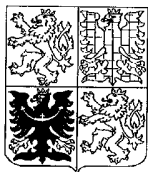


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.04.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 18.04.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/19817264

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.01.2001
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: PCT/EP99/02344

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/54326

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3871

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/04

C 07 D 401/14

A 61 K 31/495

A 61 P 31/12

/(C 07 D 401/04, C 07 D 239:00, C 07 D 213:78)

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Stoltefuss Jürgen, Haan, DE;
Goldmann Siegfried, Wuppertal, DE;
Krämer Thomas, Wuppertal, DE;
Schlemmer Karl-Heinz, Wuppertal, DE;
Niewöhner Ulrich, Wermelskirchen, DE;
Paessens Arnold, Haan, DE;
Graef Erwin, Velbert, DE;
Lottmann Stefan, Wuppertal, DE;
Deres Kark, Bad Bodendorf, DE;
Weber Olaf, Wülfrath, DE;
Stölting Jörn, Köln, DE;

(74) Zástupce:

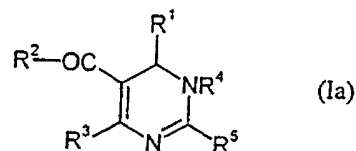
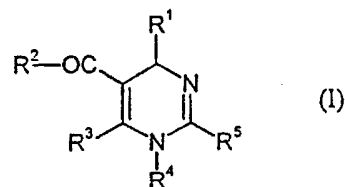
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Dihydropyrimidiny, způsob jejich výroby, léčiva
tyto látky obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Dihydropyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě Ia, ve kterých mají substituenty specifické významy, způsob jejich výroby, meziprodukty pro jejich výrobu, a jejich použití pro výrobu léčiv, obzvláště pro ošetření a profylaxi virových onemocnění, obzvláště hepatitidy B.



23.10.00

JUDr. Miroslav VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Hájkova 2

PV 2000-3871
Č.J. 74497

Dihydropyrimidiny, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

Oblast techniky

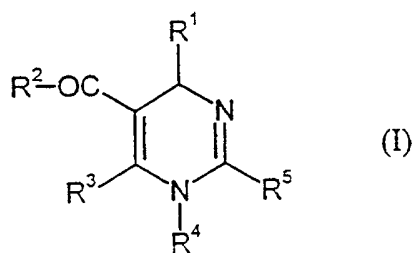
Vynález se týká nových dihydropyrimidinových sloučenin, způsobu jejich výroby a jejich použití jako léčiv, obzvláště pro ošetření a profylaxi hepatitidy B .

Dosavadní stav techniky

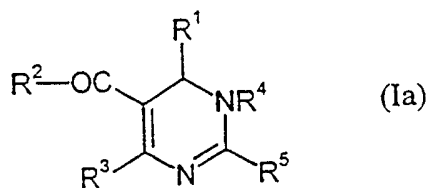
Z publikace EP 103 796 A2 jsou známé dihydropyrimidiny s účinkem ovlivňujícím krevní oběh.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou dihydropyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I

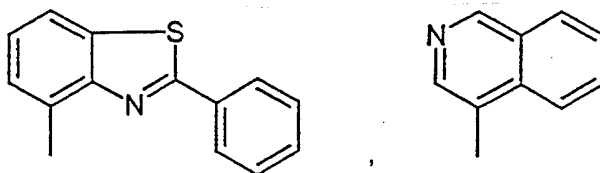


popřípadě jejich isomerní forma obecného vzorce Ia

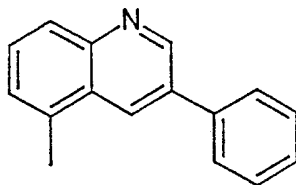


ve kterých

R^1 značí fenylový, furylový, thienylový, triazolylový, pyridylový nebo cykloalkylový zbytek se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytky vzorců



nebo



přičemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo vícekrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethoxyskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxylo a alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo atomy

halogenu,

a/nebo uvedené kruhové systémy jsou popřípadě substituované skupinami vzorců $-S-R^6$, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-CF_3$ a $-A-CH_2R^{11}$, přičemž

R^6 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomy halogenu,

R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, hydroxysubstituovanou fenylovou skupinu, hydroxyskupinu, acylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, fenylovou skupinou nebo hydroxysubstituovanou fenylovou skupinou,

A značí zbytek O, S, SO nebo SO_2 a

R^{11} značí fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou až několikrát, stejně nebo různě substituovaná substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

R^2 značí zbytek vzorce $-XR^{12}$ nebo $-NR^{13}R^{14}$, přičemž

X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

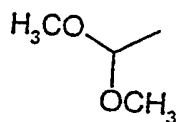
R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou

alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxylo nebo přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový zbytek s 1 až 8 uhlíkovými atomy, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva stejné nebo různé heteročleny řetězce ze skupiny zahrnující O, CO, NH, -NH-alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, -N-(alkyl)₂ se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy, S nebo SO₂ a který je popřípadě substituovaný atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo aralkylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí heteroarylovou skupinu nebo skupinu vzorce -NR¹⁵R¹⁶, přičemž

R¹⁵ a R¹⁶ jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

R¹³ a R¹⁴ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

R³ značí vodíkový atom, aminoskupinu, zbytek vzorce



formylovou skupinu, kyanoskupinu,

trifluormethylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, nebo značí přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený

nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, který je popřípadě jednou nebo několikrát, stejně nebo různě substituovaný aryloxyskupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, azidoskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem, alkylthioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná azidoskupinou nebo aminoskupinou,

a/nebo je substituovaný triazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, a/nebo může být substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo arylovou nebo aralkylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo je alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými

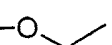
atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců
 NH-CO-CH_3 nebo NH-CO-CF_3 , nebo

R^{17} a R^{18} tvoří společně s dusíkovým atomem morfoli-
 nový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový
 kruh,

nebo

R^3 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substi-
 tuovaná methoxyskupinou,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce —O— ,

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-
 kovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými
 atomy, benzoylovou skupinu nebo acylovou skupinu se
 2 až 6 uhlíkovými atomy a

R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až třikrát substi-
 tuovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxysku-
 pinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou,
 alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylovou
 skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylthioskupi-
 nou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, karbalkoxyskupinou,
 acyloxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminosku-
 pinou, nitroskupinou nebo alkylaminoskupinou nebo
 dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 6 uhlíkovými atomy
 v každém alkylu,

a jejich soli.

Cykloalkylová skupina se 3 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu. Výhodně je možno uvést cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu.

Arylová skupina značí všeobecně aromatický zbytek se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž jako výhodné aromatické zbytky je možno uvést fenylovou a naftylovou skupinu.

Acylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený acylový zbytek s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž výhodný je přímý nebo rozvětvený acylový zbytek s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Obzvláště výhodné acylové zbytky jsou acetylová a propionyllová skupina.

Alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž jako příklady je možno uvést metylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou a n-hexylovou skupinu. Výhodné jsou přímé nebo rozvětvené alkylové zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Alkenylová skupina se 2 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkenylový zbytek se 2 až 5 uhlíkovými atomy, přičemž výhodné jsou přímé nebo rozvětvené alkenylové zbytky se 3 až 5 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést ethenylovou, propenylovou, butenylovou, n-pentenylovou a n-hexenylovou skupinu.

Alkoxy skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkoxylový zbytek s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž výhodný je přímý nebo rozvětvený alkoxylový zbytek s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu a propoxyskupinu.

Alkylthioskupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkylthiozbytek s 1 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž výhodný je alkylthiozbytek s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Jako příklady je možno uvést methylthioskupinu, ethylthioskupinu a propylthioskupinu.

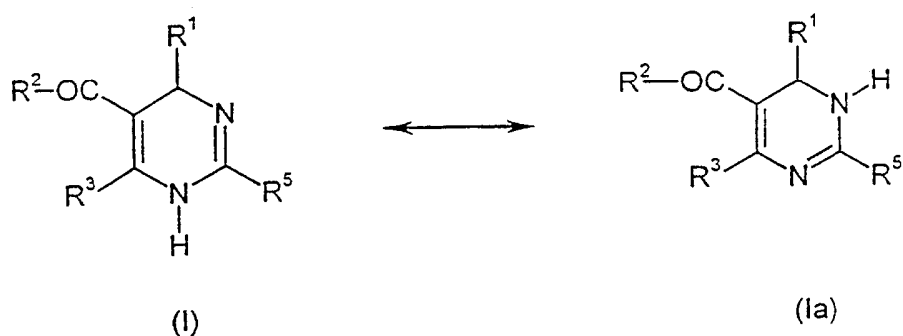
Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkoxykarbonylový zbytek s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, výhodně přímý nebo rozvětvený alkoxykarbonylový zbytek s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly. Jako příklady je možno uvést methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou a propoxykarbonylovou skupinu.

Přímá, rozvětvená nebo cyklická, nasycená nebo nenasycená uhlovodíková skupina zahrnuje například výše popsané alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkenylové skupiny se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat ve stereoisomerních formách, které se chovají jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) nebo ne jako obraz

a zrcadlový obraz (diastereomery). Vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich směsí. Racemátové formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně čisté součásti.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují isomery obecných vzorců I a Ia, jakož i jejich směsí. V případě, že R^4 je vodíkový atom, vyskytují se isomery obecného vzorce I a Ia v tautomerní rovnováze :



Látky podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také jako soli. V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli.

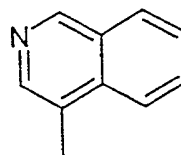
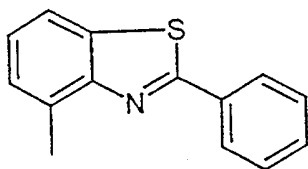
Fyziologicky neškodné soli mohou být soli sloučenin podle předloženého vynálezu s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina sírová, nebo soli s organickými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

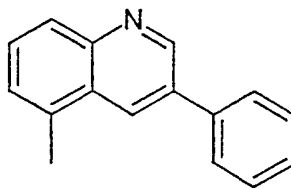
Fyziologicky neškodné soli mohou být rovněž kovové nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu. Obzvláště výhodné jsou například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, jakož i amoniové soli, které jsou odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin, ethylendiamin nebo 2-fenylethylamin.

Výhodné jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, popřípadě Ia, ve kterých

R^1 značí fenylový, furylový, thienylový, pyridylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový zbytek nebo zbytky vzorců



nebo



přičemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, skupinu

SO₂-CF₃, methylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluor-methoxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxykarbonylovou skupinu a skupiny vzorců -CO-NH-CH₂-C(CH₃)₃, -CO-NH(CH₂)₂OH, -CO-NH-CH₂C₆H₅, -CO-NH-C₆H₅, -CO-NH-(pOH)-C₆H₄, -O-CH₂-C₆H₅ nebo -S-pCl-C₆H₄,

R² značí zbytek vzorce -XR¹² nebo -NR¹³R¹⁴, přičemž

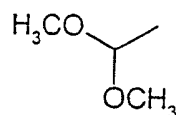
X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

R¹² značí vodíkový atom, alkenylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou nebo skupinou vzorce -NR¹⁵R¹⁶, přičemž

R¹⁵ a R¹⁶ jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R¹³ a R¹⁴ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu,

R³ značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo zbytek vzorce



nebo formylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluormethylou skupinu, cyklkopropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou nebo thiazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, a/nebo může být alkyl substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou nebo benzylovou skupinu, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a/nebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců NH-CO-CH_3 nebo NH-CO-CF_3 , nebo

R^{17} a R^{18} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový kruh,

nebo

R^3 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methoxyskupinou,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce $-O-$ .

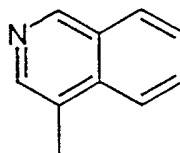
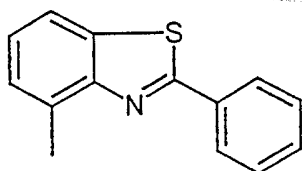
R^4 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo acetylovou skupinu a

R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

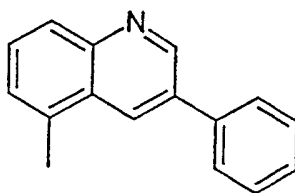
a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, popřípadě Ia, ve kterých

R^1 značí fenylový, furylový, thienylový, pyridylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový zbytek nebo zbytky vzorců



nebo



příčemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, chlo-ru, bromu nebo jodu, trifluormethylovou skupinu, nit-roskupinu, skupinu $\text{SO}_2\text{-CF}_3$, methylovou skupinu, kyano-skupinu, trifluormethoxyskupinu, aminoskupinu, karbo-xylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu a skupi-ny vzorců $\text{-CO-NH-CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$, $\text{-CO-NH(CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{-CO-NH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_5$, $\text{-CO-NH-(pOH)-C}_6\text{H}_4$, $\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ nebo $\text{-S-pCl-C}_6\text{H}_4$,

R^2 značí zbytek vzorce -XR^{12} nebo $\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$, přičemž

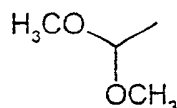
X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

R^{12} značí vodíkový atom, alkenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxylo nebo al-kylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzy-lovou skupinou nebo skupinou vzorce $\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$, přičemž

R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo methylovou skupi-nu a

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo zbytek vzorce



nebo formylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluormethylou skupinu, cyklopropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru nebo chloru, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou nebo thiazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly,

a/nebo může být alkyl substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou nebo benzylovou skupinu, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo dvakrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou sku-

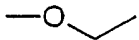
pinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkoxy-
skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,
a/nebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými
atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců
NH-CO-CH₃ nebo NH-CO-CF₃ , nebo

R¹⁷ a R¹⁸ tvoří společně s dusíkovým atomem morfoli-
nový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový
kruh,

nebo

R³ značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substi-
tuovaná methoxyskupinou,

nebo

R² a R³ tvoří společně zbytek vzorce —O— ,

R⁴ značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzoylovou
skupinu nebo acetylovou skupinu a

R⁵ značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substi-
tuovaná stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru,
nebo alkoxyskupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo
alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny podle předlo-
ženého vynálezu obecného vzorce I , popřípadě Ia , ve kte-
rých

R^1 značí fenylový zbytek, který je popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovaný substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, methylovou skupinu nebo nitroskupinu,

R^2 značí zbytek vzorce $-XR^{12}$, přičemž

X značí kyslíkový atom a

R^{12} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^3 značí methylovou, ethylovou nebo cyklopropylovou skupinu,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce $-O-$ ,

R^4 značí vodíkový atom nebo acetylovou skupinu a

R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru,

a jejich soli.

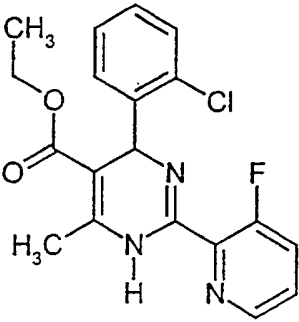
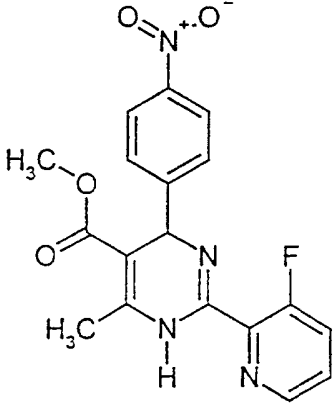
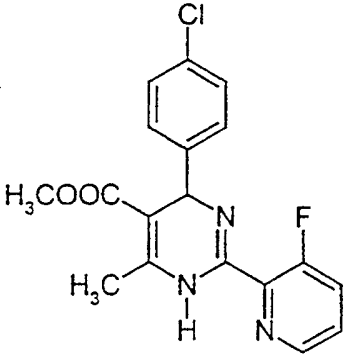
Ještě výhodnější jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I nebo Ia, ve kterých

R^5 značí 2-pyridylovou skupinu, která může být substituovaná 1 až 2 atomy fluoru.

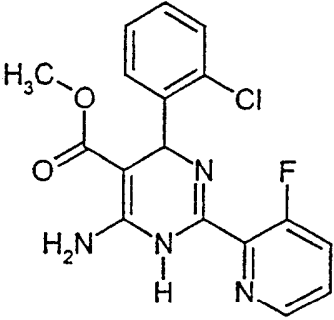
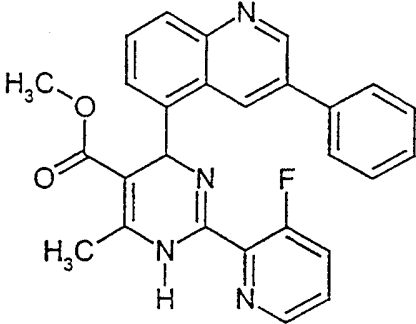
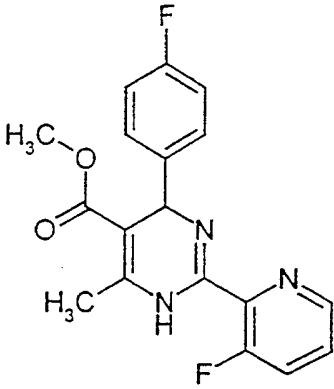
Stejně tak jsou zcela obzvláště výhodné sloučeniny

podle předloženého vynálezu obecných vzorců I , popřípadě Ia, které jsou uvedené v následující tabulce A .

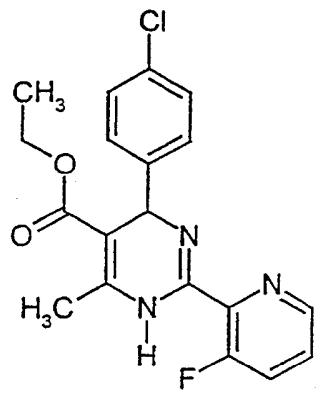
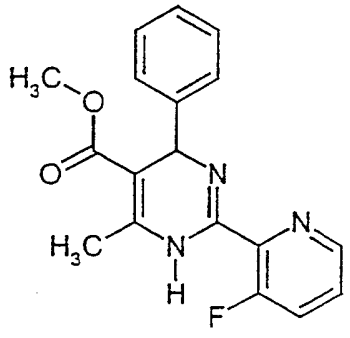
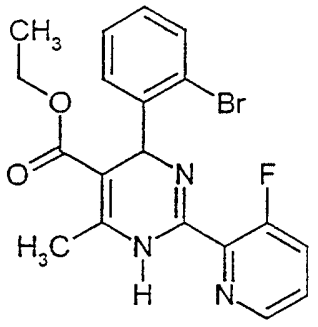
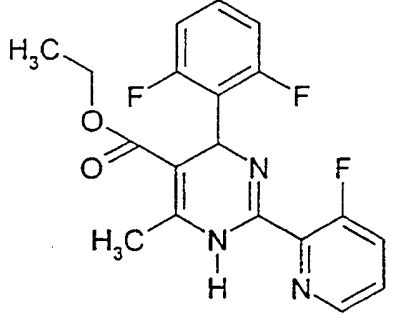
T a b u l k a A

Struktura
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)c3ccccc3c1Cl</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3c1</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)c3ccc(Cl)cc3c1</chem>

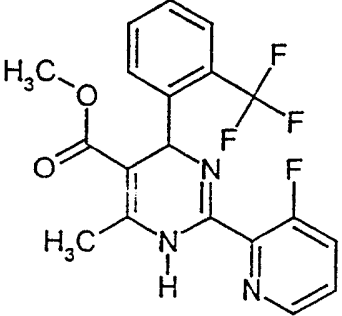
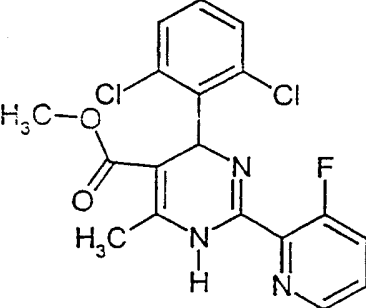
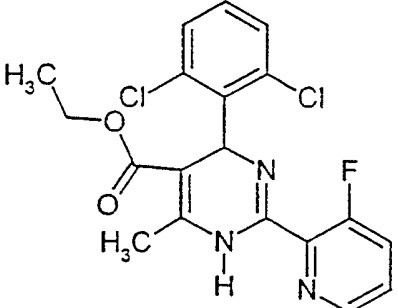
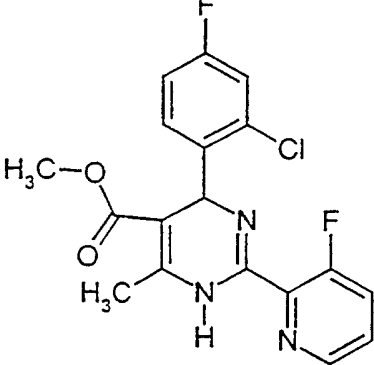
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura




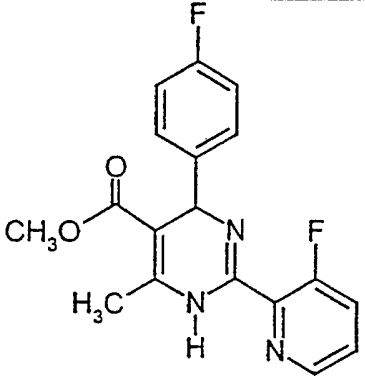
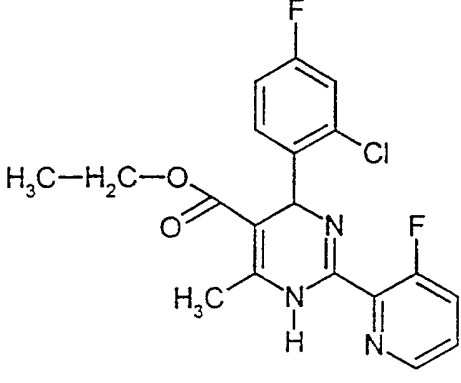
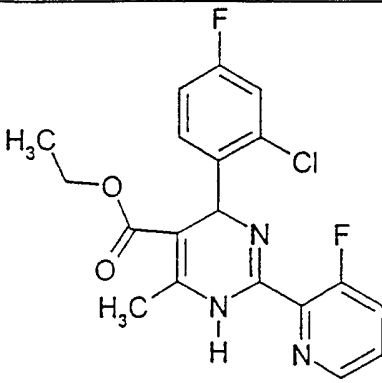
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)ccn3c2c1c4ccc(Cl)cc4</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)ccn3c2c1c4ccccc4</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)ccn3c2c1c4ccccc4Br</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)ccn3c2c1c4cc(F)c(F)cc4</chem>

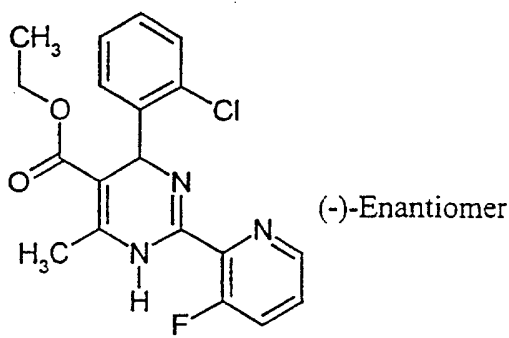
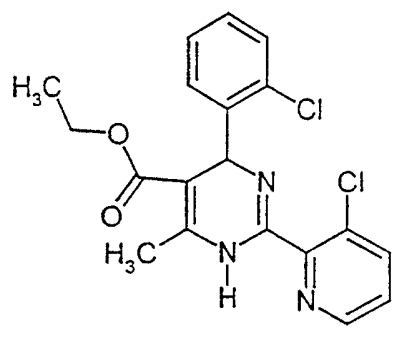
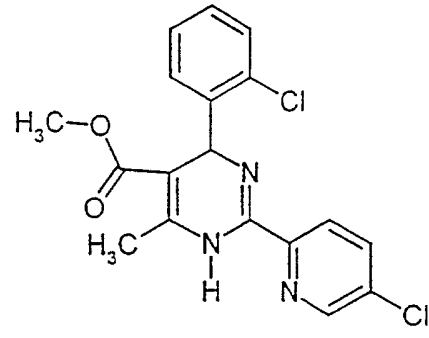
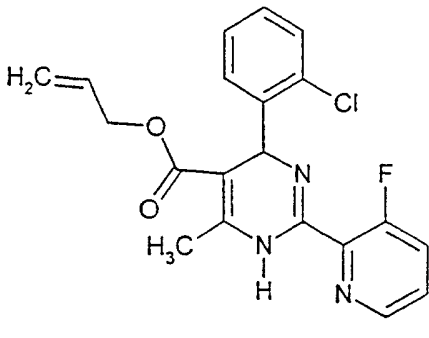
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura





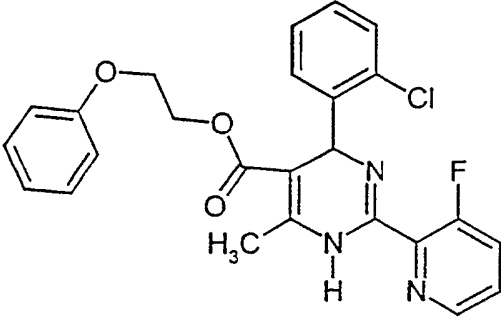
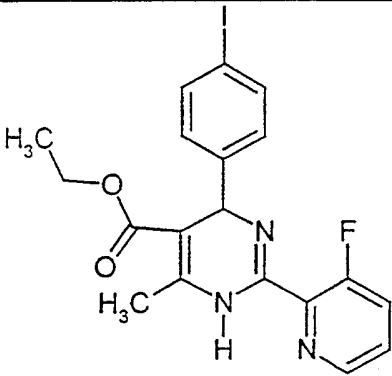
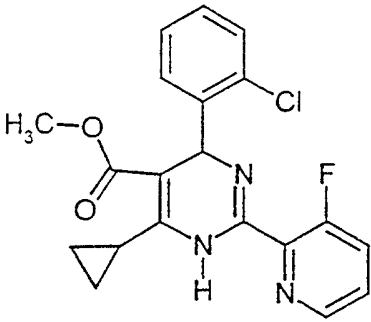
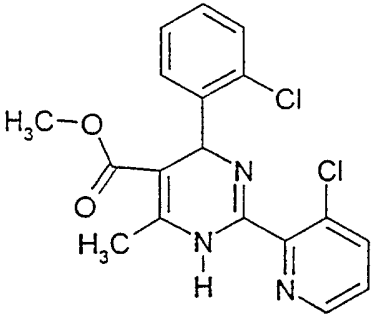
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 (-)-Enantiomer
 (-)-Enantiomer


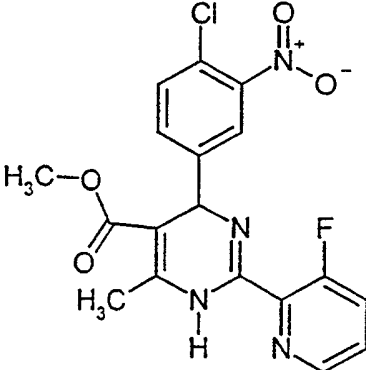
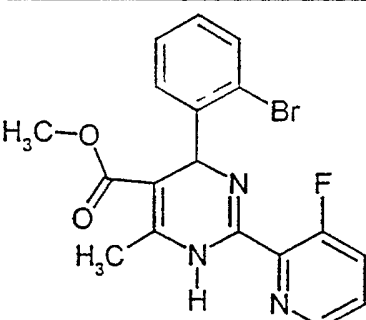
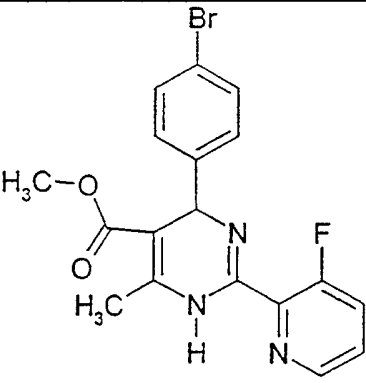
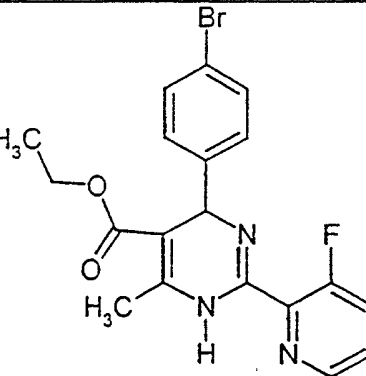
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 (-)-Enantiomer




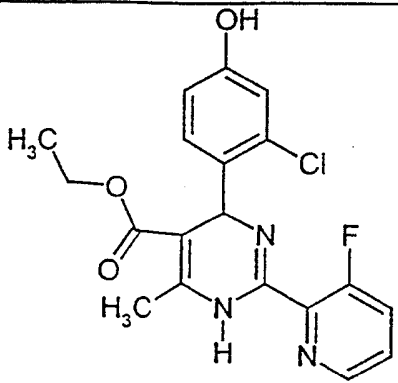
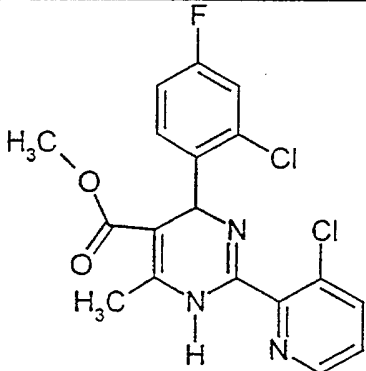
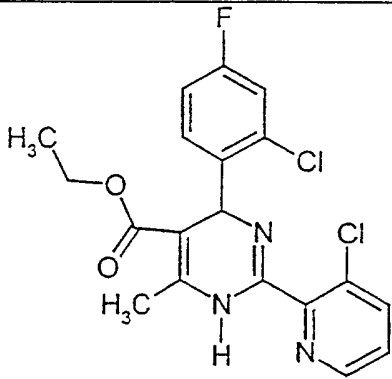
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>CC1=C(C(=O)OCCc2ccccc2)N=C(N1C(=N2C=CC(=CC2)F)C3=CC=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4</chem>
 <chem>CCOC(=O)C1=C(C)N=C(N1C(=N2C=CC(=CC2)F)C3=CC=C(C=C3)I)C4=CC=CC=C4</chem>
 <chem>COC(=O)C1=C(C2CC2)N=C(N1C(=N2C=CC(=CC2)F)C3=CC=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4</chem>
 <chem>COC(=O)C1=C(C)N=C(N1C(=N2C=CC(=CC2)Cl)C3=CC=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>

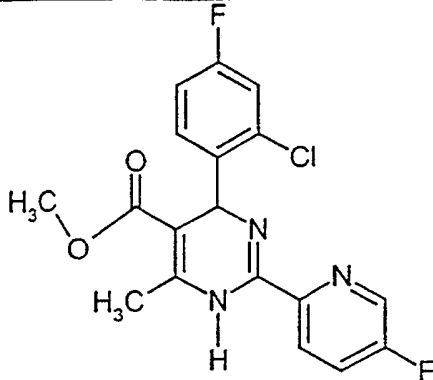
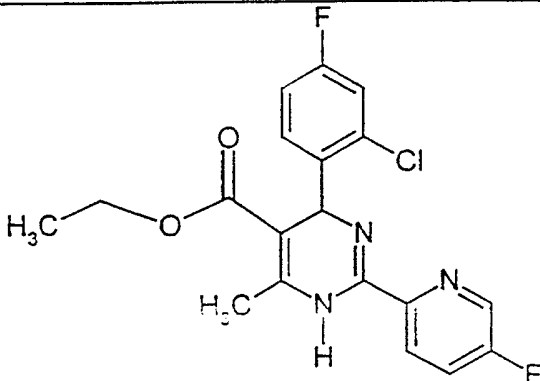
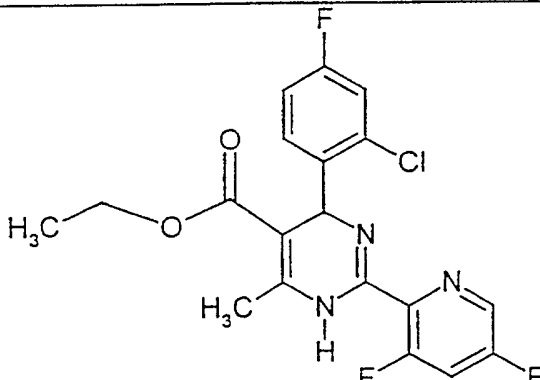
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(C2=CC=CC=C2F)c(=N1)C3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-]</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(C2=CC=CC=C2F)c(=N1)C3=CC=CC=C3Br</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)n(C2=CC=CC=C2F)c(=N1)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)n(C2=CC=CC=C2F)c(=N1)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>

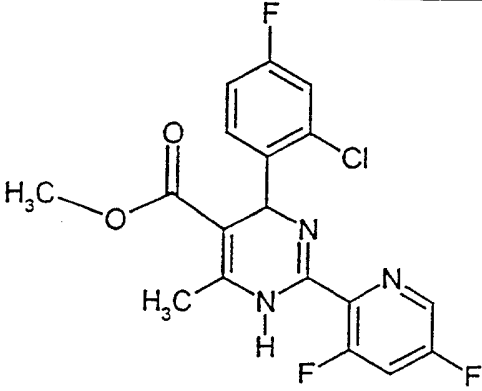
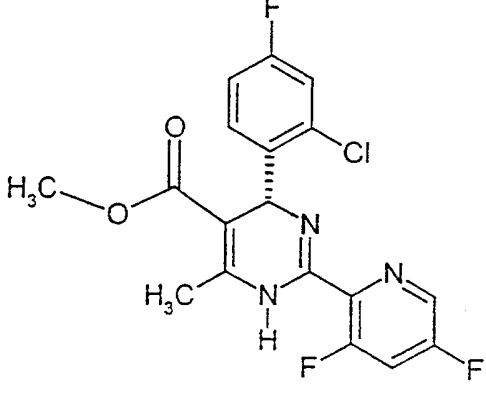
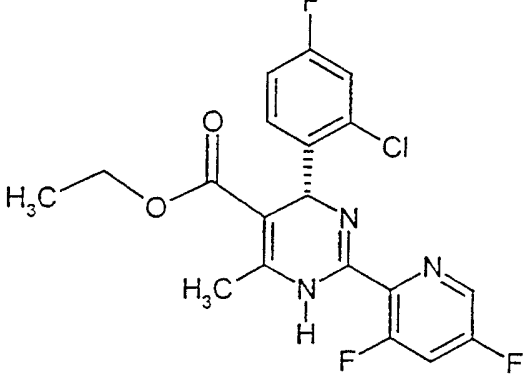
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)C(=N2)C3=CC=CC=C3F</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2c(n1)C(=N2)C3=CC(=CC=C3)F</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)C(=N2)C3=CC(=CC=C3)F</chem>

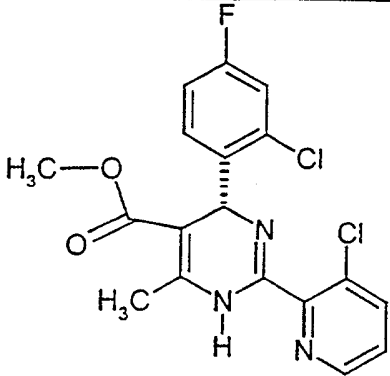
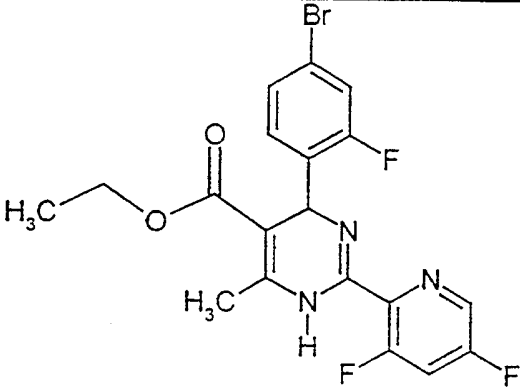
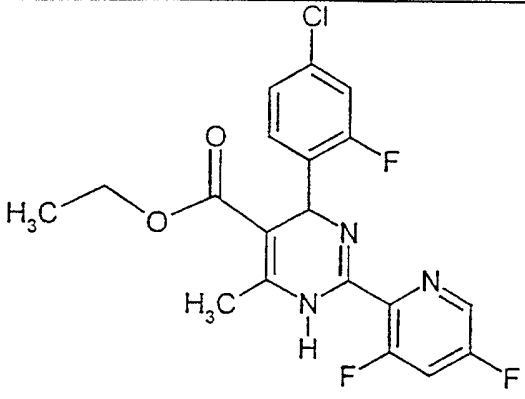
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>COC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=C(C=C3)Cl)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=C(C=C3)Cl)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC(=C(C=C2)F)F)nc(C3=CC=C(C=C3)Cl)C3=CC=C(C=C3)F</chem>

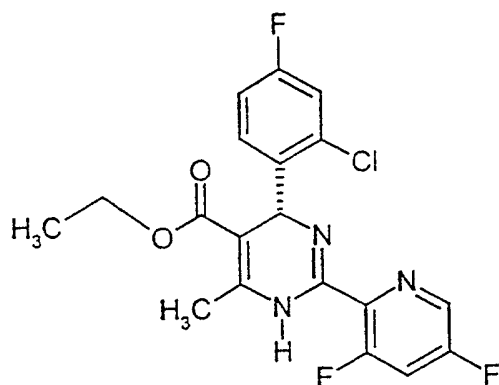
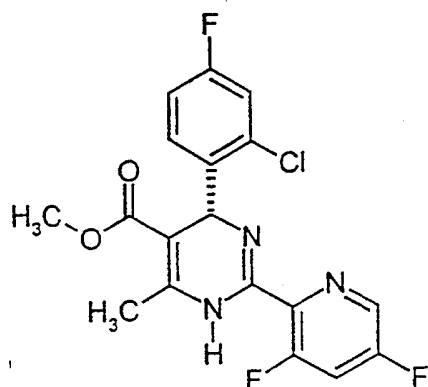
T a b u l k a A (pokračování)

Struktura
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)cc(F)n3c2c1c4ccc(F)c(Cl)c4</chem>
 <chem>COC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)cc(F)n3c2c1c4ccc(F)c(Cl)c4</chem>
 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc3cc(F)cc(F)n3c2c1c4ccc(F)c(Cl)c4</chem>

T a b u l k a A (pokračování)

Struktura




Zcela obzvláště výhodné jsou následující sloučeniny.



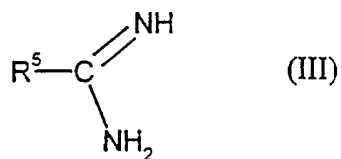
Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby dihydropyridinů obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

[A] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

s amidiny nebo jejich hydrochloridy obecného vzorce III



ve kterém má R^5 výše uvedený význam

a se sloučeninami obecného vzorce IV

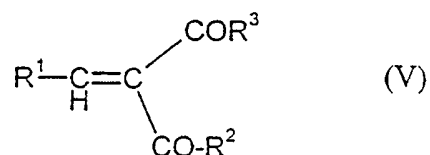


ve kterém mají R^2 a R^3 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertního organického rozpouštědla s přídavkem nebo bez přídavku base, popřípadě kyseliny,

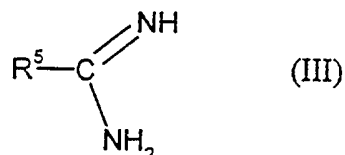
nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce V



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

s amidiny obecného vzorce III



ve kterém má R^3 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertního organického rozpouštědla při teplotě v rozmezí 20 °C až 150 °C s přídavkem nebo bez přídavku base nebo kyseliny,

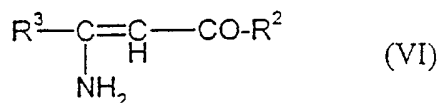
nebo se

[C] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce VI

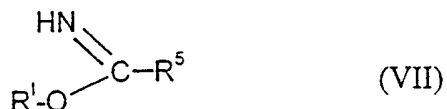


ve kterém mají R^2 a R^3 výše uvedený význam

a s amidiny obecného vzorce III , jak je popsáno výše,

nebo se

[D] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce IV a iminoethery obecného vzorce VII



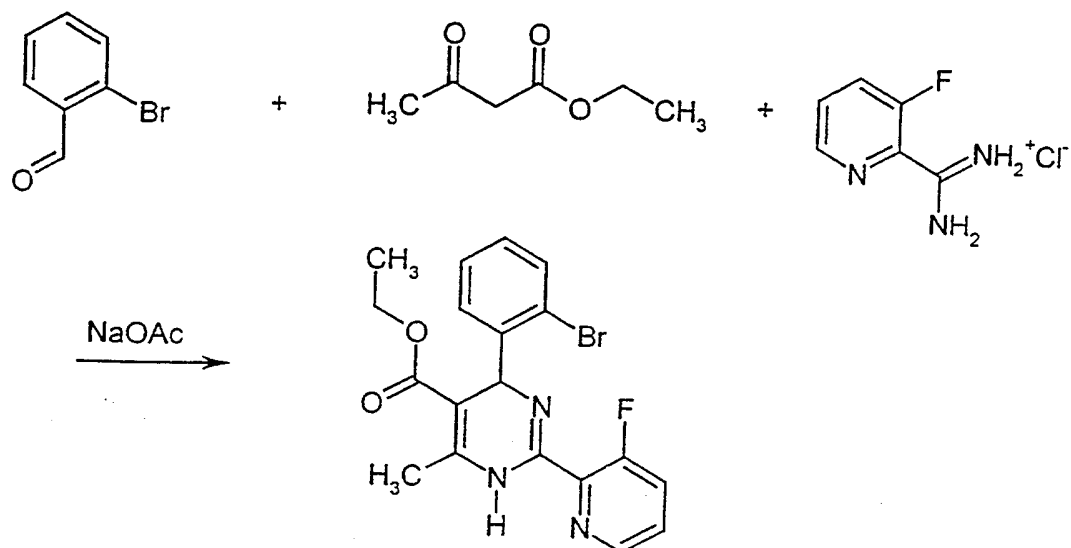
ve kterém má R^5 výše uvedený význam a

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

za přítomnosti amoniových solí.

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

[A]



Pro všechny varianty způsobu A, B, C a D přicházejí jako rozpouštědla v úvahu všechna inertní organická rozpouštědla. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je ethylalkohol, methylalkohol a isopropylalkohol, ethery, jako je dioxan, diethylether, tetrahydrofuran, glykolmonomethylether a glykoldimethylether, nebo ledová kyselina octová, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetonitril, pyridin a triamid kyseliny hexamethylfosforečné.

Reakční teploty se mohou pohybovat v širokém rozmezí. Všeobecně se pracuje v rozmezí 20 °C až 150 °C, výhodně však při teplotě varu použitého rozpouštědla.

Reakce se mohou provádět za normálního tlaku, může se ale pracovat za zvýšeného tlaku. Obvykle se pracuje za normálního tlaku.

Reakce se mohou provádět za přídavku nebo bez přídavku basí, popřípadě kyselin. Ukázalo se však, že reakce podle předloženého vynálezu probíhá výhodně za přítomnosti slabších kyselin, jako je například kyselina octová nebo kyselina mravenčí.

Aldehydy obecného vzorce II, používané jako výchozí látky, jsou známé, nebo se mohou vyrobit pomocí metod, známých z literatury (viz T. D. Harris a G. P. Roth, J. Org. Chem. 44, 146 (1979), DOS 2 165 260 (1972), DOS 2 401 665 (1974), Mijano a kol., Chem. Abstr. 59, (1963) 13 929 c, E. Adler a H.-D. Becker, Chem. Scand. 15, 849 (1961), E. P. Papadopoulos, M. Mardin a Ch. Issidoridis, J. Org. Chem. Soc. 78, 2543 (1956)).

Yliden- β -ketoestery obecného vzorce V, používané jako výchozí látky, se mohou vyrobit pomocí z literatury známých metod (viz G. Jones, "The Knoevangel Condensation", in Organic Reactions, Vol. XV, 204 ff. (1967)).

Estery kyseliny enaminokarboxylové obecného vzorce VI a iminoethery obecného vzorce VII, používané jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou vyrobit pomocí z literatury známých metod [viz S.A. Glickman a A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

Estery β -ketokarboxylových kyselin obecného vzorce IV, používané jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou vyrobit pomocí z literatury známých metod (například D. Bormann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Merkaptanen", Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VII/4, 230 ff. (1968); Y. Oikawa, K. Sugano a O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)).

Sloučeniny obecného vzorce III jsou částečně známe, nebo v případě, že R^5 značí difluorovanou pyridylovou skupinu, nové a mohou se vyrobit tak, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VIII

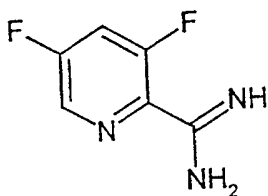


ve kterém má R^5 výše uvedený význam,

jako obvykle přes iminoether a potom s chloridem hlinitým v methylalkoholu (/viz W.K. Fife, Heterocycles 22, 93-96 (1984); T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, Chem. Pharm. Bull. 33, 565-571 (1986) , nebo jinými z literatury známými metodami, jako je například Garipati, Tetrahedron Lett, 1990, str. 1969-1972; Boere a kol., J. Organomet. Chem. 1987, 331, 161; Caton a kol., J. Chem. Soc. 1967, 1204 .

Všechny kroky způsobu se provádějí za normálního tlaku a při teplotě v rozmezí 0 °C až 130 °C , výhodně 20 °C až 100 °C .

Předmětem předloženého vynálezu je také meziprodukt obecného vzorce



jakož i jeho soli, ze kterého se dají vyrobit výhodné

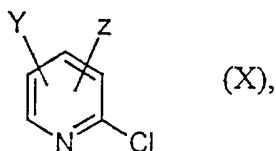
konečné produkty. Se zřetelem na soli těchto sloučenin se poukazuje na výše uvažované addiční soli s kyselinami a obzvláště na hydrochlorid. Výroba této sloučeniny se provádí způsobem popsáným v příkladech provedení a v této souvislosti se poukazuje také na dále uvedené reakční schema.

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou o sobě známé nebo se mohou pomocí známých způsobů vyrobit analogicky jako je popsáno v příkladech I a II tak, že se pyridiny obecného vzorce IX



ve kterém je vodík v poloze ortho k dusíkovému atomu a R^5 má výše uvedený význam, nechá nejprve zreagovat při teplotě v rozmezí $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve směsi peroxidu vodíku a ledové kyseliny octové na odpovídající N-oxidy a potom se provede reakce s trimethylsilylkyanidem (TMSCN) způsobem známým z literatury ve výše uvedených inertních rozpouštědlech, výhodně acetonitrilu, tetrahydrofuranu nebo toluenu při teplotě místnosti nebo za varu pod zpětným chladičem, popřípadě za přídavku basí, jako je triethylamin nebo DBU,

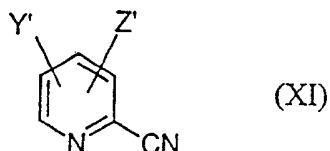
nebo se ve sloučeninách obecného vzorce X



ve kterém Y a Z značí substituční zbytky pyridinového kruhu, uvedené u R^5 , výmění pomocí kyanidů, jako je kyanid

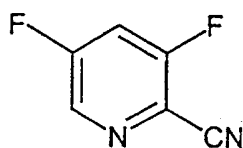
draselný nebo kyanid měďný, atom chloru za kyanidovou skupinu ,

nebo se v případě, že R^5 značí difluorpyridylovou skupinu, nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce XI

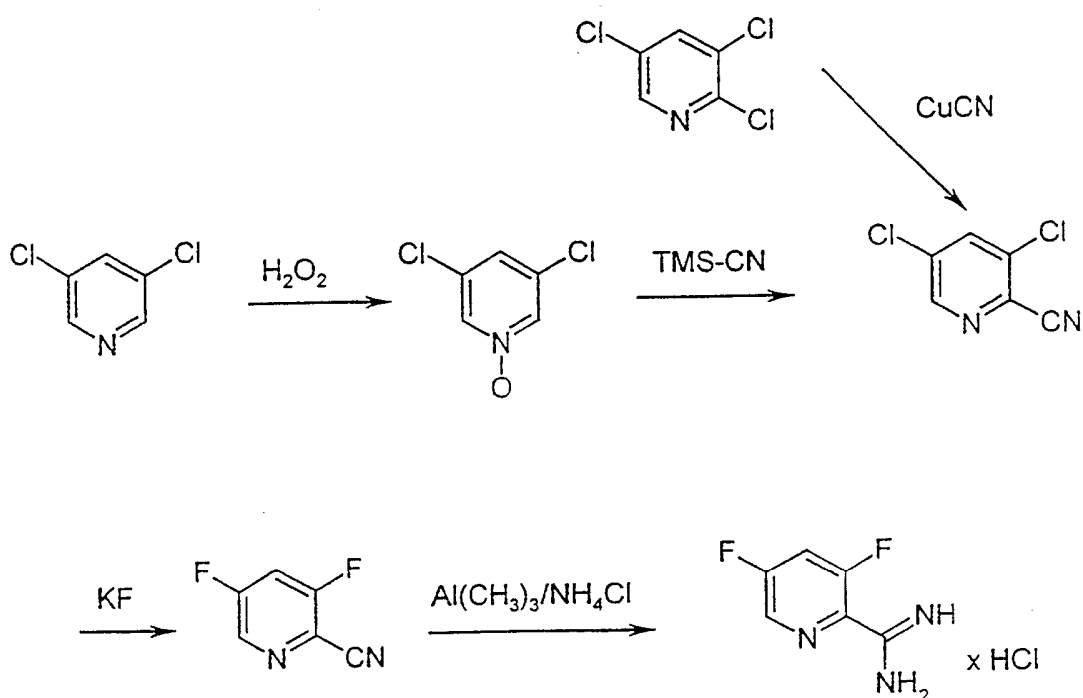


ve kterém jsou Y' a Z' stejné nebo různé a značí atom chloru nebo bromu, pomocí metod známých z literatury s fluoridy alkalických kovů nebo fluoridem amonným, výhodně s fluoridem draselným, v polárních rozpouštědlech, jako jsou například polyglykoly a jejich ethery, dimethylsulfoxid nebo sulfolan, popřípadě za přídavku katalysátorů fázového přenosu ve smyslu výměnné reakce halogen-fluor.

Vynález se týká také sloučeniny následujícího vzorce, ze které se dá vyrobit odpovídající amidinový meziprodukt způsobem uvedeným v příkladech.



Výše uvedené způsoby se dají znázornit na 3,5-difluorpyridylových sloučeninách příkladně pomocí následujícího reakčního schéma :



Antivirální účinek sloučenin podle předloženého vynálezu se zkouší podle metod popsanych Sellsem a kol. (M. A. Sells, M.-L. Chen a G. Acs (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 1005-1009) a Korbou a kol. (B. E. Korba a J. L. Gerin (1992) Antiviral Research 19, 55-70).

Antivirální testy se provádějí na mikrotitrační destičce s 96 miskami. První vertikální řada destičky obsahuje pouze růstové medium a buňky HepG2.2.15. Slouží jako virová kontrola.

Základní roztoky testovaných sloučenin (50 mM) se připraví rozpuštěním v dimethylsulfoxidu, další ředění se provádí v růstovém mediu HepG2.2.15. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se zpravidla pipetují v testovací koncentraci 100 μM (1. testovací koncentrace) vždy do druhé vertikální řady mikrotitrační destičky a potom se ve druhém kroku zředí 2^{10} krát v růstovém mediu plus 2 % fetálního

telecího séra (objem 25 μ l).

Každá miska mikrotitrační destičky obsahuje potom 225 μ l HepG2.2.15 buněčné suspence (5×10^4 buněk/ml) v růstovém mediu plus 2 % fetálního telecího séra. Testovaná vsázka se inkubuje po dobu 4 dnů při teplotě 37 °C a s 5 % CO₂.

Potom se supernatant odsaje a vylije a misky se naplní 225 μ l čerstvě připraveného růstového media. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se znovu přidají jako desetkrát koncentrovaný roztok v objemu 25 μ l. Vsázka se inkubuje po dobu dalších 4 dnů.

Před odstraněním supernatantu pro stanovení antivirálního efektu se buňky HepG2.2.15 pomocí světelné mikroskopie nebo pomocí biochemických důkazních postupů (například barvení Alamar-Blue nebo Tryptofanblau) zkoušejí na cytotoxické změny.

Potom se supernatanty odeberou a pomocí vakua se odsají na nylonovou membránou obepnuté Dot-Blot-komoře s 96 miskami (podle údajů výrobce).

Stanovení cytotoxicity

Substancí indukované cytotoxické nebo cytostatické změny HepG2.2.15-buněk se zjišťují například světelnou mikroskopií jako změny morfologie buněk. Takovéto substancí indukované změny HepG2.2.15-buněk ve srovnání s nezpracovanými buňkami jsou patrné například jako buněčná lyse, vakuolisace nebo změněná morfologie buněk. 50% cytotoxicita (tox.-50) znamená, že 50 % buněk má morfologii, srovná-

telnou s odpovídající buněčnou kontrolou.

Přijatelnost některých ze sloučenin podle předloženého vynálezu byla dodatečně testována na jiných hostitelských buňkách, jako jsou například HeLa-buňky, primární periferní lidské krevní buňky nebo transformované buněčné linie jako buňky H-9 .

Nebyly zjištěny žádné cytotoxické změny při koncentracích sloučenin podle předloženého vynálezu $> 10 \mu\text{M}$.

Stanovení antivirálního účinku

Po transferu supernatantu na nylonovou membránu Blot aparatury (viz výše) se supernatanty HepG2.2.15 buněk denaturují ($1,5 \text{ M NaCl}/0,5 \text{ N NaOH}$), neutralisují ($0,3 \text{ M NaCl}/0,5 \text{ M Tris HCl}$, pH 7,5) a promyjí ($2 \times \text{SSC}$). Potom se DNA inkubací filtru při teplotě 120°C po dobu 2 až 4 hodin napeče na membránu.

Hybridisace DNA

Důkaz virální DNA zpracovaných HepG2.2.15-buněk na nylonových filtrech se zpravidla provádí neradioaktivními, digoxigenin-zmačenými hepatitis B-specifickými DNA-sondami, které jsou podle údajů výrobce značené digoxigeninem, čištěné a používané k hybridisaci.

Prehybridisace a hybridisace se provádí $5 \times \text{SSC}$, $1 \times$ blokačním činidlem, $0,1 \%$ N-lauroylsarkosinem, $0,2 \%$ SDS a $100 \mu\text{g}$ spermatu sledů. Prehybridisace se provádí po dobu 30 minut při teplotě 60°C .

Důkaz HBV DNA protilátkami digoxigeninu

Imunologický důkaz digoxigeninem značené DNA se provádí podle údajů výrobce.

Filtry se promyjí a prehybridisují se v blokačním činidle (podle údajů výrobce). Potom se hybridisují po dobu 30 minut Anti-DIG-protilátkou, která byla kopulována s alkalickou fosfatasou. Po promývacím kroku se substrát, do kterého byla přidána alkalická fosfatasa, CSPD, inkubuje s filtrem po dobu 5 minut, načež se zabalí do plastické folie a inkubuje se dalších 15 minut při teplotě 37 °C. Chemiluminiscence hepatitis-B specifických DNA-signalů se zviditelní expozicí filtru na rentgenový film (inkubace vždy podle síly signálu : 10 minut až 2 hodiny).

Polomaximální inhibiční koncentrace (IC-50, inhibitorická koncentrace 50 %) je stanovena jako koncentrace, při které jsou ve srovnání s nezpracovaným vzorkem hepatitis-B specifické pásy redukovány sloučeninou podle předloženého vynálezu o 50 %.

Zpracování HepG2.2.15-buněk, produkujících virus hepatitidy B, sloučeninami podle předloženého vynálezu, vede překvapivě k redukci virální DNA v supernatantu buněčné kultury, která je vypouštěna buňkami ve formě virionů do supernatantu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují nové, nepředpokladatelné a cenné účinky proti virům. Jsou překvapivě antivirálně účinné proti hepatitidě B (HBV) a jsou tedy vhodné pro ošetření viry indukovaných onemocnění, obzvláště akutně a chronicky persistentních virových infekcí

HBV. Chronické virové onemocnění, vyvolané HBV , může vést k různě těžkým projevům nemoci; jak je známo, vede chronická virová infekce hepatitidy B v mnoha případech k cirrhose jater a/nebo k hepatocelulárnímu karcinomu.

Jako indikační oblasti podle předloženého vynálezu použitelných sloučenin je možno například uvést :

Ošetření akutních a chronických virových infekcí, které mohou vést k infekční hepatitidě, například infekcí viry hepatitidy B. Obzvláště výhodné je ošetření chronických infekcí hepatitidou B a ošetření akutních virových infekcí hepatitidou B .

Předmětem předloženého vynálezu jsou také farmaceutické přípravky, které vedle netoxických inertních farmaceuticky vhodných nosných látek obsahují jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I a Ia, popřípadě látek uvedených v tabulce A , nebo z jedné nebo více účinných látek obecného vzorce I, Ia a Ib sestávají, jakož i způsob výroby takovýchto přípravků.

Účinné látky obecného vzorce I, Ia a Ib by se měly vyskytovat ve výše uvedených farmaceutických přípravcích v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně asi 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Výše uvedené farmaceutické přípravky mohou kromě sloučenin obecného vzorce I, Ia a Ib obsahovat také další farmaceutické účinné látky.

Výroba výše uvedených farmaceutických přípravků se provádí obvyklými způsoby pomocí známých metod, například

mísením účinné látky nebo účinných látek s nosnou látkou nebo nosnými látkami.

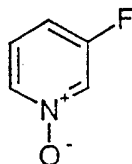
Všeobecně se ukázalo jak v humání, tak také ve veterinární medicíně pro dosažení požadovaných výsledků jako výhodné, aplikovat účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu v celkovém množství asi 0,5 až asi 500 , výhodně 1 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, popřípadě ve formě více jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky výhodně v množství asi 1 až asi 80 , obzvláště 1 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Může být však potřebné se od uvedených dávek odchýlit a sice v závislosti na druhu a tělesné hmotnosti ošetřovaného objektu, na druhu a tíži onemocnění, na druhu přípravku a aplikace léčiva, jakož i na časovém období, popřípadě interalu podávání.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

3-fluorpyridin-N-oxid



11,10 g (114,324 mmol) 3-fluorpyridinu se rozpustí v 74,00 ml kyseliny octové, přidá se 22,20 ml peroxidu vodíku a míchá se po dobu 7 hodin při teplotě lázně 100

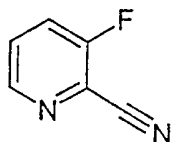
°C. Potom se reakční směs zahustí na objem 30 ml, přidá se 30 ml vody a opět se zahustí na 30 ml. Roztok se rozmíchá s dichlormethanem, zalkalисуje se uhličitanem draselným, vodná fáze se dvakrát vytřepe dichlormethanem, vysuší a zahustí.

Výtěžek : 11,5 g (88,9 %)

T.t. : 66 až 68 °C .

P ř í k l a d II

2-kyano-3-fluorpyridin



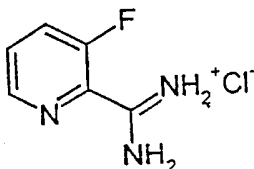
5,20 g (45,980 mmol) sloučeniny z příkladu I se rozpustí v 50 ml acetonitrilu, pod argonovou atmosférou se přidá 13,70 g (138,092 mmol) trimethylsilylnitrilu a pomalu se nechá přitékat 12,80 ml triethylaminu. Roztok se míchá po dobu 7 hodin za varu pod zpětným chladičem a potom přes noc za teploty místnosti. Po zahuštění za vakua vodní vývěvy se získaný zbytek vyjme do dichlormethanu, dvakrát se vytřepe 50 ml 2 N uhličitanu sodného, promyje se vodou, vysuší a zahustí.

Výtěžek (surový) : 5,3 g (olejovitá látka)

Sloupcová chromatografie: methylenchlorid/ethylacetát 10 : 1
olejovitá látka ztuhne !

P ř í k l a d III

Hydrochlorid 2-amidino-3-fluorpyridinu



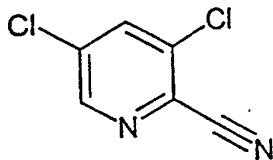
10,30 g (84,355 mmol) sloučeniny z příkladu II se rozpustí ve 30 ml methylalkoholu, tento roztok se smísí s roztokem 0,40 g (17,391 mmol) sodíku v 65 ml methylalkoholu a reakční směs se míchá po dobu 72 hodin při teplotě 20 °C . Potom se přidá 5,44 g (101,682 mmol) chloridu amonného a 17,39 mmol (1,04 ml) kyseliny octové, míchá se po dobu 28 hodin při teplotě 40 °C a ochladí se. Roztok se odsaje od nerozpustné soli (1,78 g), zahustí se, vysráží se acetonem, sraženina se rozmíchá s acetonem, odsaje a promyje.

Výtěžek : 10,6 g

T.t. : 150 °C (rozklad).

P ř í k l a d IV

2-kyano-3,5-dichlorpyridin



Metoda 1

26 g (0,158 mol) 3,5-dichlorpyridin-1-oxidu (John-

son a kol., J. Chem. Soc. B., 1967, 1211) se rozpustí v 80 ml dichlormethanu, postupně se smísí se 21,8 ml (0,174 mol) trimethylsilylkyanidu a 14,6 ml (0,158 mol) chloridu kyseliny dimethylkarbamidové a míchá se po dobu 48 hodin při teplotě místnosti. Potom se smísí se 100 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a intenzivně se míchá po dobu 10 minut. Po oddělení fází se jednou vytřepe dichlormethanem a spojené organické fáze se vysuší a zahustí. Získaný zbytek se za použití dichlormethanu chromatografuje na silikagelu a překrystalisuje se z malého množství metylalkoholu.

Získá se takto 11 g (40,2 %) 2-kyano-3,5-dichlorpyridinu (t.t. 102 °C).

Metoda 2

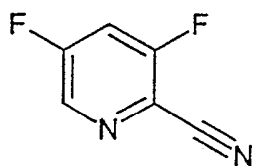
Analogicky s postupem podle Troschuetze a kol., J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 1815-1821 se 150 ml diethylenglykoldimethyletheru (diglym), 47,68 g (0,261 mol) 2,3,5-trichlorpyridinu, 2,0 g (0,005 mol) tetrafenylfosfoniumbromidu, 4,0 g (0,024 mol) jemně práškovitého jodidu draselného a 75,0 g (0,838 mol) kyanidu měďného smísí pod dusíkovou atmosférou a míchá se po dobu 24 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá dalších 100 ml diglymu, 2,0 g (0,005 mol) tetrafenylfosfoniumbromidu, 4,0 g (0,024 mol) jemně práškovitého jodidu draselného a 75 g (0,838 mol) kyanidu měďného a míchá se dalších 89 hodin za varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se tato odsaje a filtrát se zbaví destilativně diglymu. Získaný zbytek se vyjme do toluenu a promyje se vodným roztokem Mohrovy soli a potom roztokem hydrogenuhličitanu sodného (peroxidový test). Potom se promyje vodou do nepřítomnosti diglymu, přefiltruje

se přes cvelit, filtrát se vysuší pomocí síranu hořečnatého a roztok se zahustí.

Získá se takto 18,0 g (40,0 %) 2-kyano-3,5-dichlorpyridinu.

P ř í k l a d V

3,5-difluorpyridin-2-karbonitril

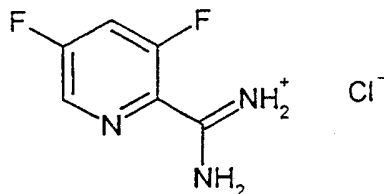


50 g (0,29 mol) 3,5-dichlorpyridin-2-karbonitrilu (příklad IV) , 33,6 g (0,58 mol) fluoridu draselného a 10 g polyethylenglykolu 8000 se smísí se 125 ml dimethylsulfoxidu a zahřívá se po dobu 30 minut na teplotu 160 °C. Po ochlazení se produkt společně s dimethylsulfoxidem za vysokého vakua oddestiluje, destilát se dá do vody, extrahuje se toluenem, extrakt se oddělí a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Produkt se nechá dále reagovat ve formě toluenového roztoku.

$R_f = 0,43$, cyklohexan/ethylacetát = 7 : 3 .

P ř í k l a d VI

Hydrochlorid 3,5-difluor-2-pyridinkarboximidamidu

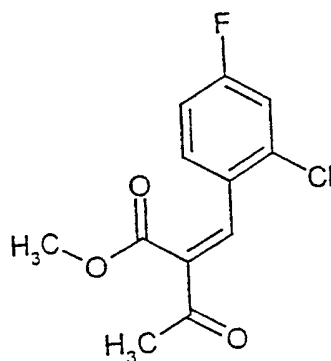


33,4 g (0,624 mol) chloridu amonného se suspenduje v 1 l toluenu a ochladí se na teplotu 5 °C . K této suspenzi se přikape 328 ml trimethylaluminia (2 M v hexanu, 0,624 mol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti až do ukončení vývinu methanu. Potom se přikape toluenový roztok 3,5-dichlorpyridin-2-karbonitrilu (roztok z příkladu V) a směs se míchá přes noc při teplotě 80 °C . Po ochlazení na teplotu 0 °C až -5 °C se přikapává methylalkohol až do ukončení vývinu plynu, soli se odsají a promyjí se dvakrát malým množstvím methylalkoholu. Roztok se za vakua odpaří, získaný zbytek se rozpustí v 500 ml směsi dichlormethanu a methylalkoholu (9 : 1) a znovu se odsaje od anorganických solí. Po odpaření se získá 23,6 g (39,1 %) 3,5-difluor-2-pyridinkarboximidamidu ve formě hydrochloridu (t.t. : 183 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8,3-8,45 (m, 1H), 8,8 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9,7 (s, šir., 4H) ppm.

P ř í k l a d VII

Methylester kyseliny 2-acetyl-3-(2-chlor-4-fluorfenyl-2-propenové

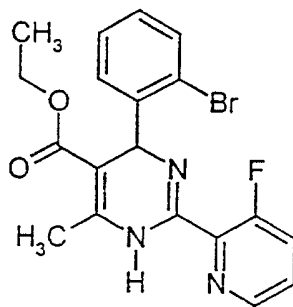


50 g (315 mmol) 2-chlor-4-fluor-benzaldehydu a 36,6 g (315 mmol) methylesteru kyseliny acetoctové se rozpustí ve 150 ml isopropylalkoholu a smísí se s 1,7 ml piperidinacetátu. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se reakční směs zředí methylenchloridem a vytřepe se vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný produkt se nechá dále reagovat jako surová cis/trans směs.

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

Ethylester kyseliny 4-(2-bromfenyl)-2-(3-fluorpyridin-2-yl)-6-methyl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-karboxylové



92,50 mg (500 μ mol) 2-brombenzaldehydu se ve 3,00 ml ethylalkoholu postupně smísí se 65,0 mg ethylesteru kyseliny octové, 91,80 mg sloučeniny z příkladu III a 43,06 mg octanu sodného a reakční směs se vaří po dobu 6 hodin. Potom se ochladí, zahustí, zbytek se rozpustí ve 2 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, 4 ml vody a ethylesteru kyseliny octové, fáze se rozdělí, organická fáze se extrahuje 1 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a vodou a spojené vodné fáze se promyje diethyletherem. Vodná fáze se zalkalísuje zředěným

roztokem amoniaku, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, promyje se vodou, vysuší a zahustí. Získaný zbytek se rozpustí v malém množství diethyletheru a nechá se vykrystalisovat. Krystaly se odsají, promyjí se diethyletherem a při teplotě 60 °C se ve vakuu usuší.

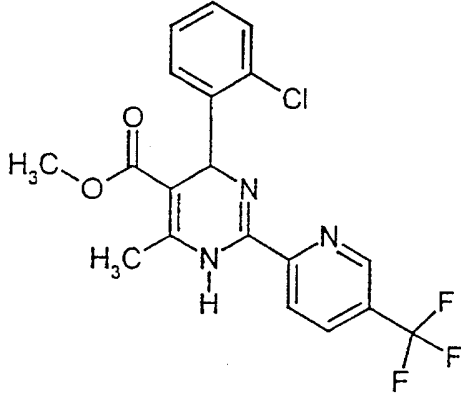
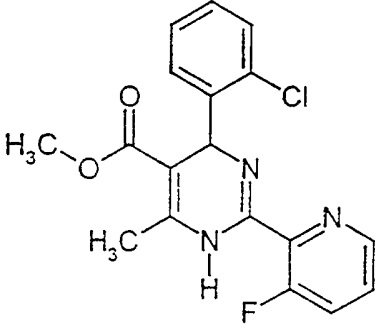
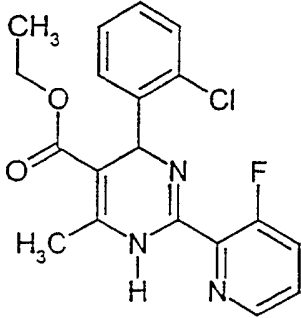
DC : čistý (toluen/ethylacetát = 4 : 1)

Výtěžek : 92 mg (44 %)

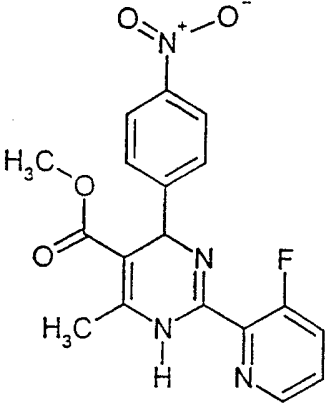
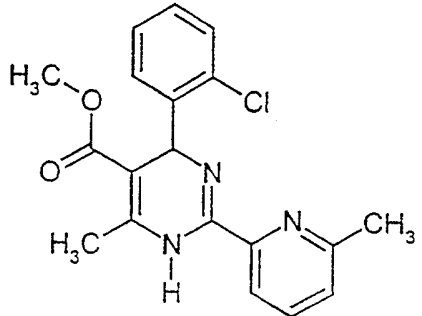
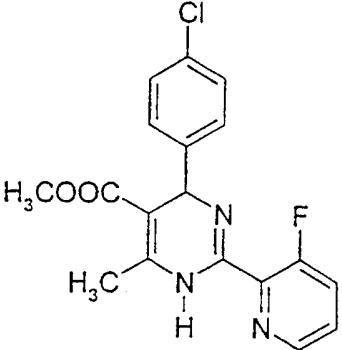
T.t. : 163 až 165 °C .

Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1 .

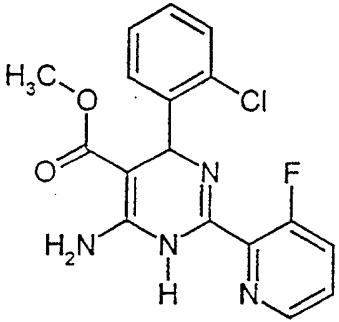
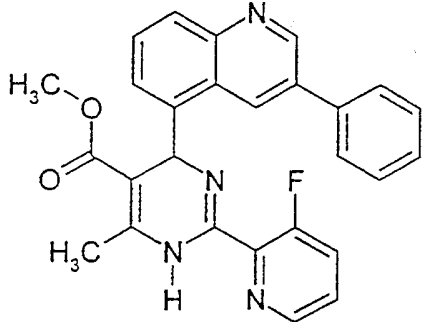
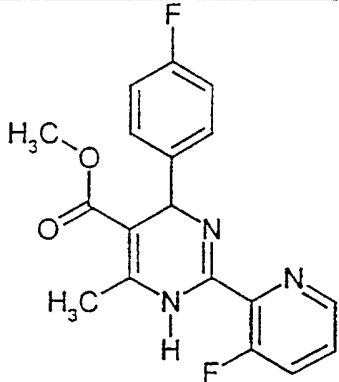
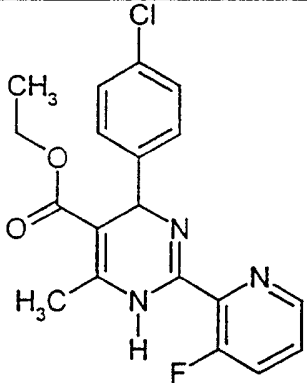
T a b u l k a 1

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
2		121-123	-
3		>120	-
4		152-53	-

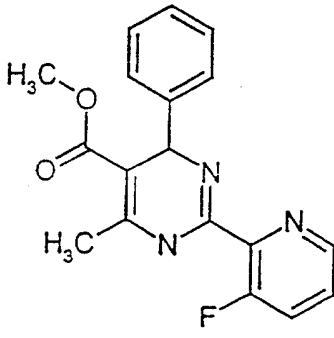
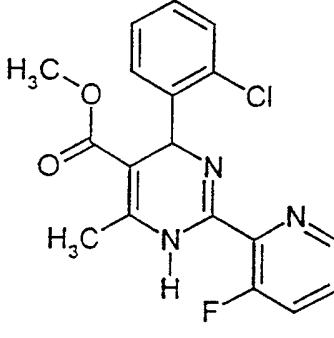
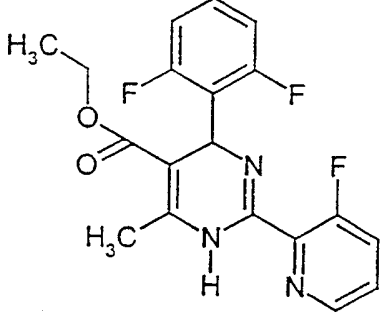
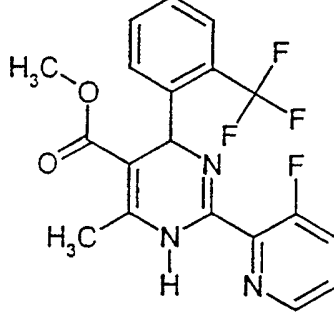
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
5		142-143	-
6		142-143	-
7		139-140	-

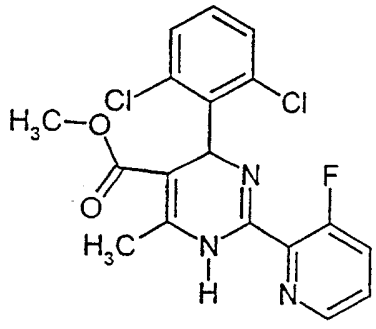
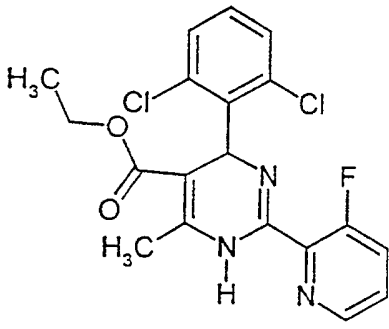
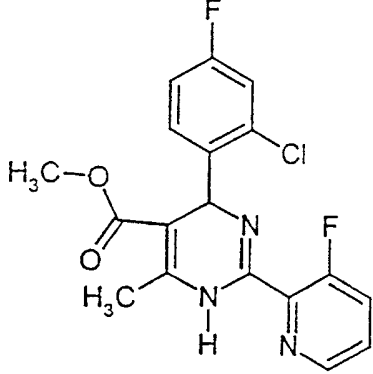
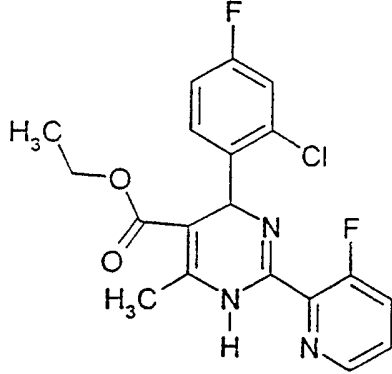
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad.	Struktura	t. t. [°C]	R _f
8		173-175	-
9		174-175	-
10		127-129	-
11		133-134	-

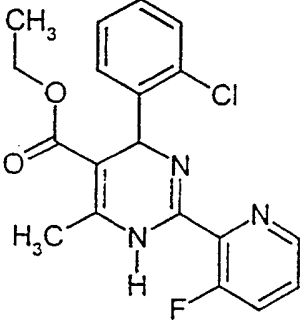
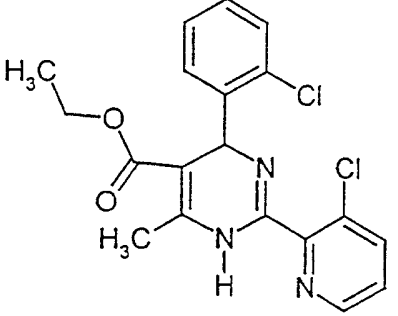
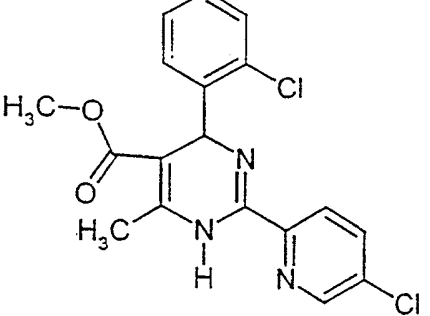
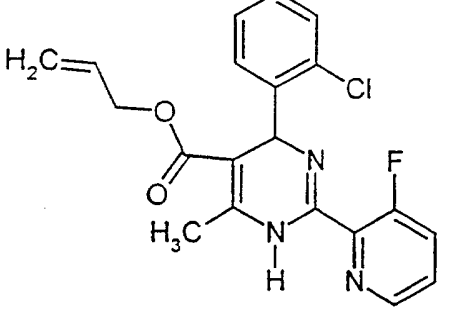
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
12		110-111	-
13	 x HCl	222 rozklad	-
14		140-142	-
15		165-167	-

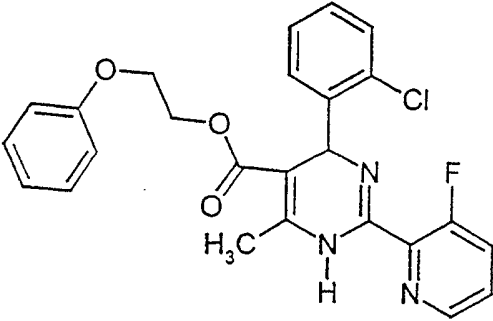
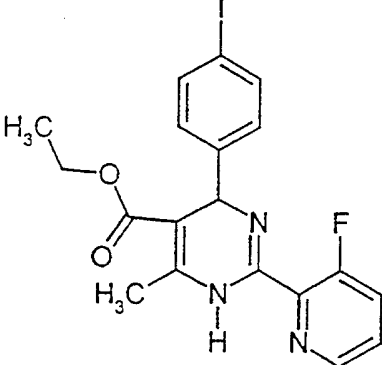
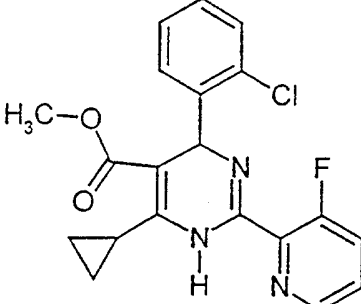
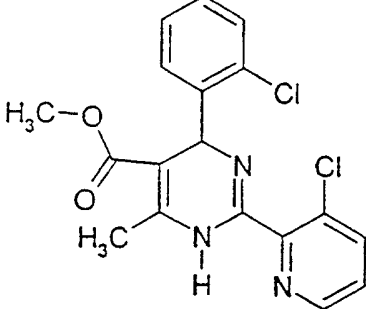
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t. t. [°C]	R _f
16		180-182	-
17		148-149	-
18		121-123	-
19		151-153	-

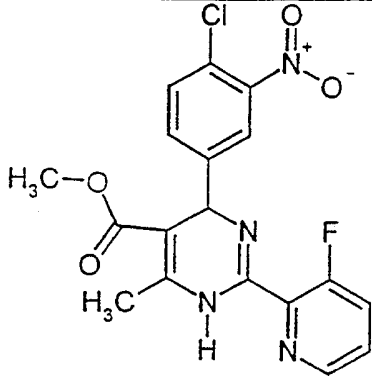
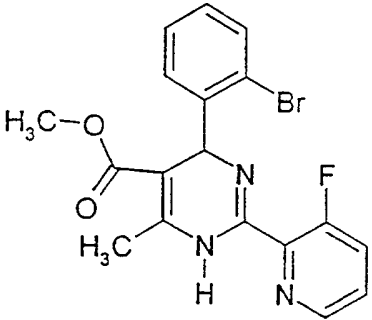
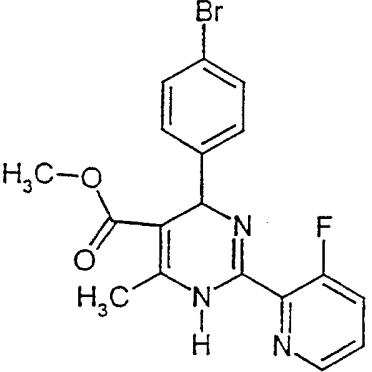
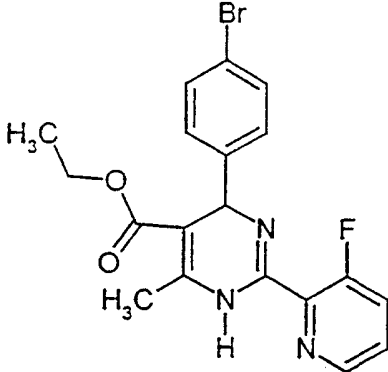
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
20		117-119 (-)- Enantiomer z příkladu 4	-
21		138-140	-
22		163-165	-
23		124-126	-

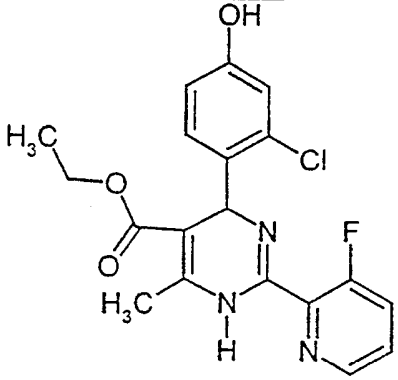
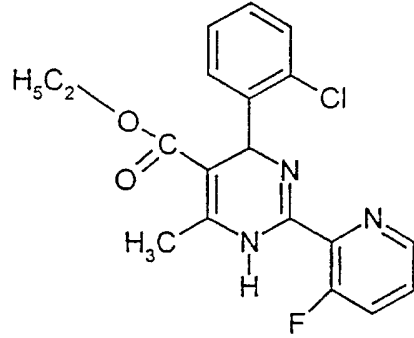
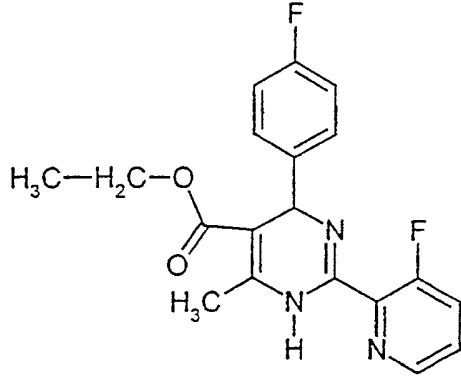
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
24		123-125	-
25		145-146	-
26		120-122	-
27		144-146	-

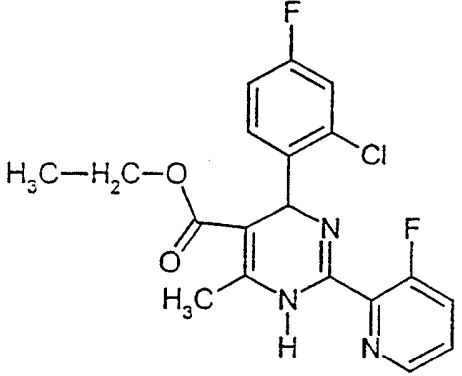
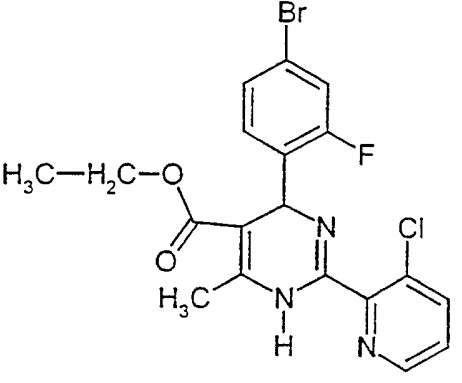
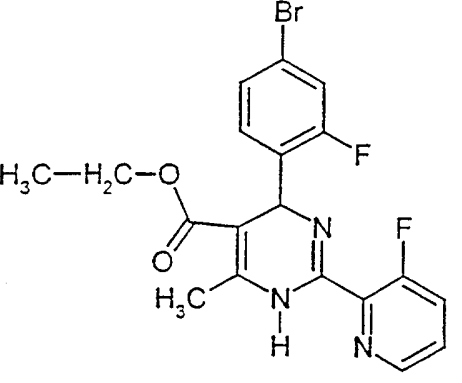
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
28		135-137	-
29		143-144	-
30		156-157	-
31		134-135	-

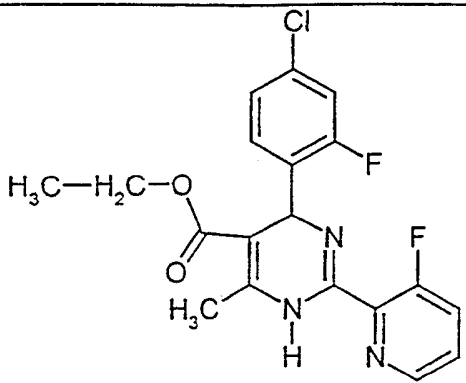
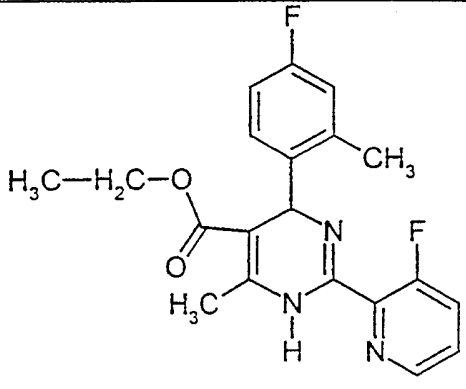
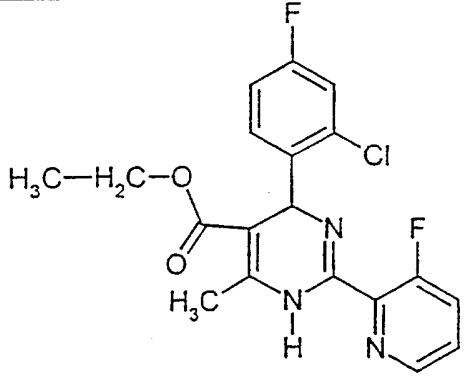
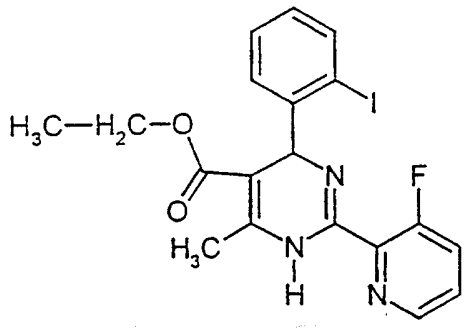
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t. t. [°C]	R _f
32		247-248	-
33		119-120 (-)- Enantiomer	-
34		129-130°C (-) Enantiomer	-

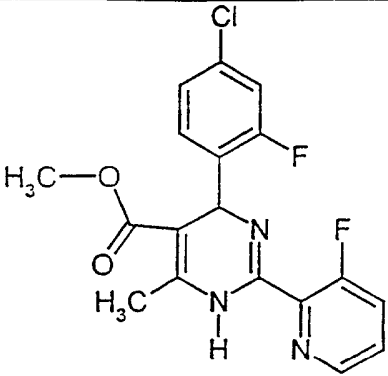
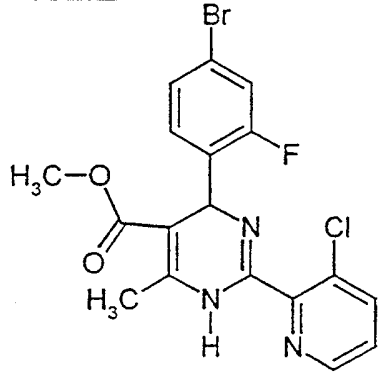
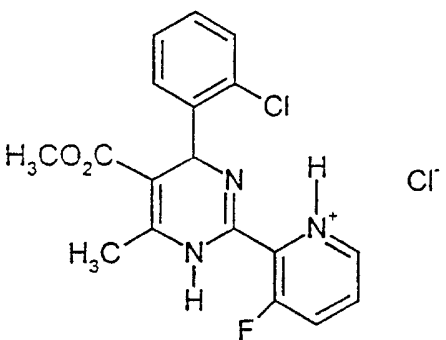
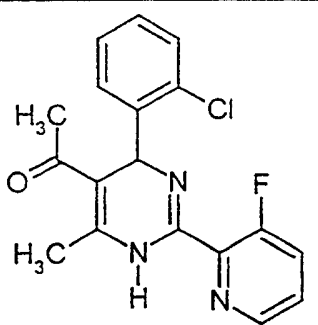
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t. t. [°C]	R _f
35	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc(c22-c3ccccc3F)c4ccc(F)c(Cl)c4</chem>	(-)- Enantiomer z příkladu 19	-
36	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc(c22-c3ccccc3Cl)c4ccc(Br)c(F)c4</chem>	126-127	-
37	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c2c(n1)nc(c22-c3ccccc3F)c4ccc(Br)c(F)c4</chem>	156-158	-

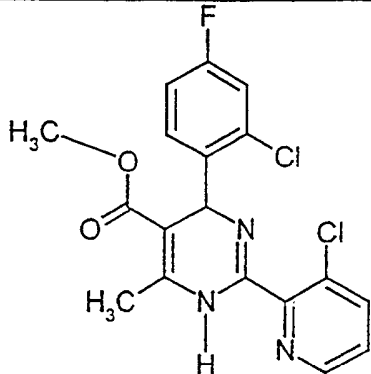
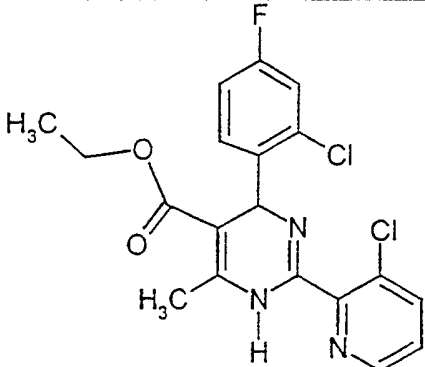
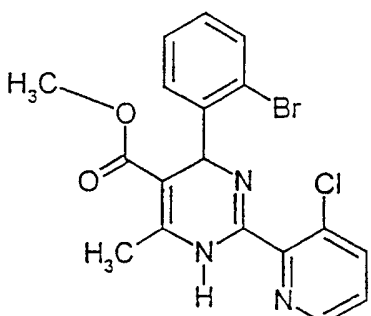
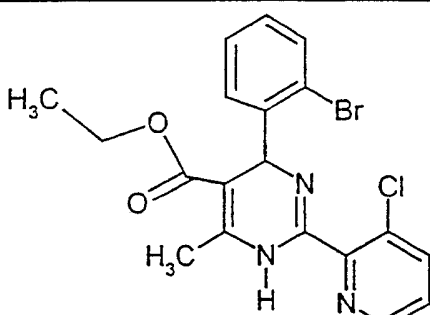
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t.[°C]	R _f
38	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=C(C=C3)C(F)=CCl)c1</chem>	162-163	-
39	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=C(C=C3)F)c1</chem>	167-169	-
40	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=C(C=C3)C(F)=CCl)c1</chem>	129-130	-
41	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)c(NC2=CC=CC=C2F)nc(C3=CC=CC=C3)c1</chem>	163-164	-

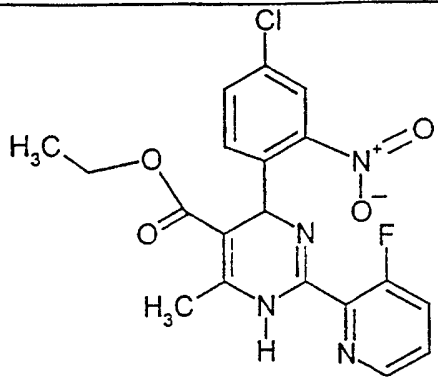
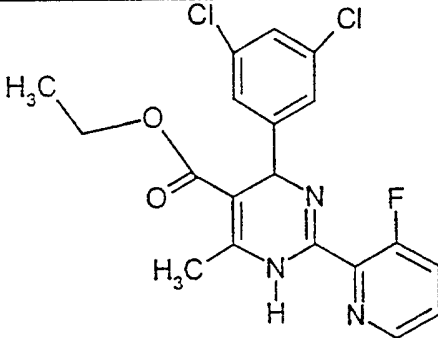
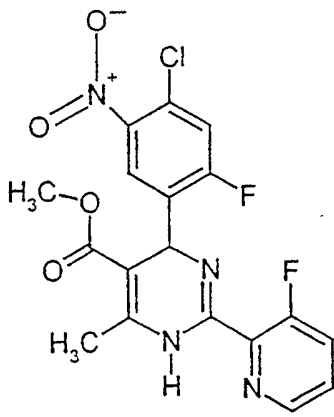
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
42		120-122	-
43		103-104	-
44		210-212	-
45		132-133°C	-

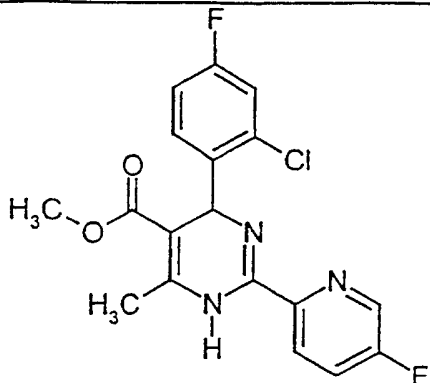
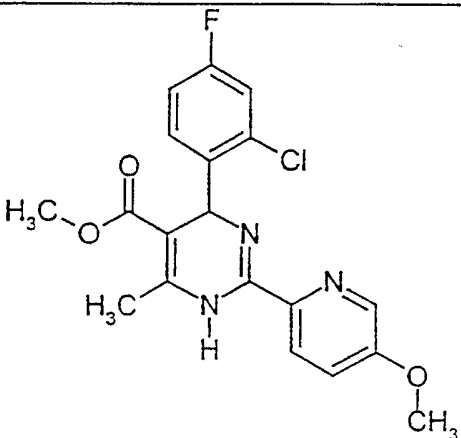
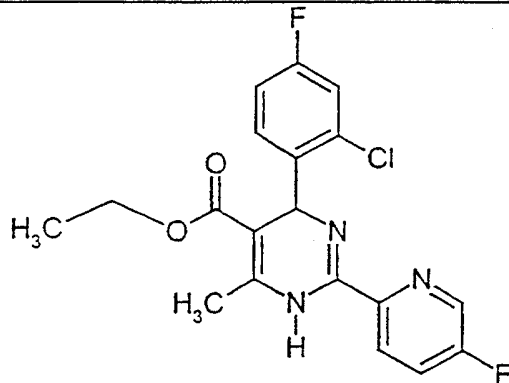
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
46		95-96°C	-
47		154-155°C	-
48		131-132°C	-
49		137-138°C	-

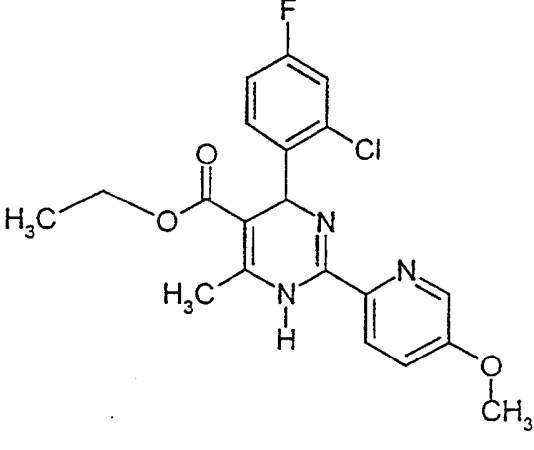
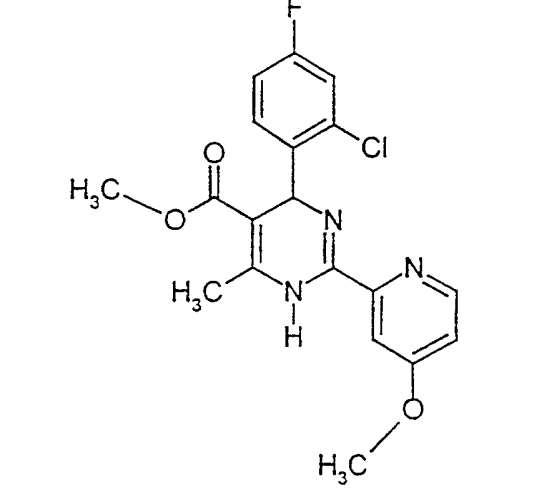
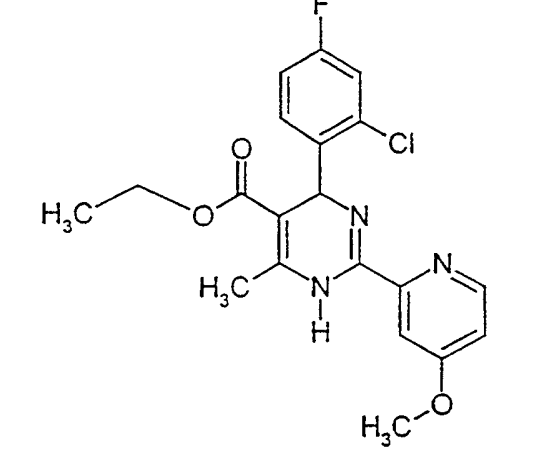
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t. t. [°C]	R _f
50		184-186°C	-
51		133-134°C	-
52		135-136°C	-

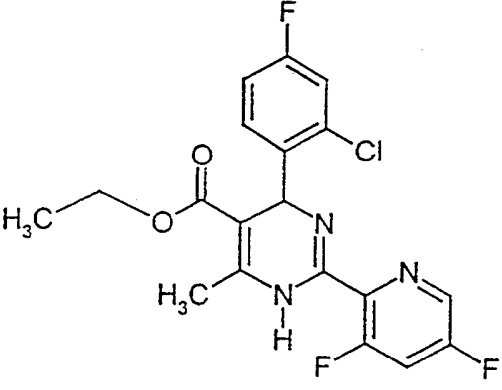
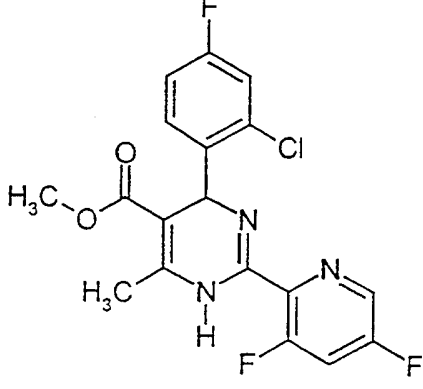
T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
53		131°C	-
54		amorf	0,17 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 7 : 3)
55		124°C	-

T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t. t. [°C]	R _f
56		141°C	-
57		132°C	-
58		amorfní	0,14 (cyklohexan/ ethyl- acetát = 7 : 3)

T a b u l k a 1 (pokračování)

příklad	Struktura	t.t. [°C]	R _f
59	 <chem>CCOC(=O)C1=C(C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N=C1C3=CC=C(C=C3)F</chem>	amorf	0,23 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 7 : 3)
60	 <chem>COC(=O)C1=C(C)N(C2=CC=CC=C2Cl)N=C1C3=CC=C(C=C3)F</chem>	126°C	-

P ř í k l a d 61

Methylester kyseliny 4-(2-chlor-4-fluorfenyl)-2-(3,5-difluor-2-pyridinyl)-6-methyl-1,4-dihydro-pyrimidin-5-karboxylové (viz tabulka 2)

4,5 g (23,2 mmol) hydrochloridu 3,5-difluor-2-pyridinkarboximidamidu (příklad VI) se rozpustí, popřípadě suspenduje se 7,7 g (30 mmol) methylesteru kyseliny 2-acetyl-3-(2-chlor-4-fluorfenyl)-2-propenové (příklad VII) a 2,3 g (27,9 mmol) octanu sodného ve 120 ml isopropylalkoholu a reakční směs se vaří po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem.

Po ochlazení na teplotu místnosti se odsají anorganické soli a roztok se zahustí. Získaný zbytek se vyjme do 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a 35 ml ethylesteru kyseliny octové a fáze se oddělí. Ethylacetátová fáze se ještě extrahuje 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Spojené vodné fáze se třikrát vytřepou vždy 10 ml diethyletheru. Vodná fáze se zalkalísuje hydroxidem sodným a vytřepe se ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se.

Získá se takto 7,4 g (80 %) produktu.,

T.t. : 126 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): 2,4 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 6,0 (s, 1H),
7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (m, 1H),
8,55 (d, $J=2\text{Hz}$, 1h), 9,75 (s, NH) ppm.

Po rozdělení enantiomerů na chirálním sloupci
(Chiralpak AS, Baker, pohyblivá fáze n-heptan/ethylalkohol

23.10.00

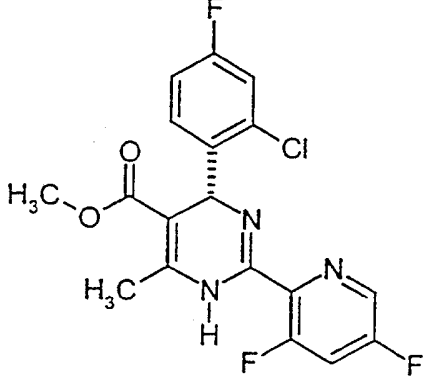
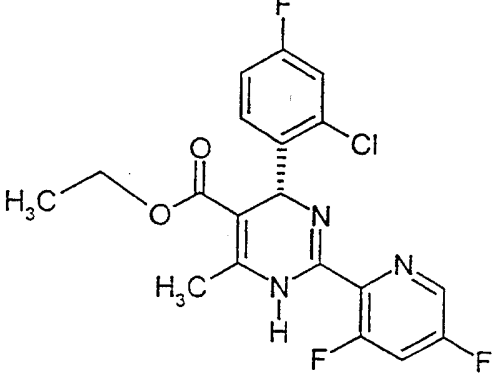
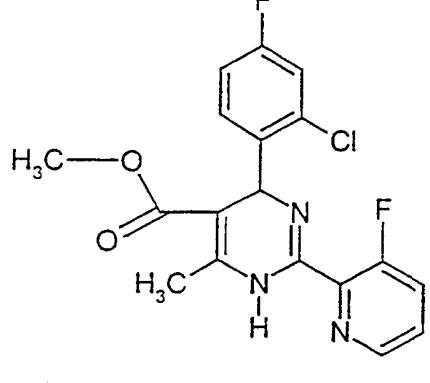
8 : 2) se může získat (-)-enantiomer.

T.t. : 117 °C (z ethylalkoholu)

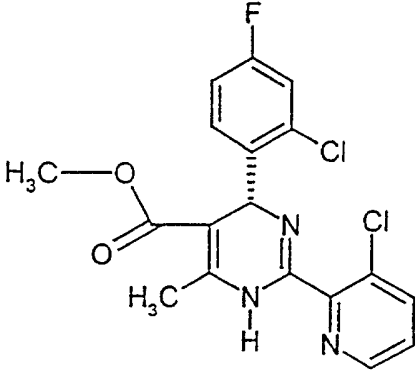
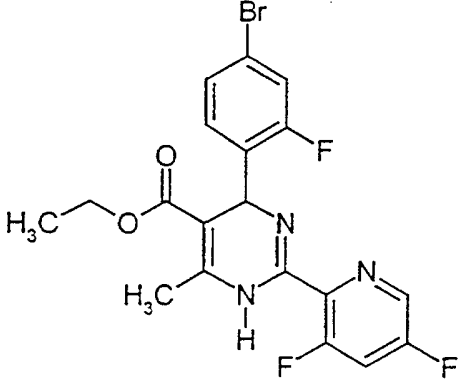
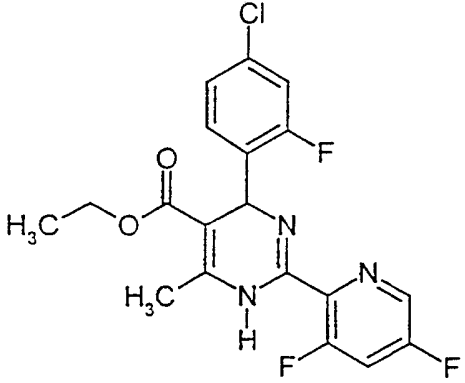
Spec. otáč. : -62,8 ° (methylalkohol).

Analogicky jako je popsáno v příkladě 61 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 2 .

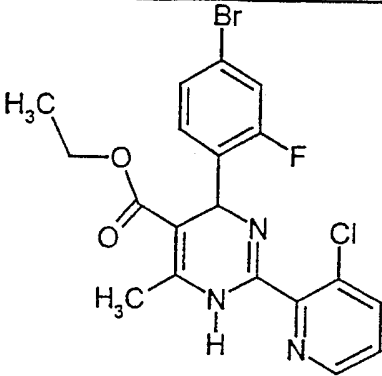
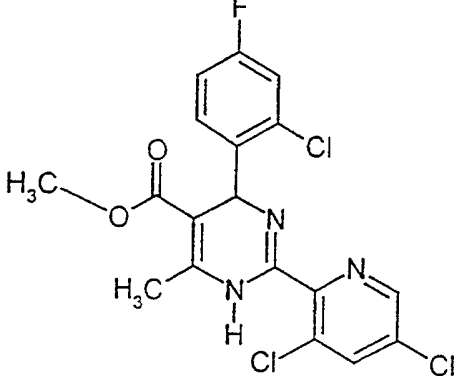
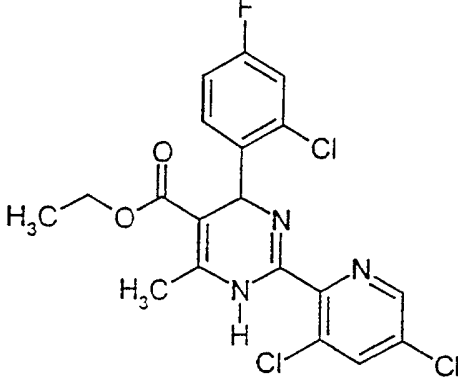
T a b u l k a 2

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
61		117°C (Ethanol) (-)- Enantiomer	-
62		amorf (-)- Enantiomer	0,23 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 7 : 3)
63		amorf	0,36 (toluen/- ethyl- acetát = 1 : 1) (-)-Enan- tiomer

T a b u l k a 2 (pokračování)

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
64		119-120°C (-)- Enantiomer	
65		159°C	-
66		154°C	-

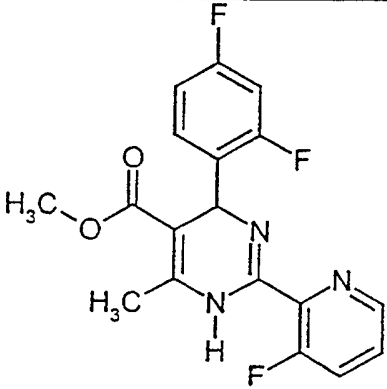
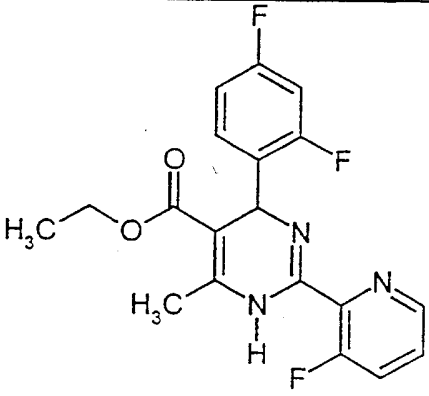
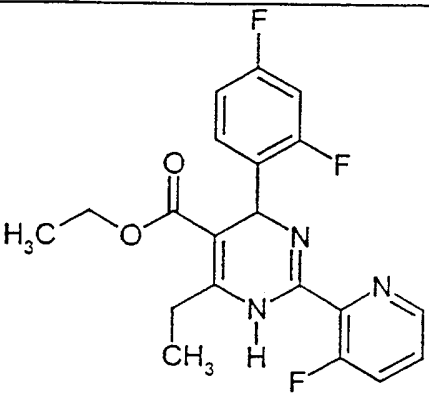
T a b u l k a 2 (pokračování)

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
67		amorf	0,33 (toluen/-ethyl- acetát = 1 : 1) (-)-Enan- tiomer
68		amorf	0,30 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 7 : 3)
69		152°C	0,35 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 7 : 3)

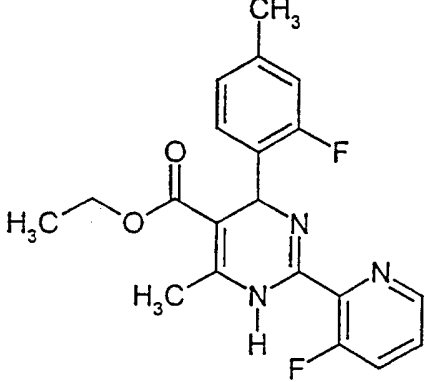
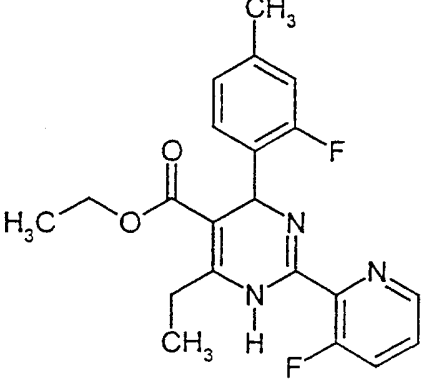
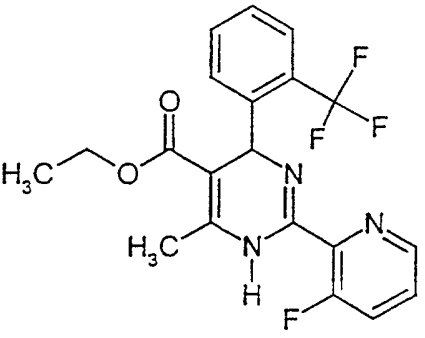
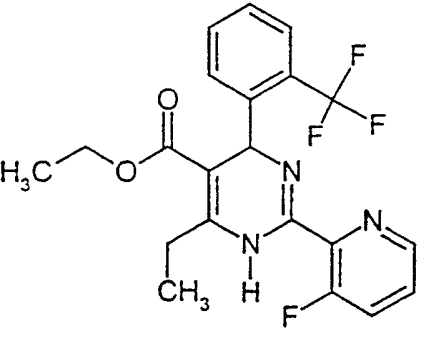
T a b u l k a 2 (pokračování)

Beispiel-Nr.:	Struktura	[M+H]	MS ES +
70		amorf	0,33 (toluen/- ethyl- acetát = 1 : 1)
71		91-93°C (-) Enantiomer	
72		amorf	0,20 (cyklo- hexan/- ethyl- acetát = 1 : 1)
73		amorf	0,27 (CH ₂ Cl ₂ / MEOH= 95 : 5)

T a b u l k a 2 (pokračování)

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
74	 <chem>COC(=O)C1=C(C)N(C2=CC=CC=C2F)N=C1C3=CC=C(C=C3)F</chem>	362	
75	 <chem>CCOC(=O)C1=C(C)N(C2=CC=CC=C2F)N=C1C3=CC=C(C=C3)F</chem>	376	
76	 <chem>CCOC(=O)C1=C(CC)N(C2=CC=CC=C2F)N=C1C3=CC=C(C=C3)F</chem>		371

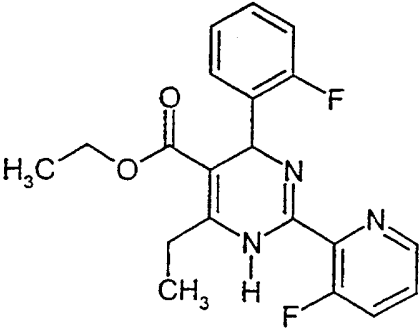
T a b u l k a 2 (pokračování)

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
77		372	
78			385
79		408	
80			421

T a b u l k a 2 (pokračování)

Beispiel-Nr.:	Struktura	[M+H]	MS ES +
81	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)n([c2cc(F)ccn2])c([c3ccc(cc3)C(F)(F)F][N+](=O)[O-])cc1</chem>	453	
82	 <chem>CCOC(=O)c1c(CC)n([c2cc(F)ccn2])c([c3ccc(cc3)C(F)(F)F][N+](=O)[O-])cc1</chem>		466
83	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)n([c2cc(F)c(F)ccn2])c([c3ccc(cc3)C(F)(F)F]F)cc1</chem>		425

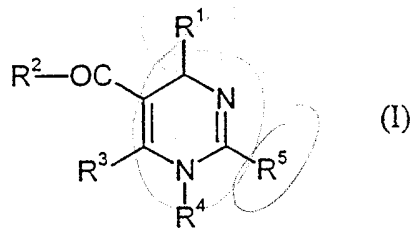
T a b u l k a 2 (pokračování)

příklad	Struktura	[M+H]	MS ES +
84			371 ⁺

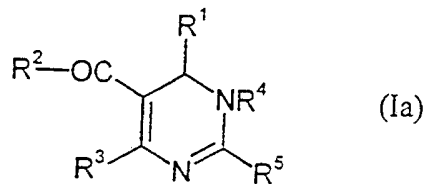
JUDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Našková 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dihydropyrimidinové sloučeniny obecného vzorce I

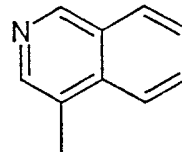
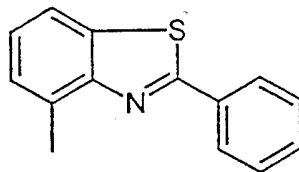


popřípadě jejich isomerní forma obecného vzorce Ia

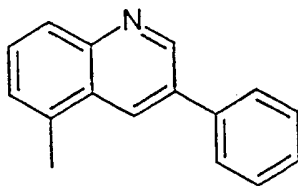


ve kterých

R^1 značí fenylový, furylový, thienylový, triazolylový, pyridylový nebo cykloalkylový zbytek se 3 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytky vzorců



nebo



příčemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo vícekrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethoxyskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxylo a alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo atomy halogenu,

a/nebo uvedené kruhové systémy jsou popřípadě substituované skupinami vzorců $-S-R^6$, $-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-CF_3$ a $-A-CH_2R^{11}$, přičemž

R^6 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomy halogenu,

R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, hydroxysubstituovanou fenylovou skupinu, hydroxyskupinu, acylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxylo, fenylovou skupinou nebo hydroxysubstituovanou fenylovou

skupinou,

A značí zbytek 0, S, SO nebo SO₂ a

R¹¹ značí fenylovou skupinu, která je popřípadě jednou až několikrát, stejně nebo různě substituovaná substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

R² značí zbytek vzorce -XR¹² nebo -NR¹³R¹⁴, přičemž

X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

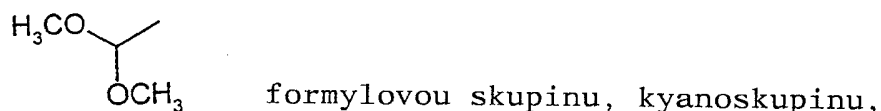
R¹² značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s 1 až 8 uhlíkovými atomy, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva stejné nebo různé heteročleny řetězce ze skupiny zahrnující O, CO, NH, -NH-alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, -N-(alkyl)₂ se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy, S nebo SO₂ a který je popřípadě substituovaný atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo aralkylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí heteroarylovou skupinu nebo skupinu vzorce -NR¹⁵R¹⁶, přičemž

R¹⁵ a R¹⁶ jsou stejné nebo rozdílné a značí

vodíkový atom, benzylovou skupinu
nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

R^3 značí vodíkový atom, aminoskupinu, zbytek vzorce



trifluormethylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, nebo značí přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, který je popřípadě jednou nebo několikrát, stejně nebo různě substituovaný aryloxyskupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, azidoskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem, alkylthioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná azidoskupinou nebo aminoskupinou,

a/nebo je substituovaný triazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, a/nebo může být substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

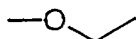
R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo arylovou nebo aralkylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo je alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců $NH-CO-CH_3$ nebo $NH-CO-CF_3$, nebo

R^{17} a R^{18} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový kruh,

nebo

R^3 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methoxyskupinou,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce $-O-$ 

R^4 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-

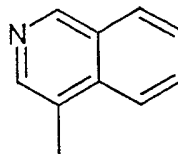
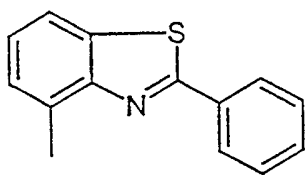
kovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, benzoylovou skupinu nebo acylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy a

R⁵ značí pyridylovou skupinu, která je až třikrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylthioskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, karbalkoxyskupinou, acyloxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinou, nitroskupinou nebo alkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 6 uhlíkovými atomy v každém alkylu,

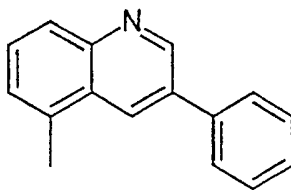
a jejich soli.

2. Dihydropyrimidinové sloučeniny podle nároku 1 , obecného vzorce I , popřípadě Ia , ve kterých

R¹ značí fenylový, furylový, thienylový, pyridylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový zbytek nebo zbytky vzorců



nebo



příčemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, skupinu $\text{SO}_2\text{-CF}_3$, methylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluor-methoxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxykarbonylovou skupinu a skupiny vzorců $-\text{CO-NH-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CO-NH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-(pOH)-C}_6\text{H}_4$, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ nebo $-\text{S-pCl-C}_6\text{H}_4$,

R^2 značí zbytek vzorce $-\text{XR}^{12}$ nebo $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, přičemž

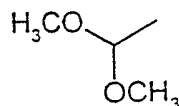
X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

R^{12} značí vodíkový atom, alkenylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou nebo skupinou vzorce $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, přičemž

R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo zbytek vzorce



nebo formylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluormethylou skupinu, cyklopropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou nebo thiazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, a/nebo může být alkyl substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou nebo benzylovou skupinu, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkoxykupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

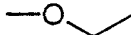
a/nebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců NH-CO-CH_3 nebo NH-CO-CF_3 , nebo

R^{17} a R^{18} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový kruh,

nebo

R^3 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná methoxyskupinou,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce 

R^4 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo acetylovou skupinu a

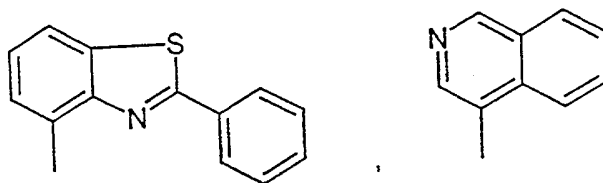
R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

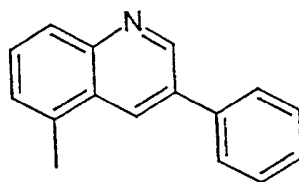
3. Dihydropyrimidinové sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, popřípadě Ia, ve kterých

R^1 značí fenylový, furylový, thienylový, pyridylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový zbytek nebo zbytky

vzorců



nebo



příčemž výše uvedené kruhové systémy jsou popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituované substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, skupinu $\text{SO}_2\text{-CF}_3$, methylovou skupinu, kyano-skupinu, trifluormethoxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu a skupiny vzorců $-\text{CO-NH-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CO-NH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-(pOH)-C}_6\text{H}_4$, $-\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ nebo $-\text{S-pCl-C}_6\text{H}_4$,

R^2 značí zbytek vzorce $-\text{XR}^{12}$ nebo $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, přičemž

X značí vazbu nebo kyslíkový atom,

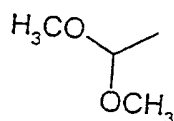
R^{12} značí vodíkový atom, alkenylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo al-

kylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná pyridylovou skupinou, kyanoskupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou nebo skupinou vzorce $-NR^{15}R^{16}$, přičemž

R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo rozdílné a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu a

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom, aminoskupinu nebo zbytek vzorce



nebo formylovou skupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru nebo chloru, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou nebo thiazolylovou skupinou, která sama může být substituovaná až třikrát alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly,

a/nebo může být alkyl substituovaný skupinami vzorců $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ nebo $-(\text{CO})_a-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, přičemž

a značí číslo 0 nebo 1 a

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový

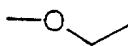
atom, fenylovou nebo benzylovou skupinu, nebo značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou nebo benzylovou skupinou, přičemž fenylová nebo benzylová skupina je popřípadě jednou nebo dvakrát substituovaná, stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a/nebo je alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy popřípadě substituovaná skupinami vzorců NH-CO-CH_3 nebo NH-CO-CF_3 , nebo

R^{17} a R^{18} tvoří společně s dusíkovým atomem morfoli-
nový, piperidinylový nebo pyrrolidinylový
kruh,

nebo

R^3 značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substi-
tuovaná methoxyskupinou,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce 

R^4 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, benzoylovou
skupinu nebo acetylovou skupinu a

R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substi-
tuovaná stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru,

nebo alkokyskupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

4. Dihydropyrimidinové sloučeniny podle nároku 1 , obecného vzorce I , popřípadě Ia , ve kterých

R^1 značí fenylový zbytek, který je popřípadě jednou nebo dvakrát, stejně nebo různě substituovaný substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, methylovou skupinu nebo nitroskupinu,

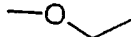
R^2 značí zbytek vzorce $-XR^{12}$, přičemž

X značí kyslíkový atom a

R^{12} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^3 značí methylovou, ethylovou nebo cyklopropylovou skupinu,

nebo

R^2 a R^3 tvoří společně zbytek vzorce 

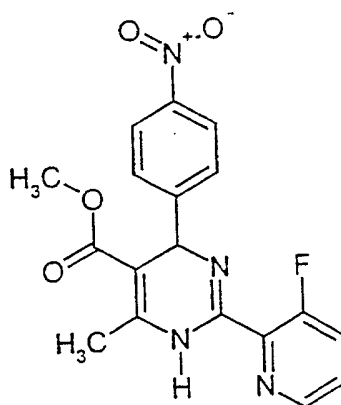
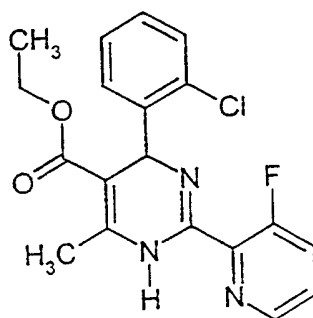
R^4 značí vodíkový atom nebo acetylovou skupinu a

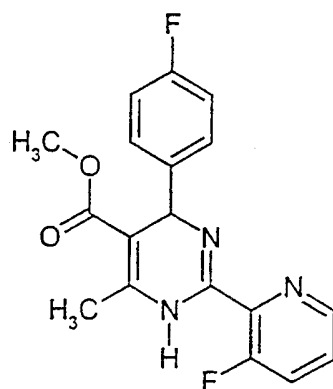
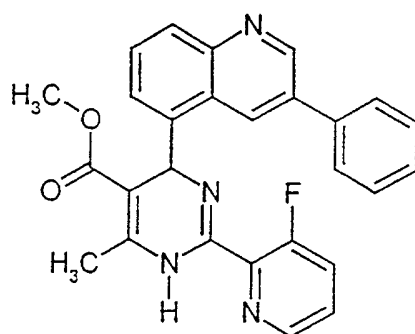
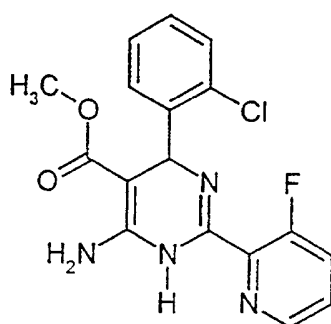
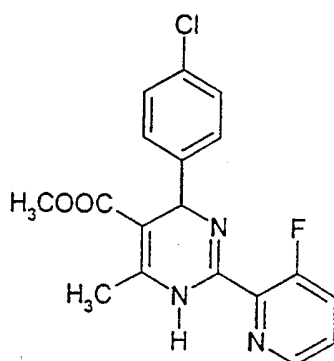
R^5 značí pyridylovou skupinu, která je až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru,

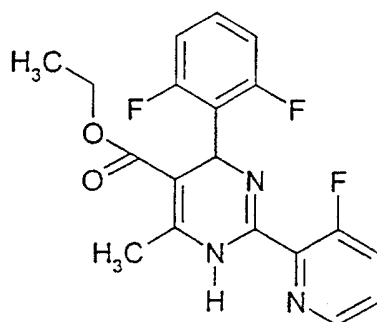
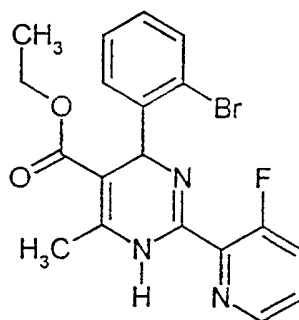
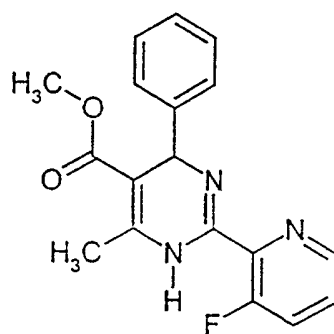
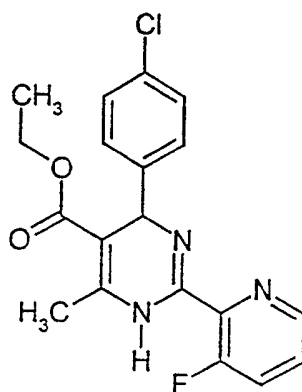
a jejich soli.

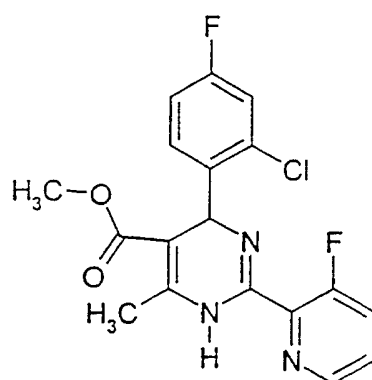
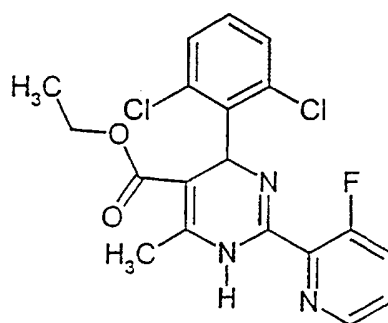
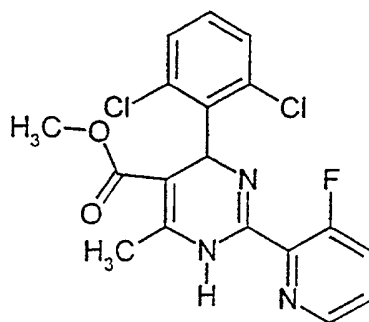
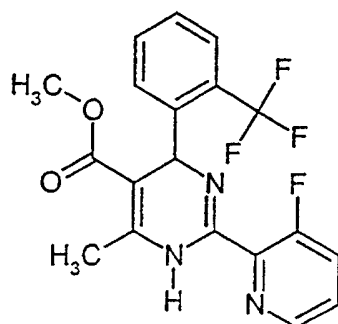
5. Dihydropyrimidinové sloučeniny podle nároku 1 ,
obecného vzorce I , popřípadě Ia , ve kterých R^5 značí
2-pyridylovou skupinu, která je substituovaná jedním nebo
dvěma atomy fluoru.

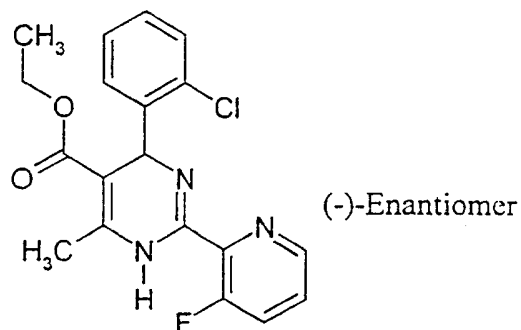
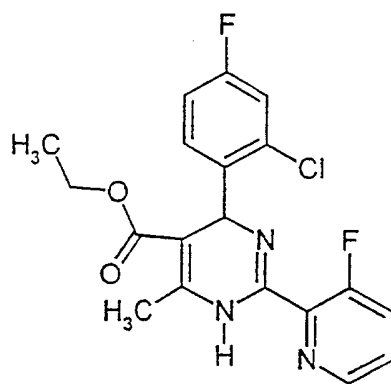
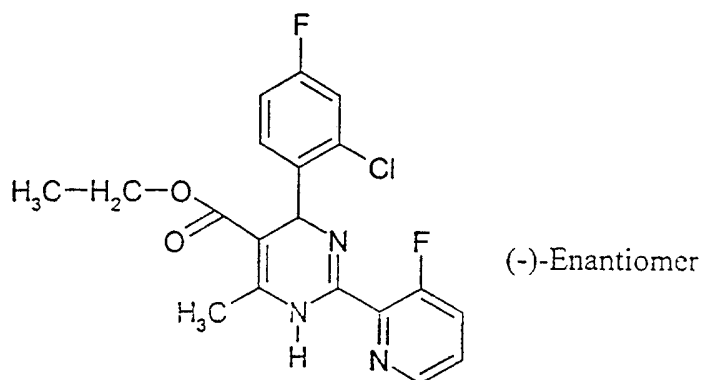
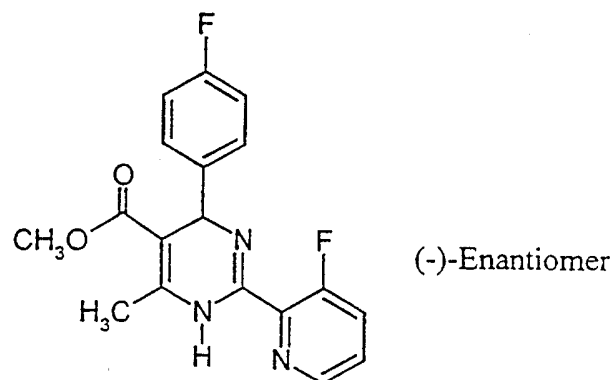
6. Sloučeniny podle nároku 1 s následující strukturou

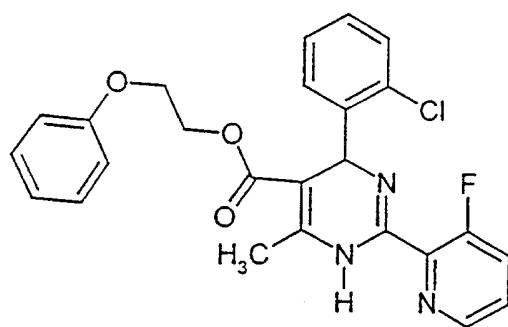
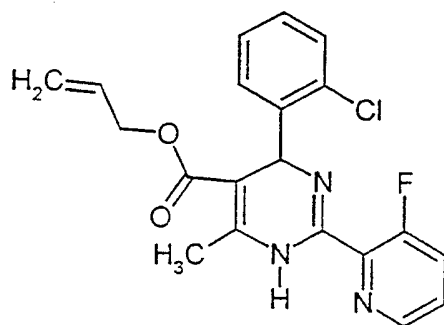
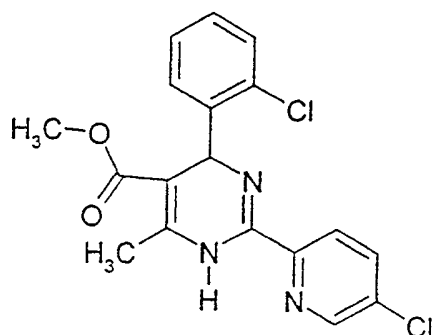
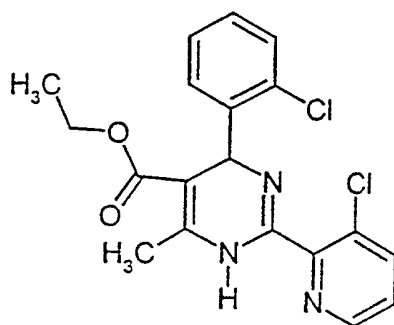


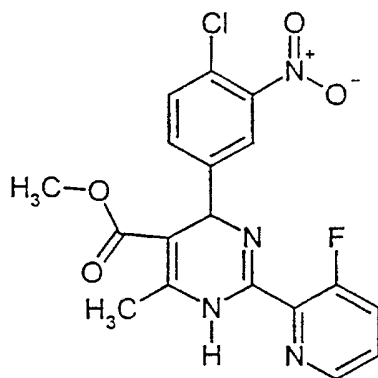
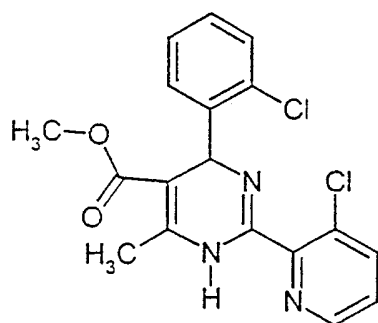
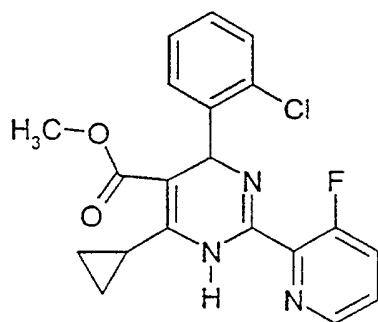
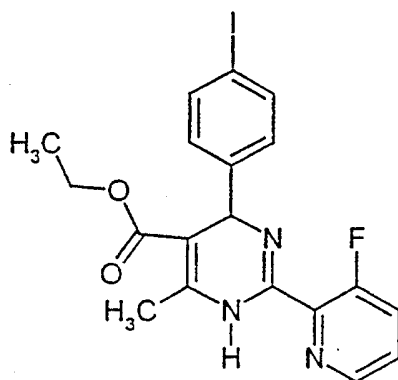


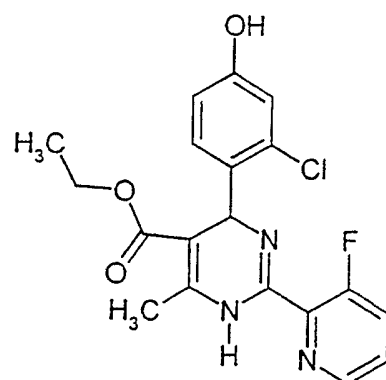
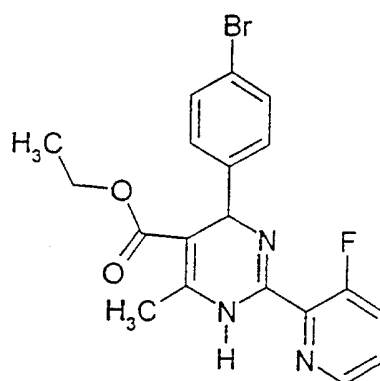
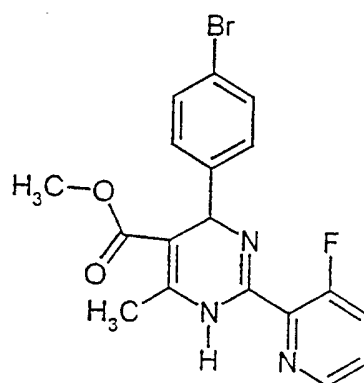
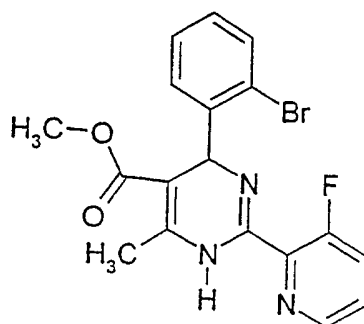


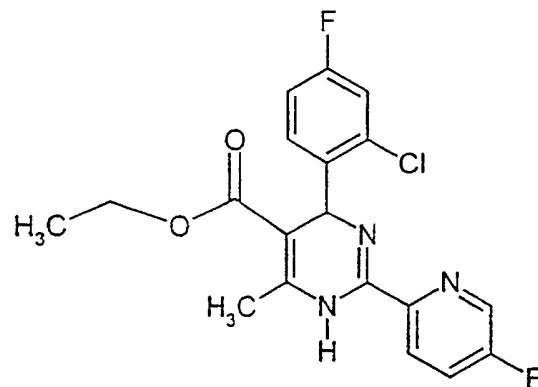
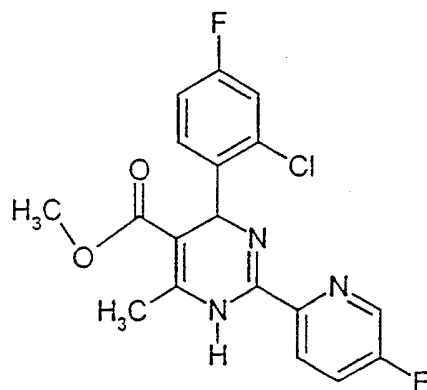
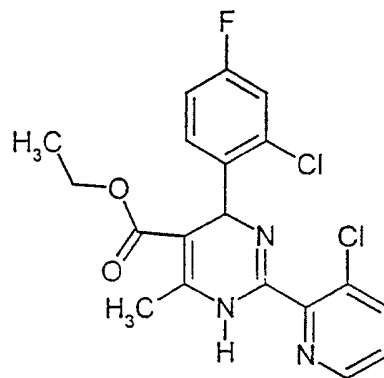
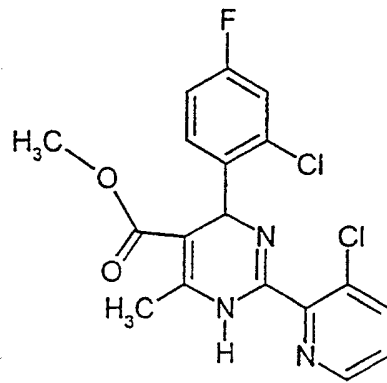


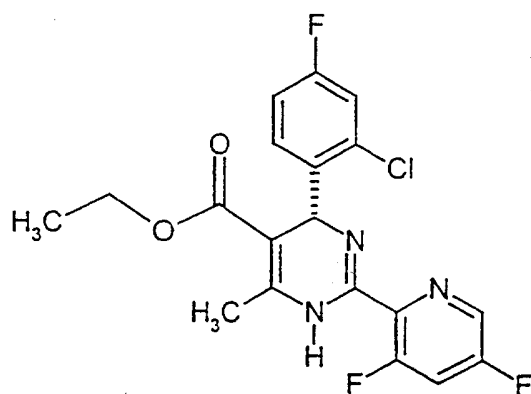
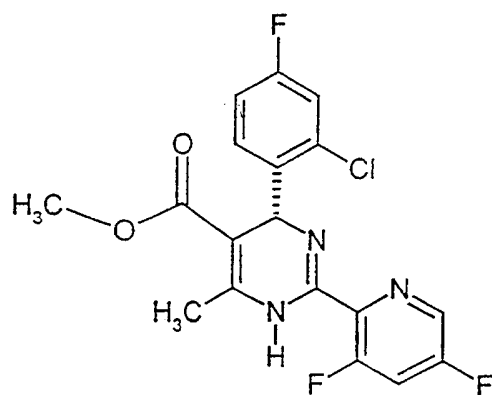
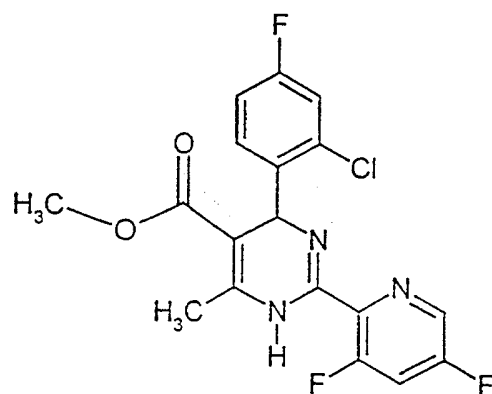
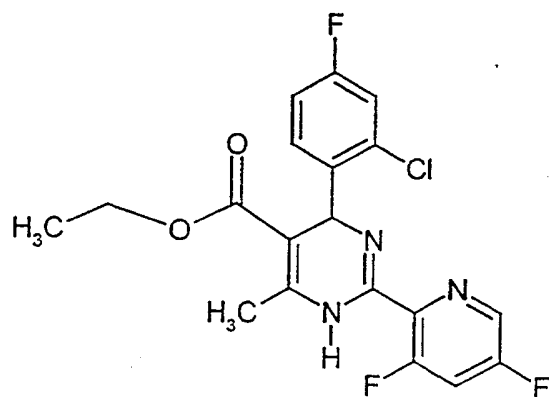


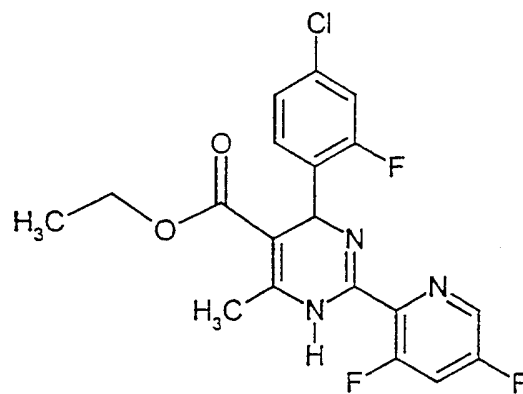
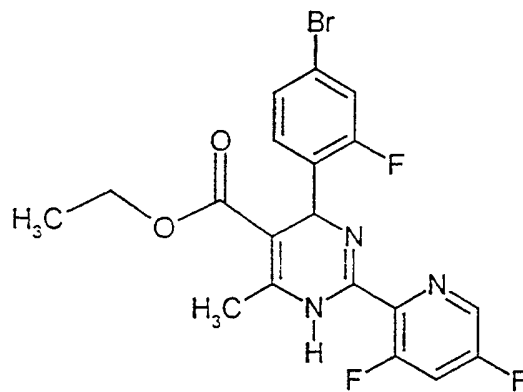
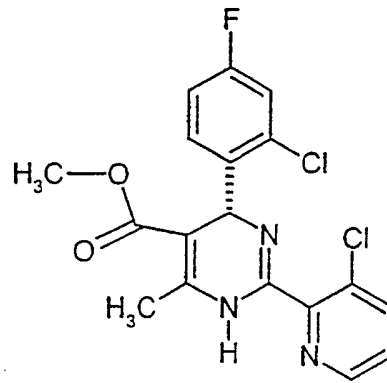




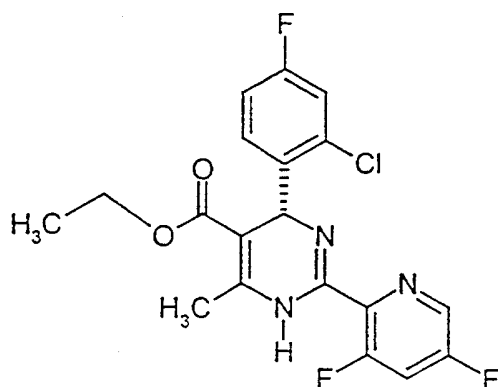
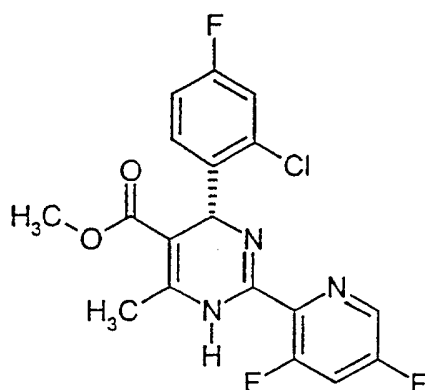








7. Sloučeniny podle nároku 1 s následující strukturou



nebo jejich soli.

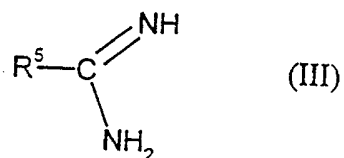
8. Způsob výroby dihydropyridinů obecného vzorce I podle nároků 1 až 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

[A] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

s amidiny nebo jejich hydrochloridy obecného vzorce III



ve kterém má R^5 výše uvedený význam

a se sloučeninami obecného vzorce IV

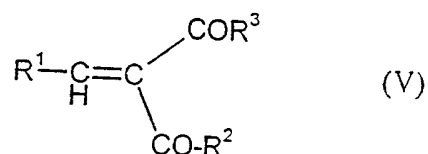


ve kterém mají R^2 a R^3 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertního organického rozpouštědla s přídavkem nebo bez přídavku base, popřípadě kyseliny,

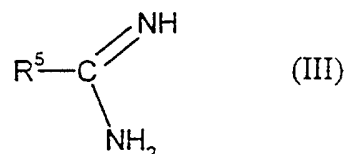
nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce V



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

s amidiny obecného vzorce III



ve kterém má R^3 výše uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti inertního organického rozpouštědla při teplotě v rozmezí 20°C až 150°C s přídavkem nebo bez

přídavku base nebo kyseliny,

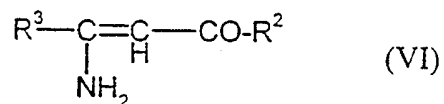
nebo se

[C] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

se sloučeninami obecného vzorce VI

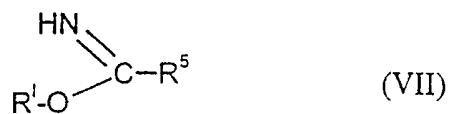


ve kterém mají R^2 a R^3 výše uvedený význam

a s amidiny obecného vzorce III , jak je popsáno výše,

nebo se

[D] nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce IV a iminoethery obecného vzorce VII

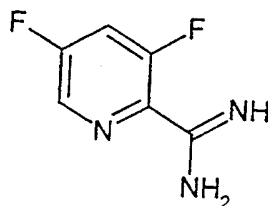


ve kterém má R^5 výše uvedený význam a

R^I značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

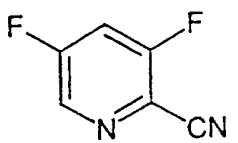
za přítomnosti amoniových solí.

9. Sloučenina vzorce



a její asoli.

10. Sloučenina vzorce



11. Léčivo, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo Ia podle některého z nároků 1 až 7 a popřípadě další farmaceutické účinné látky.

12. Způsob výroby léčiv, vyznačující se tím, že se alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I nebo Ia podle některého z nároků 1 až 7 převede za případného použití obvyklých pomocných látek a nosičů na vhodnou aplikační formu.

13. Sloučeniny obecného vzorce I nebo Ia podle některého z nároků 1 až 7 pro použití jako léčiva.

14. Použití sloučenin obecného vzorce I nebo Ia podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiv.

15. Použití sloučenin obecného vzorce I nebo Ia podle

některého z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiv pro ošetření akutních nebo chronických virových onemocnění.

16. Použití sloučenin obecného vzorce I nebo Ia podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiv pro ošetření akutních nebo chronických infekcí hepatitidou B .