, benzylovou

nebo fenylsulfonylovou skupinou, které samy mohou být substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 3 uhlíkovými atomy,

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru nebo fenyllovou skupinou, nebo značí fenyllovou skupinu nebo fenyllovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^9 a R^{10} společně tvoří za zahrnutí dusíkového atomu pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo takovýto heterocyklus, přerušovaný atomem kyslíku nebo zbytkem vzorce $-NR^{28}$,

příčemž

R^{28} značí vodíkový atom, fenyllovou skupinu, nebo značí cyklický, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I

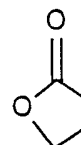
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



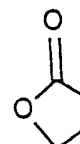
R^6 značí vodíkový atom,

R^3 značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou ethylovou skupinou, methoxylovou skupinou nebo ethoxylovou skupinou,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce



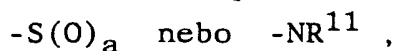
nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-NR^{11}$,
nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8

uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem, fenyldenovou skupinou nebo skupinou vzorce

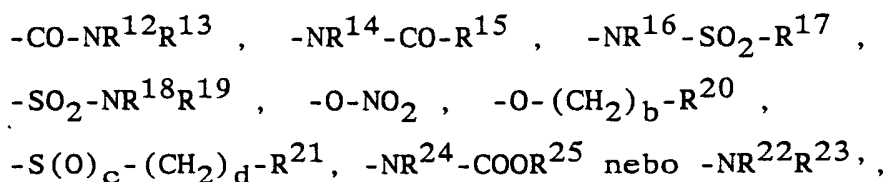


příčemž

a značí číslo 0 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo skupinou vzorce



příčemž

$R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{24}$ a R^{25} jsou stejné nebo různé a mají význam dále uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4 ,

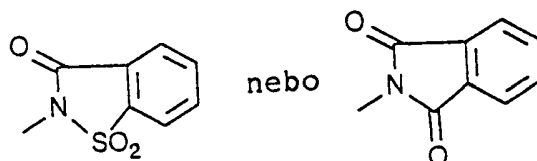
c má význam dále uvedený pro a a je s ním stejné nebo různé,

R²⁰ a R²¹ jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

R²² a R²³ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasyčený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, které samy mohou být substituovány atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,
nebo značí fenylovou skupinu, nebo tuto fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,
nebo

R²² a R²³ tvoří společně s dusíkovým atomem piperidinový nebo piperazinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný benzylovou skupinou,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný pyridylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, pyrazolylovou skupinou, furylovou skupinou, chromanylovou skupinou, piperazinylovou skupinou, piperidinylovou skupinou, isochinolidinylovou skupinou nebo zbytkem vzorce



a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný fenylovou skupinou, nebo značí fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu,

a jejich soli.

4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I

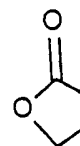
ve kterém

R^1 a R^5 značí methylovou skupinu,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom,

R^3 značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou,

R^4 značí skupinu vzorce $-CO-A-R^8$ nebo $-CO-NR^9R^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

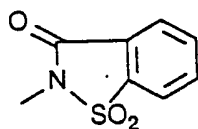
R^8 značí cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu, nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-NR^{11}$,
nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem, atomem síry nebo skupinou vzorce $-NR^{11}$,

příčemž

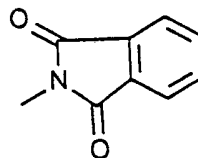
R^{11} značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy substituovaný pyridylovou skupinou, cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo skupinou vzorce

$-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,



nebo



příčemž

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁴ a R²⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou, nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná fenylovou skupinou,

b značí číslo 1 nebo 2 ,

R²⁰ značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

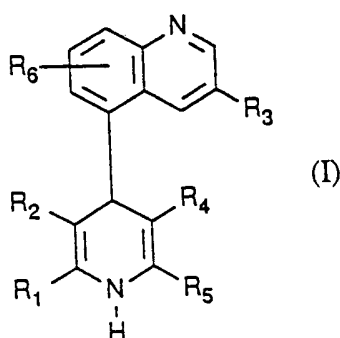
R²² a R²³ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom , fenylovou skupinu nebo přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, které samy mohou být substituovány hydroxyskupinou, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo

R²² a R²³ tvoří společně s dusíkovým atomem piperidinový kruh, nebo takovýto kruh, substituovaný benzylovou skupinou a

R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom, cyklopropylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

5. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I ,



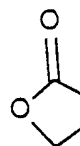
ve kterém

R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^2 značí nitroskupinu nebo kyanoskupinu

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně laktamový kruh vzorce



R^6 značí vodíkový atom, atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

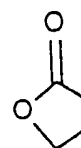
R^3 značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxy-

karbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo karboxyskupinou, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, nebo thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které jsou substituované atomem halogenu,

R^4 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně laktonový kruh vzorce

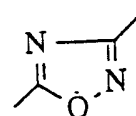


nebo

R^4 značí skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$ nebo $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
příčemž

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom,

R^8 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo tuto cykloalkylovou skupinu, přerušenou skupinou $-\text{NR}^{11}$, nebo značí přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem, skupinou vzorce



nebo arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo uvedeným arylidenem, substituovaným atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, nebo uvedený uhlo-

vodíkový zbytek, substituovaný fenylovou skupinou, která sama může být substituovaná atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,
nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušenný skupinou vzorce $-S(O)_a$ nebo $-NR^{11}$,
příčemž

a značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{11} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, fenylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přičemž jak alkylová, tak také cykloalkylová skupina mohou být substituované arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

příčemž uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, je vždy jednou nebo dvakrát stejně nebo různě substituovaný cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinami vzorce

$-CO-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-CO-R^{15}$, $-NR^{16}-SO_2-R^{17}$,
 $-SO_2-NR^{18}R^{19}$, $-O-NO_2$, $-O-(CH_2)_b-R^{20}$,
 $-S(O)_c-(CH_2)_d-R^{21}$, $-NR^{24}-COOR^{25}$ nebo $-NR^{22}R^{23}$,
příčemž

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{24} a R^{25}

jsou stejné nebo různé a mají význam dále uvedený u substituentu R^{11} a jsou s ním stejné nebo různé,

b značí číslo 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

d značí číslo 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 ,

c má význam dále uvedený pro a a je s ním stejné nebo různé,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímý, rozvětvený, nasycený, nenasycený nebo cyklický uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný až dvakrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, atomem halogenu, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být substituovány až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíko-

vými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{22} a R^{23} tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo takovýto heterocyklus, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná fenylovou skupinou, přičemž tato fenylová skupina může být také sama substituovaná atomem halogenu,

nebo je uvedený uhlovodíkový zbytek v případě, že A značí kyslíkový atom, substituovaný tříčlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem nebo heterocyklyloxykruhem, který může obsahovat až 3 heteroatomy, vybrané ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo skupiny vzorce $-CO$ nebo $-SO_2$,

přičemž uvedený heterocyklus může být sám substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo arylovou nebo arylsulfonylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxy-

karbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo uvedený heterocyklus může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkenylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být až dvakrát stejně nebo různě substituovaná skupinou -NR²⁶R²⁷ ,

příčemž

R²⁶ a R²⁷ mají význam uvedený výše pro substituenty R²² a R²³ a jsou s nimi stejné nebo různé,

a veškeré alkylové a alkenylové skupiny mohou být samy substituovány fenylovou nebo fenoxylvou skupinou, které samy mohou být také substituované až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, arylovou, aryloxylovou a arylthio skupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxy-

lovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být samy substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^9 a R^{10} společně tvoří za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo takovýto heterocyklus, přerušený atomem kyslíku nebo zbytkem vzorce $S(O)_e$, $-CO-$ nebo $-NR^{28}$,

příčemž

e značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{28} značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, přímý nebo rozvětve-

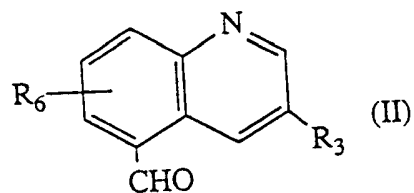
ný uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, které samy mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, a který může být substituován přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným nasyceným nebo nenasyce- ným heterocyklem s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

a jejich solí ,

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

v případě, že R^1 a R^2 netvoří laktonový kruh,

[A] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



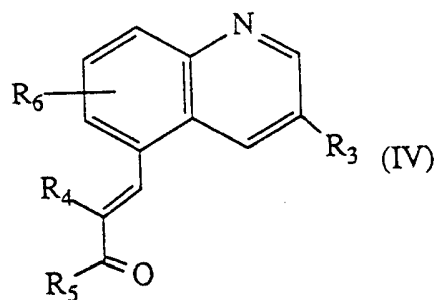
ve kterém mají R^3 a R^6 výše uvedený význam,

nejprve s acylderiváty obecného vzorce III



ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

popřípadě za isolace odpovídajících ylidenových sloučenin obecného vzorce IV



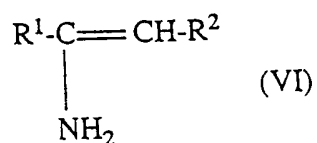
ve kterém mají R^3 , R^4 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

a potom se nechají reagovat buď se sloučeninami obecného vzorce V



ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo se nechají reagovat přímo s aminoderiváty obecného vzorce VI

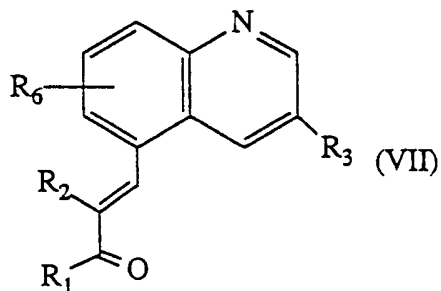


ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertních organických rozpouštědel,

nebo se

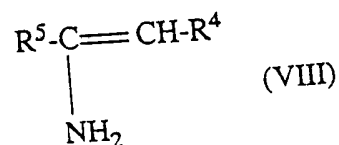
[B] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II nejprve se sloučeninami obecného vzorce V, popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce VII



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 a R^6 výše uvedený význam,

a v příštím stupni se nechají reagovat s výše uvedenými sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo

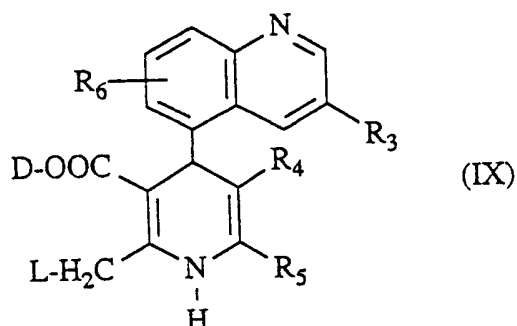
přímo s deriváty enaminokyselin obecného vzorce VIII



ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo v případě, že R^1 a R^2 společně tvoří laktonový kruh,
potom se

[C] pomocí metod, uvedených v odstavci [A] a [C], vyrobí
sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají R^3 , R^4 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

D značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

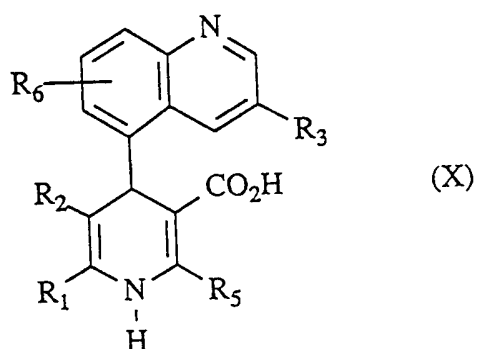
L značí odštěpitelnou skupinu, jako je například atom
chloru nebo acetoxyskupina,

načež následuje kysele nebo basicky katalysované uzavření
kruhu pomocí známých způsobů,

nebo se

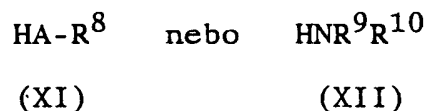
[D] v případě, že R^4 značí zbytek vzorce $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^8$
(A = kyslíkový atom) nebo $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,

popřípadě přes reaktivní kyselinový derivát s alkoholy nebo
aminy obecného vzorce XI nebo XII



ve kterém mají A, R^8 , R^9 a R^{10} výše uvedený význam,

příčemž při vsázce chirálních karboxylových kyselin se získají chirální estery nebo amidy.

6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití při ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.

7. Léčivo, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 .

8. Způsob výroby léčiv,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 převedou popřípadě za použití běžných pomocných a nosných látek na vhodnou aplikační formu.

9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 v léčivech s pozitivním ionotropním účinkem.