(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

192406

B

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) NSZO.

C 07 D 211/90

A 61 K 31/44

A bejelentés napja: (22) 1984. VI. 1. (21) 2145/84

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP
(32) 1983. VI. 2. 1983. XI. 9.
(31) 58-96995 58-209178 1983. VI. 8.
58-100857

A közzététel napja: (41) (42) 1985. III. 28.

Megjelent: (45) 1989. 04. 17.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)

Yamaguchi Hisao, vegyészkutató, Kanno Hideo, vegyészkutató, Okamiya Yoshiaki, gyógyszerészkutató, Sunakawa Kiyotaka, gyógyszerészkutató, Tokió, JP

Szabadalmas: (73)

TEIJIN Limited, Tokió, JP

(54) **Eljárás 1,4-dihidropiridin-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok vagy savaddiciós sóik előállítására. Az (I) általános képletben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport,

R^5 és R^7 azonos vagy különböző és jelentésük 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom

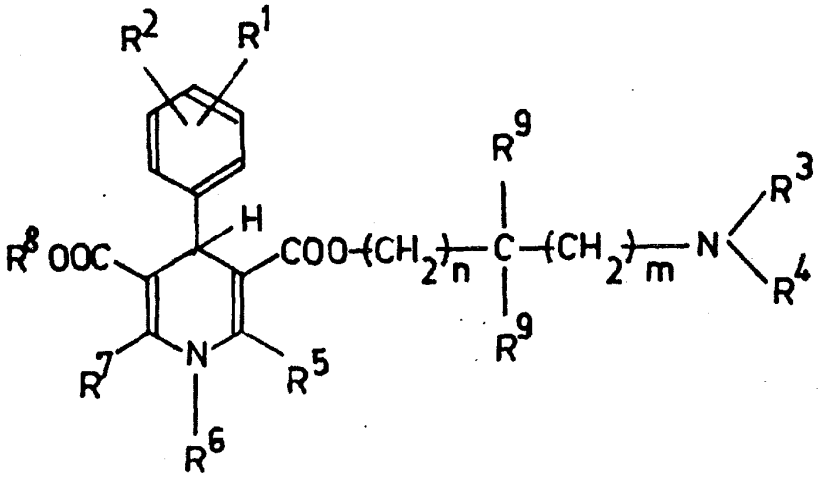
R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n és m azonos vagy különböző és jelentésük 0–4-ig terjedő egész szám,

azzal a megkötéssel, hogyha R^1 vagy R^2 hidrogénatomot jelent, akkor R^9 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az 1,4-dihidropiridin-származékok erős vérnyomáscsökkentő hatással és hosszú hatástartammal tűnnek ki.



(I)

A találmány tárgya eljárás új 1,4-dihidropiridin-származékok előállítására, valamint a vegyületek erős gyógyászati hatása, pl. vérnyomáscsökkentő és értágító hatása következtében, gyógyszerkészítmények előállítására.

Számos 1,4-dihidropiridin-származék ismert mint vérnyomáscsökkentő és értágító hatású szer. Így pl. a 4-(2-nitro-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-dimetil-észter (a továbbiakban Nifedipin) ismert, mint erős gyógyhatású anyag, pl. koronária értágító hatású anyag (3 644,627 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és ez a vegyület angina pectoris ellen általánosan használt. Bár a Nifedipin kiváló farmakológiai hatású, bizonyos hátrányokkal is rendelkezik, mégpedig gyengén oldódik vízben, kémiailag nem stabil és gyógyhatása rövid időtartamú.

A Nifedipin-származékok széles változatát állították már elő, Így pl. a 4-(2,3-diklór-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metilészter-5-etilészter (a továbbiakban Felodopin), amelyet az (A) képlettel jellemezhetünk és amelyet a 9083/80 sz. japán közzétételi iratban írtak le. A Felodipin olyan 1,4-dihidropiridin-származék, amelynek a 4-helyzetben egy 2,3-diszubsztituált fenilcsoportja van és amely szelektíven tágítja a perifériás értraktusokat (9083/80 sz. japán közzétételi irat, Official Gazette, 2. oldal, bal alsó oszlop, 13-16. sor). Ez az anyag azonban gyengén oldódik vízben és értágító hatása sem elég erős.

Egy másik példa az 1,4-dihidropiridin-származékokra a (B) általános képletű vegyület, amelyet a 24277/75 sz. japán közzétételi iratban írtak le és a (B) képletben R jelentése hidrogénatom vagy egyenes- vagy elágazóláncú telített alifás csoport, R' és R'' azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy alkilcsoport, R^2 jelentése arilcsoport, amely egy, két vagy három szubsztituenst hordozhat, melyek jelentése lehet nitro-, ciano-, azido-, alkil-, alkoxi-, aciloxi-, alkoxikarbonil-, amino-, acilamino-, alkilamino-, dialkilamin-, dialkil-amino-, SOn-alkil-csoport – ahol n = 0, 1 vagy 2-, továbbá fenil-, trifluor-metil-csoport, halogénatom, O, jelentése egyenesláncú vagy elágazóláncú vagy ciklusos telített vagy telítetlen szénhidrogénlánc, amely egy vagy több hidroxilcsoportot tartalmazhat szubsztituensként és meg lehet szakítva egy vagy két oxigénatommal, R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy egyenes- vagy elágazóláncú alkil-csoport és X jelentése egyenes- vagy elágazóláncú alkiléncsoport.

Ez a vegyület N,N-dialkil-amino-alkoxi-karbonil-csoportot (-COO-X-NR'R'') tartalmaz az 5-helyzetben szubsztituensként. Leírják, hogy ez a vegyület jelentősen képes tágítani a koronária eret hosszú ideg (24277/75 sz. japán közzétételi irat, Official Gazette 17. oldal, bal alsó oszlop, 3-9. sor). Ez az 1,4-dihidropiridin-származék azonban nem kielégítő vérnyomáscsökkentő és hatástartam szempontjából a feltalálók vizsgálatai szerint.

A 3 985 758 sz. amerikai egyesült államokbeli leírás leír pl. egy (C) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékot, amelyben R jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, R^1 és R^2 metilcsoportot jelent, R^3 jelentése fenil-, benzil-, halogén-benzil- vagy alkoxi-benzil-csoport, R^4 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, A jelentése alkiléncsoport, R^5 jelentése metil- vagy rövidszénláncú alkoxicsoport és R^6 jelentése nitro- vagy trifluor-metil-csoport.

Ezek közül a vegyületek közül a legtipikusabb a 4-(3-nitro-fenil)-2,6-dimetil-1,4-hidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-metil-észter 5-β-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-hidroklorid (a továbbiakban Nicardipin). Ez a vegyület széles körben elterjedt. Ezt a típusú vegyületet szerkezetileg az jellemzi, hogy a 4-helyzetben egy mono-szubsztituált fenilcsoportot tartalmaz és az 5-helyzetben pedig egy N-alkil-N-aralkil-amino-alkoxi-karbonil-csoportot hordoz. A 3 985 758 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás leírja azt is, hogy ezek a vegyületek agyértágító hatásúak és igen jó vízoldékonysággal tűnnek ki.

A 3 985 758 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás azonban nem ad konkrét példákat olyan 1,4-dihidropiridin-származékokra, amelyek az 5-helyzetben N-alkil-N-aralkil-amino-elágazó alkoxi-karbonil-csoportot tartalmaznának, vagy nem tesz utalást olyan 1,4-dihidropiridin-származékra sem, amely a 4-helyzetben diszubsztituált fenilcsoportot tartalmazna. A 3 985 758 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az 1,4-dihidropiridin-származékok farmakológiai hatásának időtartamáról sincsen szó.

A találmány szerint azt találtuk, hogy a Nicardipin nevű 1,4-dihiropiridin-származék nem mutat elég erős vérnyomáscsökkentő hatást és egyéb gyógyászati hatást és hogy hatás-időtartama sem elég hosszú.

A találmány célja az volt, hogy új 1,4-dihidropiridin-származékokat állítsunk elő, melyeknek jó gyógyászati hatása, pl. vérnyomáscsökkentő és értágító hatása legyen.

A találmány szerint tehát új 1,4-dihidropiridin-származékokat állítottunk elő, melyek igen hatásos vérnyomáscsökkentő és értágító szerek és igen hosszú tartamú gyógyhatással rendelkeznek.

A találmány további tárgya olyan 1,4-dihiropiridin-származék előállítása, amely diszubsztituált fenilcsoportot tartalmaz a 4-helyzetben és egy N-alkil-N-fenil-alkil-amino-(egyenes vagy elágazó alkoxi)-karbonil-csoportot az 5-helyzetben és amely az irodalomban még korábban nem szerepelt.

A találmány szerint előállítottunk továbbá olyan új 1,4-dihidropiridin-származékot is, amely a 4-helyzetben mono-szubsztituált fenilcsoportot és az 5-helyzetben N-alkil-N-fenil-alkil-amino-(elágazóláncú alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmaz.

A találmány további célja, hogy kémiailag elég stabil új 1,4-dihidropiridin-származékot állítsunk elő.

A találmány szerint olyan 1,4-dihidropiridin-származékot állítunk elő, amely sokkal kevesebb aszimmetrikus szénatomot tartalmaz molekulájában és ezért könnyen alkalmazható gyógyászati készítményekben.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítményeket a keringési rendszer megbetegedéseinek gyógyítására alkalmazzuk.

A találmány szerinti (I) általános képletben R^1 és R^2 azonos vagy különböző, jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, nitrocsoport, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 egyidejűleg nem jelent hidrogénatomot,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése fenil-1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^5 és R^7 azonos vagy különböző, jelentésük 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n és m azonos vagy különböző és jelentésük 0–4-ig terjedő egész szám,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot jelent, akkor R^9 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

és előállítottuk továbbá az (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok savaddiciós sóit is.

Az 1,4-dihidropiridin-származékokat két fő csoportba oszthatjuk R^1, R^2 és R^9 szubsztituensek definiciója szerint.

a) Olyan 1,4-dihidropiridin-származékok, amelyekben R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük halogénatom vagy nitrocsoport és R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Ebben az esetben a találmány szerinti 1,4-dihidropiridin-származékokat az (I-a) képlet jellemzi, ahol R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, n és m jelentése a fenti.

A fentemlített (I-a) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok olyan szerkezetűek, hogy a 4-helyzetben diszubsztituált fenilcsoportot és az 5-helyzetben N-alkil-N-fenil-alkil-amino-(egyenes- vagy elágazóláncú alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmaznak. Az 1,4-dihiropiridin-származékok, amelyek ilyen szubsztituenseket tartalmaznak, igen erős farmakológiai hatásúak, beleértve a vérnyomáscsökkentő és értágító hatást és jelentősen hosszú a gyógyhatásuk időtartama is. Az 1,4-dihidropiridin-származéknál a 4-helyzetű fenilcsoport R^1 és R^2 szubsztituenseinek kívánatos helyzete a 2- és 3-helyzet vagy a 2- és 5-helyzet, mert ebben az esetben az 1,4-dihidropiridin-származék igen erős gyógyászati hatású és hatás-időtartama is hosszú. R^1 és R^2 nitrocsoport vagy halogénatom és halogénatomként megemlíthetők a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, különösen kívánatos a fluor- és klóratom.

Az R^9 az 5-helyzetben az észtercsoportban az 1,4-dihidropiridin-származéknál hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, különösen 1–4 szénatomos alkilcsoport lehet. Abban az esetben, ha R^9 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, akkor a találmány szerint előállított 1,4-dihidropiridin-származék különösen hosszú hatástartamú. A szénatom, amelyhez az R^9 kapcsolódik, két azonos R^9 csoportot tartalmaz és ezért nincs szimmetria centruma. Ennek a ténynek a következménye, hogy a találmány szerint előállított 1,4-hidropiridin-származék kevesebb számú aszimmetrikus szénatomot taralmaz az egész molekulában és ezért nincs szükség az optikai izomerek rezolválására, ily módon gyógyászati felhasználásra a származék igen alkalmas. R^9 1–4 szénatomos alkilcsoport jelentése esetén az alkilcsoport pl. metil-, etil-, n-propil-, n-butil-csoport, különösen a metilcsoport előnyös.

b) Olyan 1,4-dihidropiridin-származékok, amelyeknél az (I) általános képletben R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot és R^9 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Ebben az esetben az 1,4-dihidropiridin-származékot az (I-b) általános képlet szemlélteti, ahol R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, n és m jelentése a fenti.

Az (I-b) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok az 5-helyzetben N-alkil-N-fenil-alkil-amino-(elágazóláncú alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmaznak. Az ilyen szubsztituenseket tartalmazó 1,4-dihidropiridin-származékok igen erős gyógyhatást mutatnak, beleértve a vérnyomáscsökkentő hatást és különösen hosszú időtartamú gyógyhatást mutatnak. Az (I-b) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékoknál különösen előnyös, hogyha a 4-helyzetű fenilcsoport nitro- vagy halogénatom szubsztituense a 2- vagy 3-helyzetben van. Az előnyös halogénatomok ugyanazok, mint az (I-a) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékoknál. Az R^9 jelentésében az alkilcsoportok is azonosak. Ha az 1,4-dihidropiridin-származékoknál R^9 alkilcsoportot jelent, akkor a molekulákban itt is csökkentett az aszimmetrikus szénatomok száma.

Az (I), (I-a) és (I-b) képletekben R^3 jelentése alkilcsoport. Ide tartoznak az egyenesláncú és elágazóláncú 1–4 szénatomos alkilcsoportok, pl. a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-csoport, R^3 előnyösen egyenesláncú és 1–4 szénatomos, pl. metil-, etil-, n-propil-, különösen metil- vagy etilcsoport.

R^4 fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoportot jelent. Példaképpen megemlítjük a benzil- és fenilcsoportot, előnyösen benzilcsoportot jelent.

R^5 és R^7 lehet azonos vagy különböző és jelentésük alkilcsoport. Idetartoznak az egyenes- vagy elágazóláncú 1–5 szénatomos alkilcsoportok, pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-csoport. R^5 és R^7 előnyösen metilcsoportot jelent.

R^8 jeletnése 1–5 szénatomos alkilcsoport. Például egyenes- vagy elágazóláncú alkilcsoport, pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentilcsoport.

Az (I), (I-a) és (I-b) általános képletekben n és m jelentése azonos vagy különböző és egész számot jelenthetnek 0-tól 4-ig, előnyösen 1–3.

A fenti képletekkel jellemzett 1,4-dihidropiridin-származékok savaddiciós sók is lehetnek. A savaddiciós sókat képezhetjük szervetlen savakkal, szerves karbonsavakkal vagy szerves szulfonsavakkal, előnyösen szervetlen savakkal, különösen ásványi savakkal.

A savakra példaképpen megemlíthetjük az ásványi savakat, pl. a sósavat, hidrogén-bromidot, kénsavat foszforsavat, továbbá szerves karbonsavakat, pl. ecetsavat, propionsavat, oxálsavat, citromsavat, mandulasavat, maleinsavat, fumársavat, tejsavat és glutaminsavat, valamint szerves szulfonsavakat, pl. metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat és kumil-szulfonsavat.

Az (I) általános képletű vegyületekre példaképpen a következőket soroljuk fel.

(I-a) képletű vegyületek

(100) 2,6-dimetil-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter

(102) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(n-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter

(104) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter

(106) 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-

-etil-5-karbonsav-metilészter
(108) 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(110) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(112) 2,6-dimetil-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-etil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(114) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-4-fluor-benzil-N-etil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(116) 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-etil-amino)-propil-5-karbonsav-metilészter
(118) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-propil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(120) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(124) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-fenetil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-propilészter
(130) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(132) 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(134) 2,6-dimetil-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(136) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(140) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(142) 2,6-dimetil-4-(5-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(144) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(146) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(152) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(154) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(156) 2,6-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(158) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(160) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-etilészter
(162) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-etilészter
(614) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-izopropilészter
(166) 2,6-dimetil-4-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil5-karbonsav-metilészter
(168) 2,6-dimetil-4-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(170) 2-etil-6-metil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(172) 2,6-dimetil-4-(2,5-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(174) 2,6-dimetil-4-(2,6-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(176) 2,6-dimetil-4-(2,3-difluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(178) 2,6-dimetil-4-(2,5-difluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(180) 2,6-dimetil-4-(2,5-difluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(182) 2,6-dimetil-4-(2,6-difluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(184) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(186) 2,6-dimetil-4-(3-fluor-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3(,5)-(di)karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(188) 2,6-dimetil-4-(3-fluor-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(190) 2,6-dimetil-4-(3-fluor-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(192) 2,6-dimetil-4-(5-fluor-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(194) 2,6-dimetil-4-(5-klór-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(196) 2,6-dimetil-4-(2-klór-6-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-5-karbonsav-metilészter
(198) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-6-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(204) 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-izopropil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(210) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-propil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(212) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-5-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-pentil-5-karbonsav-metilészter
(220) 2,6-dietil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-

-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(222) 2,6-dipropil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(224) 2,6-dimetil-4-(2-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(226) 2,6-dimetil-4-(2-klór-4-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(228) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dietil-propil-5-karbonsav-metilészter
(232) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-fenetil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(234) 2,6-dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-butil-5-karbonsav-metilészter
(238) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-fenetil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(242) 6-metil-2-propil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(244) 2,6-dipropil-4-(2-fluor-3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(246) 2-metil-6-propil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(254) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(256) 6-etil-2-metil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(258) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil-5-karbonsav-metilészter
(264) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-butil-5-karbonsav-metilészter
(266) 2-metil-6-propil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsáv-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-metilészter
(272) 2,6-dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-fenetil-N-izopropil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(276) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(278) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-5-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-pentil-5-karbonsav-metilészter
(280) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-5nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-izopropil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metészter
(284) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-4-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-5-karbonsav-propilészter

(I-b) képletű vegyületek

(300) 2,6-dimetil-4-(2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(302) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(304) 2,6-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(306) 2,6-dimetil-4-(2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dietil-propil-5-karbonsav-metilészter
(308) 2,6-dimetil-4-(2nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-etil-amino)-2,2-dimetil-butil-5-karbonsav-etilészter
(310) 2,5-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(312) 2,6-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-izopropilészter
(316) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(318) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-4-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-butil-5-karbonsav-metilészter
(320) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-5-(N-benzil-N-metil-amino)-3,3-dimetil-pentil-5-karbonsav-metilészter
(322) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-porpil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(324) 2,6-dipropil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(338) 2,6-dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-fenetil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(344) 6-etil-2-metil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(346) 6-metil-2-propil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(348) 2,6-dimetil-4-(2-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter
(350) 2,6-dimetil-4-(2-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter

Az alábbi példákban a találmány szerint előállított vegyületeket a fenti számozásnak megfelelően jelöljük. Igy pl. a (100) vegyület hidrokloridja az alábbiakban (100)-hidrokloridként jelentkezik.

A találmány szerint előállított 1,4-dihidropiridin-származékok előállítási eljárását az alábbiakban részletezzük.

Különböző módszerekkel (1–8. reakcióvázlat) állíthatjuk elő az 1,4-dihidropiridin-származékokat, a részleteket a következőkben fejtjük ki.

1. reakcióvázlat

Ebben a reakcióvázlatban a (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékokat reagáltatjuk a (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékokkal. A terméket ezután sóképzési reakciónak vetjük kívánt esetben alá. A (II) képletben R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, n és m jelenetése a fent megadott. A (III) képletben R^1, R^2, R^7 és R^8 jelentése a fenti.

A (II) általános képletű enamino-karboxilát-szár-

mazékot megfelelő acetoacetát-származékból és.aminvegyületből állíthatjuk elő ismert módon (Chem. Pharm. Bull., 27. kötet, 1926 /1979/, J. A.C.S., 67, 1017 /1945/).

A (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékot a megfelelő benzaldehid-vegyületből és acetoacetát-származékból állíthatjuk elő ismert módszerrel (Chem. Ber. 31. kötet, 730 /1988/, Arzneim. Frosch., 31. kötet, 407 /1981/).

A (II) általános képletű enamino-karboxilát-származék és a (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezzük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés alkalmazásával.

Oldószerként használhatunk pl. rövidszénláncú alkil-alkoholokat, pl. metanolt, etanolt, propanolt, 2-propanolt, n-butanolt és terc-butanolt, halogénezett szénhidrogéneket, pl. diklór-metánt, kloroformot, 1,2-diklór-etánt és triklór-etánt, aromás szénhidrogéneket, pl. benzolt, toluolt, xilolt, piridint, étereket, pl. dioxánt, dietil-étert és tetrahidrofuránt, dimetil-szulfoxidot, dimetil-formamidot vagy dimetil-acetamidot.

Használhatjuk a fenti oldószerek elegyét is és ezek az oldószerek vizet is tartalmazhatnak.

A reakció hőmérséklete 30 és 180 °C, előnyösen 50 és 150 °C között változhat. A reakció időtartama a reakcióhőmérséklet függvénye, valamint függ a reagensek mennyiségétől és a használt oldószertől, rendszerint 1 és 24 óra között van.

A (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékot 0,8-1,5 mól mennyiségben használjuk 1 mól (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékhoz viszonyítva.

A reakciót bázikus vegyület jelenlétében is végrehajtjuk. Ilyen bázikus vegyület lehet tercier amin, pl. trietil-amin, tripropil-amin, N,N-dimetil-anilin, N-metil-morfolin, N-metil-piperidin és piridin. A bázikus vegyület 0,1-2,0 mól mennyiségben használhatjuk 1 mól (III) általános képletű enamino-karboxilát-származékra vonatkoztatva.

A kívánt terméknek a kapott reakcióelegytől való elválasztását és tisztítását extrahálással, kristályosítással, oszlopkromatografálással stb. végezhetjük.

A kívánt terméket tisztíthatjuk azután, hogy a reakciótermékét sóképzésnek vetjük alá.

A sóképzési reakció önmagában ismert és úgy hajtható végre, hogy az 1,4-dihidropiridin-származékot, amely aminocsoportot tartalmaz, a fent leírt savval semlegesítjük éterekben, pl. dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, alkoholokban, pl. metanolba, etanolban, propanolba, 2-propanolban vagy szénhidrogénekben, pl. benzolban, toluolban és xilolban vagy alkoholokban, amelyek vizet tartalmaznak.

2. reakcióvázlat

A 2. reakcióvázlatban a (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékot reagáltatjuk a (IV) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékkal. A terméket kívánt esetben sóképzési reakciónak vetjük alá.

A (IV) általános képletben X jelentése halogénatom. A halogénatom lehet klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom, előnyösen klóratom. A (IV) általános képletben R^1, R^2, R^7 és R^8 jelentése a fenti.

A (IV) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoésztert úgy állíthatjuk elő, hogyha egy (IV-a) általános képletű benzaldehidet – ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti – (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk hidrogén-halogenidek, pl. hidrogén-klorid jelenlétében, vízmentes szerves oldószerbe, pl. benzolban, toluolban, xilolban stb. vagy oldószer nélkül -30 és 100 °C-on 1–24 óra hosszat.

A (II) általános képletű enamino-karboxilát-származék és a (IV) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerrel vagy anélkül végezzük, bázikus vegyület jelenlétében, kívánt esetben melegítés közben.

Az oldószereket és a bázikus vegyületeket, valamint a reakciófeltételeket már az 1. reakciónál kifejtettük. Ezek a 2. reakció esetében is azonosak. A sóképzési reakciót ugyanúgy hajtjuk végre, mint ahogy az 1. reakciónál leírtuk.

Az (V) általános képletben R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti. A (VII) általános képletben R^6 jelentése a fenti.

Az R^5 helyén metilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű β-ketoészter-származékot úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő alkoholt diketénnel reagáltatunk ismert módszer szerint (Chemical Abstracts, 50, 16668h /1956/, Organic Synthesis, 42. kötet, 28, Chem. Pharm. Bull., 27. kötet, 1426 /1979/). Az olyan β-ketoészter-származékokat, amelyek R^5 helyén nem alkilcsoportot tartalmaznak a 2 352 366 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti módszerrel állíthatjuk elő. A (VI) általános képletű aminvegyület irodalomból ismert vegyület.

Az (V) általános képletű β-ketoészter-származék és a (VI) általános képletű aminvegyület, valamint a (III) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezzük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés közben. Az (V) általános képletű vegyületet 0,8-1,5 mól mennyiségben használjuk 1 mól (III) általános képletű vegyületre számítva. A (VI) általános képletű amint 0,8-1,5 mól arányban használjuk vagy még több mólt alkalmazunk 1 mól (III) általános képletű vegyülethez viszonyítva. A reakció során használt oldószerek és bázikus vegyületek, valamint a reakció egyéb feltételei, beleértve a hőmérsékletet is, azonosak az 1. reakciónál megadott feltételekkel. A sóképzési reakciót szintén hasonlóan hathajtjuk végre.

Egy másik módszer is létezik az (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok előállítására, ahol a (VI) általános képletű aminvegyületet az (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal reagáltatjuk és (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékot kapunk, melyet ezután (III) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-acetát-származékkal reagáltathatunk az 1. reakcióvázlat szerint.

4. reakcióvázlat

Az (V) általános képletű β-ketoészter-származékot, a (VI) általános képletű aminvegyületet és a (VII) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékot reagáltatjuk egymással és a kapott terméket kívánt esetben sóképzésnek vetjük alá.

A (VII) általános képletben X^1 jelentése halogénatom. Idetartozik a klór-, fluor-, bróm- és jódatom.

A (VII) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékokat a 2. reakcióvázlatban leírt módon állíthatjuk elő.

Az (V) általános képletű β-ketoészter-származékok, a (VI) általános képletű aminvegyület és a (VII) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezzük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés közben. Az oldószer, a használt bázikus vegyület és a reakciófeltételek, beleértve a hőmérsékletet is, majdnem azonosak a 3. reakció megfelelő paramétereivel. A sóképzési reakciót is hasonlóan végezhetjük.

5. reakcióvázlat

Ebben a reakcióban a (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot reagáltatjuk a (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékkal. A terméket ezután kívánt esetben sóképzésnek vetjük alá.

A (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot a megfelelő acetecetsavészter-származékból és aminból állíthatjuk elő ismert módon (Chem. Pharm. Bull., 27. kötet, 1426 /1979/, J.A.C.S. 67, 1017 /1945/).

A (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékot a megfelelő benzaldehidből és acetoacetét-származékból állíthatjuk elő ismert módon (Chem. Ber., 31. kötet, 730, /1898/, Arzneim. Frosch., 31. kötet, 407 /1981/).

A (VIII) általános képletű enamino-karboxilát és a (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezhetjük bázikus vegyület jelenlétében, kívánt esetben melegítés alkalmazásával. Az oldószerek és bázikus vegyületek, valamint a reakciófeltételek, beleértve a hőmérsékletet is, majdnem azonosak, mint az 1. reakciónál. A sóképzési reakciót is hasonlóan hajthatjuk végre.

6. reakcióvázlat

Ebben a reakcióban a (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot reagáltatjuk (X) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészterrel. A reakció termékét kívánt esetben sóképzésnek vetjük alá.

A (X) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékot hasonlóan állíthatjuk elő, mint azt a 2. reakcióvázlattal kapcsolatban ismertettük.

A (X) képletben X^{11} jelentése halogénatom. A halogénatom lehet klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom.

A (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származék és a (X) általános képletű α-halobenzil-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében, melegítéssel végezhetjük. Az oldószer, a bázikus vegyület és a reakció feltételei, beleértve a hőmérsékletet, majdnem azonosak az 1. reakciónál felsoroltakkal. A sóképzési reakciót hasonlóan végezhetjük, mint az 1. reakciónál.

7. reakcióvázlat

A 7. reakcióban a (IV-b) képletű β-ketoészter-származékot, a (VI) általános képletű aminvegyületet és a (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékot reagáltatjuk egymással. Kívánt esetben a reakció termékét sóképzési reakciónak vetjük alá.

A (IV-b) általános képletben R^7 és R^8 jelentése a fenti. A (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék ismert vegyület.

A (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék, a (VI) általános képletű amin és a (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származék reakcióját oldószerrel vagy anélkül, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés közben végezzük. A (IV-b) általános képletű vegyületet 0,8-1,5 mól arányban használhatjuk 1 mól (IV) általános képletű vegyületre számítva. A (VI) általános képletű vegyületet 0,5-1,5 mól arányban használhatjuk 1 mól (IV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva vagy még több mól (VI) általános képletű vegyületet is használhatunk. Az oldószerek, a bázisok és a reakció feltételei, pl. a reakció hőmérséklete, majdnem azonosak az 1. reakciónál felsoroltakkal. A sóképzési reakciót is hasonlóan végezhetjük el.

A kívánt 1,4-dihidropiridin-származékot úgy kapjuk, hogy először a (VI) általános képletű aminvegyületet reagáltatjuk a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékkal és így kapjuk a (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot, amelyet a 4. reakciónál használtunk, és ezt a származékot reagáltatjuk azután tovább a (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészterrel az 5. reakcióvázlat szerint. A sóképzési reakciót az 1. reakció alapján végezhetjük.

8. reakcióvázlat

Ebben a reakcióvázlatban a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékot és a (VI) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékot reagáltatjuk egymással. Kívánt esetben a terméket további sóképzésnek vetjük alá.

A (X) általános képletben X^{11} jelentése halogénatom, amely lehet klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom. A (X) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékokat a 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék a (VI) általános képletű amin és a (X) általános képletű α-halogénbenzil-β-ketoészter-származékok reakcióját oldószerben vagy anélkül végezhetjük bázikus vegyület jelenlétében kívánt esetben, miközben a reakcióelegyet melegítjük.

A vegyületek mennyisége, az oldószerek és a bázikus vegyületek, valamint a reakciófeltételek, beleértve a reakció hőmérsékletét, majdnem azonosak az 1. reakciónál felsoroltakkal. A sóképzési reakciót is azonosan végezhetjük, mint az 1. vagy a 7. reakciónál.

9. reakcióvázlat

A 9. reakcióvázlat szerint a (XII) általános képletű benzaldehidet, a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékot és a (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékot reagáltatjuk egymással. A terméket kívánt esetben sóképzési reakciónak vetjük alá.

A (XII) általános képletben R^{10} és R^{11} jelentése azonos és jelentésük halogénatom, aciloxicsoport vagy alkoxicsoport, vagy R^{10} és R^{11} együtt oxocsoportot képezhetnek és R^1 és R^2 jelentése a fenti. A halogénatom lehet klór-, fluor- és brómatom.

Az aciloxicsoportok lehetnek 1–6 szénatomosak, pl. acetoxi-, propioniloxi-, n-butiriloxi-, izobutiriloxi- és n-valeriloxi-csoport.

Az alkoxicsoportokra példaképpen megemlítjük az 1–6 szénatomos alkoxicsoportokat, pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi- és b-butoxi-csoport. A (XII) általános képletű benzaldehid-származékot ahol R^{10} és R^{11} együtt oxocsoportot képez, ismert módon állíthatjuk elő (Organix Reactions, VIII, 218 /1954/). Előállítása pl. úgy történhet, hogy egy megfelelő toluol-származékot vagy egy hidroxi-metil-benzol-származékot oxidálószerrel, pl. mangán-dioxiddal, krómsavval, ezüst-oxiddal, cézium-nitráttal stb. oxidálunk. A (XII) álta-

lános képletű benzaldehidet, amelyben R^{10} és R^{11} halogénatomot jelent, ismert módszerrel állíthatjuk elő oly módon, hogy egy megfelelő toluol-származékot dietil-oxaláttal és nátrium-hipoklorittal reagáltatunk, vagy toluol-származékot nátrium-N-bróm-szukcináttal reagáltatjuk. A (XII) általános képletű benzaldehid-származékot, melyben R^{10} és R^{11} aciloxicsoportot jelent, a megfelelő toluol-származék karbonsavanhidrid jelenlétében történő oxidálásával állíthatjuk elő (Organic Synthesis, 4. kötet, 713, 1963).

Az R^{10} és R^{11} helyén alkoxicsoportot tartalmazó (XII) általános képletű benzaldehid-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy az R^{10} és R^{11} helyén aciloxicsoportot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületeket alkohollal reagáltatjuk.

A (XII) általános képletű benzaldehid-származék és a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék, valamint a (II) általános képletű enamino-karboxilát-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezhetjük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében, melegítés közben. Oldószerre példaképpen megemlíthetjük a rövidszénláncú alkoholokat, pl. metanolt, etanolt, propanolt, 2-propanolt, n-butanolt és terc-butanolt, halogénezett szénhidrogéneket, pl. diklór-metánt, kloroformot, 1,2-diklór-etánt és triklór-etánt, aromás szénhidrogéneket, pl. benzolt, toluolt, xilolt és piridint, étereket, pl. dietil-étert, dimetil-étert és dipropil-étert. Ezen oldószerek elegyeit is használhatjuk és az oldószerek vizet is tartalmazhatnak.

A reakció hőmérséklete 30–180, előnyösen 50 és 150 °C között lehet. A reakció időtartama, a reakcióhőmérséklet a reagens-mennyiség és használt oldószer függvénye, rendszerint 2–24 óra között változik.

A (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék és a (II) általános képletű enamino-karboxilát-származék 0,8-1,5 mól mennyiségben alkalmazható 1 mól (XII) általános képletű benzaldehid-származékra vonatkoztatva.

Abban az esetben, ha a (XII) általános képletű benzaldehid-származéknál R^{10} és R^{11} azonos és halogénatomot jelent, akkor a reakciót előnyösen bázikus vegyület jelenlétében hajtjuk végre. Ilyen lehet pl. tercier amin, pl. trietil-amin, trimetil-amin, trietilén-diamin, hexametilén-tetramin, N,N-dimetil-anilin, N-metil-morfolin, N-metil-piperidin és piridin. A bázikus vegyületet több mint 0,1 mól, előnyösen több mint 2 mól mennyiségben használhatjuk 1 mól (XII) általános képletű benzaldehid-származékra számítva.

A kívánt végterméket izolálhatjuk és tisztíthatjuk pl. extrahálással, kristályosítással, kromatografálással stb.

A kapott terméket sóképzésének vethetjük kívánt esetben alá. A sóképzési reakciót úgy végezzük, mint az 1. reakciónál.

10. reakcióvázlat

A 10. reakcióvázlatban (XII) általános képletű benzaldehidet, (V) általános képletű β-ketoésztert és (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot reagáltatunk egymással. A terméket kívánt esetben sóképzési reakciónak vethetjük alá.

A (XII) általános képletű benzaldehid-származék, az (V) általános képletű β-ketoészter-származék és a (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származék reakcióját oldószerben vagy anélkül végezhetjük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés közben. Az oldószer és a bázikus vegyület, valamint a reakciófeltételek, beleértve a reakcióhőmérsékletet, azonosak a 6. reakcióvázlatnál használatakkal.

A sóképzési reakció az 1. reakcióvázlat szerint megy végbe.

11. reakcióvázlat

Ebben a reakcióvázlatban a (XII) általános képletű benzaldehid-származékot, az (V) általános képletű β-ketoészter-származékot, a (IV-b) általános képletű β-ketoésztert és a (VI) általános képletű aminvegyületet reagáltatjuk egymással. Kívánt esetben a kapott terméket sóképzésének vethetjük alá.

A (XII) általános képletű benzaldehid-származék, az (V) általános képletű α-ketoészter-származék, a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származék és a (VI) általános képletű amin-vegyület reakcióját oldószerben vagy anélkül végezhetjük, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében, melegítés közben.

A (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékot és az (V) általános képletű β-ketoészter-származékot 0,8-1,5 mól mennyiségben használhatjuk 1 mól (XII) általános képletű aminvegyületet 0,8-1,5 mól vagy ennél nagyobb mennyiségben használhatjuk 1 mól (XII) általános képletű benzaldehidre vonatkoztatva. Az oldószerek, a bázikus vegyület és a reakció körülményei, beleértve a hőmérsékletet is, majdnem azonosak a 9. reakciónál felsoroltakkal. A sóképzési reakciót az 1. reakció szerint végezzük.

A kívánt 1,4-dihidropiridin-származékot úgy kaphatjuk, hogy először a (VI) általános képletű amint reagáltatjuk a (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékkal és így (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot kapunk, amelyet a 10. reakcióban használunk fel továbbá és a származékot ezután a (XIII) általános képletű benzaldehiddel reagáltatjuk, valamint az (V) általános képletű β-ketoészterrel a 10. reakcióvázlat szerint.

12. reakcióvázlat

A 11. reakcióvázlat szerint a (XIII) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékot reagáltatjuk (XIV) általános képletű aminnal és a terméket kívánt esetben sóképzésnek vetjük alá.

A (XIII) általános képletben M jelentése halogénatom, alkil-szulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport. Halogénatom lehet klór-, fluor- vagy brómatom. Az alkil-szulfonil-oxi-csoport lehet metil-szulfonil-oxi-, etil-szulfonil-oxi- vagy propil-szulfonil-oxi-csoport. Az aril-szulfonil-oxi-csoport lehet benzol-szulfonil-oxi- és p-toluol-szulfonil-oxi-csoport. A (XIII) általános képletben R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, n és m jelentése a fenti és a (XIII) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIII-a) általános képletű vegyületet – ahol R^5, R^9, n, m és M jelentése a fenti – vagy 3. vagy a 10. reakció szerint reagáltatjuk. A (XIV) általános képletű aminvegyület ismert.

A (XIII) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékot és a (XIV) általános képletű aminvegyületet oldószerben, kívánt esetben bázikus vegyület jelenlétében melegítés közben reagáltatjuk egymással. Oldószerként megemlítjük az aromás szénhidrogéneket, pl. benzol, toluolt, xilolt és piridint, valamint halogénezett szénhidrogéneket, pl. diklór-metánt, kloroformot 1,2-diklór-etánt és triklór-etánt. Bázikus vegyületként megemlíthetők a tercier aminok, pl. trimetil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, N,N-dimetil-anilin és piri-

din, valamint szervetlen bázikus vegyületként megemlíthető a nátrium-karbonát és a nátrium-hidrogén-karbonát.

A (XIII) általános képletű amint 0,8-5 mól mennyiségben használhatjuk 1 mól (XIII) általános képletű 1,4-dihidropiridinre számítva. A bázikus vegyületet 0,8-1,5 mól mennyiségben használhatjuk 1 mól (XIII) általános képletű 1,4-dihidropiridinre.

A reakcióhőmérséklete 25–180 °C, előnyösen 50-120 °C között változhat. A reakcióidő, a reakcióhőmérséklet a használt reagens-mennyiség és az oldószer függvénye. Rendszerint 1–24 óra között változik.

A kívánt vegyületet izolálhatjuk és tisztíthatjuk pl. extrahálással, kristályosítással vagy kromatografálással.

A kapott terméket sóképzésnek vethetjük kívánt esetben alá. A sóképzést az 1. reakció szerint végezhetjük.

Az 1,4-dihidropiridin-származék vagy savaddiciós sója a fent leírt reakciók szerint állítható elő.

Az 1,4-dihidropiridin-származék vagy savaddiciós sója a fent leírt reakciók szerint állítható elő.

Az 1,4-dihidropiridin-származék vagy savaddiciós sója igen erős gyógyászati hatású vérnyomáscsökkentő és értágító hatással rendelkezik és gyógyászati hatását hosszú ideig kifejti. Ennek megfelelően az 1,4-dihidropiridin-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóját a keringési rendszer megbetegedései gyógyítására használhatjuk. Ilyen felhasználási terület lehet vérnyomáscsökkentő szerként, agyi értágítóként, agyi vérkeringési zavarok javítójaként, szívgörcsellenes-szerként, infarktusellenes szerként és antiaritmiás szerként stb.

A találmány szerint tehát olyan gyógyszerkészítményt állítunk elő, amely hatóanyagként az (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóját tartalmazza gyógyászati hordozókkal együtt és amely megelőzi vagy kezeli a vérkeringési rendszer megbetegedéseit. Az 1,4-dihidropiridin-származék nemcsak azért hasznos ilyen gyógyászati készítmények előállítására, mert a fenti hatást fejti ki a magas vérnyomás, az agyi vérkeringési zavarok és a sztenokardia stb. gyógyításában és megelőzésében, hanem mert kémiailag stabil és könnyen alakítható különböző dózisformákká. Az 1,4-dihidropiridin-származékot orálisan és parenterálisan, vagyis intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan, perkután és rektálisan is adagolhatjuk.

Orális adagolási formákként megemlíthetők a tabletták, pirulák, granulátumok, porok, szuszpenziók, kapszulák stb.

A tablettákat a szokásos préselési módszerrel állíthatjuk elő, segédanyagként alkalmazhatunk laktózt, keményítőt, kristályos cellulózt stb., kötőanyagként karboxi-metil-cellulózt, metil-cellulózt, polivinil-pirrolidont stb. és szétesést elősegítő szerként nátrium-alginátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-lauril-szulfátot stb.

A pirulákat, porokat és granulátumokat szintén ismert módon állíthatjuk elő a fentemlített segédanyagok alkalmazásával.

Az oldatok és szuszpenziók előállítása is ismert módon történik glicerin-észterek, pl. trikaprilin, triacetin stb. és alkoholok, pl. etanol alkalmazásával. A kapszulákat úgy állíthatjuk elő, hogy zselatin kapszulákat vagy egyéb kapszulákat granulákkal, porral és folyékony készítményekkel töltjük meg.

A szubkután, intramuszkuláris és intravénás adagolásra alkalmas formák lehetnek injekciók, amelyeket vizes vagy nem-vizes oldatok formájában állítunk elő. A vizes oldatok előállításánál izotóniás nátrium-klorid-oldatot használunk. Az 1,4-dihidropiridin-származék könnyen oldódik vízben és ezért injekcióvá alakítható. A vízmentes oldatok előállításához propilén-glikolt, polietilén-glikolt, olivaolajat, etil-oleátot stb. használunk, kívánt esetben alkalmazhatunk még antiszeptikumokat, stabilizálókat stb. Az injekciók sterilizálása úgy történik, hogy baktériális szűrőn keresztül leszűrjük vagy fertőtlenítőket kombinálunk más segédanyagokkal.

A perkután adagolási dózisformák lehetnek pl. kenőcsök és krémek. A kenőcsöket ismert módon állíthatjuk elő zsírolajok, pl. riciniusolaj, olivaolaj stb. alkalmazásával és a vazelint és a krémeket hasonlóan állítjuk elő zsírolajok és emulgeálószerek pl. dietilén-glikol, szorbitán-monozsírsavészter stb. segítségével.

Rektális adagolásra közönséges kúpokat használunk zselatin-lágy-kapszulákban.

Az 1,4-dihidropiridin-származék átlagos dózisa páciensenként a betegségtől, az adagolási módtól, a beteg korától és nemétől függ, valamint a betegség súlyosságától. Rendszerint egy felnőtt betegnél az adag 1–75 mg/nap, előnyösen 5–20 mg/nap.

A találmány további részleteit a következő példákban írjuk le.

1. referencia példa

3-(N-Benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetcacetát szintézise

i) 27,7 g N-metil-N-benzil-amin-hidroklorid 78 ml 2-propanollal készített oldatához 12,4 izobutilaldehidet és 11,4 g paraformaldehidet adagolunk. Az elegyet 6 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson (20 Hgmm nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten) eltávolítjuk. A maradékot 200 ml metanolban feloldjuk, majd ennek jéggel hűtött oldatához 12 g nátrium-bór-hidridet adunk kis részletekben keverés közben.

A jeges fürdő eltávolítása után az elegyet 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük.

A metanolt ledesztilláljuk és a maradékhoz 40 ml 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és így 26,6 g 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propanolt kapunk, amely 2 Hgmm nyomáson 122–124 °C-on forr. Termelés: 75,6%.

Fizikai tulajdonságok:

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,2 (s, 5H), 5,65 (s, 1H), 3,48 (S, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

IR (tisztán) γcm^{-1}: max 3400, 2980, 1450, 1360, 1040

MS (m/e): 207 (M^+)

Hidrokloridsó: op.: 143–145 °C.

ii) 1 g diketént hozzácsepegtetünk 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propanol 1 ml benzollal készített kevert oldalához 70 °C-on. A keverést 1,5 órán át folytatjuk 70 °C-on az adagolás befejezése

után. Az oldószert ledesztillálva olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot szilikagélen kromatografáljuk és így 2,8 g kívánt 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetoacetátot kapunk olajos anyag formájában.

Fizikai tulajdonságok:

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,35 (2, 5H), 3,57 (2, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 089 (s, 6H).

IR tisztán γ cm^{-1}: γ_{max} 3000, 1720, 1640, 1450, 1360, 1310, 1250, 1150, 1030

MS (m/e): 291 (M^+).

2. referencia példa

2-Fluor-5-nitro-benzaldehid szintézise

i) 3,0 g 2-fluor-5-nitro-toluol 20 ml ecetsavhidriddel készített oldatához hozzácsepegtetünk 5 ml koncentrált kénsavat. 6 g krómsavanhidrid 20 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát csepegtetjük az elegyhez keverés közben 1 óra leforgása alatt. A reakció hőmérsékletét 10 °C alatt tartjuk az adagolás közben jeges hűtéssel.

Néhány órát keverjük az egyet, majd 150 ml jegesvízre öntjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist összegyűjtjük és egymást követően telített vizes nátrium-klorid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így 4,23 g kívánt 2-fluor-5-nitro-benzaldehid-diacetil-acetált kapunk sárgás olaj formájában 80%-os termeléssel.

Fizikai tulajdonságok:

IR (tisztán) γ cm^{-1}: max 3090, 1754, 1528, 1488, 1348, 1190, 1092, 1056, 1046, 996

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,48-8,13 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J=9Hz), 2,13 (s, 6H).

ii) 4,2 g 2-fluor-5-nitro-benzaldehid-diacetál 25 ml vizes dioxánnal készített oldatához (dioxán és víz aránya = 2,5) 1 ml koncentrált kénsavat adunk és az elegyet 30 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert csökkentett nyomáson desztillálással koncentráljuk. A maradékhoz vizet adunk és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert ledesztillálva narancssárga olajat kapunk. Szilikagélen oszlop-kromatografálással kapjuk a kívánt 1,96 g 2-fluor-nitro-benzaldehidet enyhén sárgás tűk formájában, 78%-os termeléssel.

Op.: 59–60 °C

IR (KBr) γ cm^{-1}: max 1690, 1618, 1524, 1348, 1252

NMR ($CDCl_3$) δ : 10,20 (2, 1H), 8,77-8,32 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J=9Hz).

3. referencia példa

2-Fluor-nitro-benzaldehid szintézise

3,0 g 2-fluor-3-nitro-toluol 20 ml ecetsavanhidriddel készített oldatához 4 ml koncentrált kénsavat csepegtetünk. 5 g króm-trioxid 20 ml ecetsavanhidriddel készített oldatát csepegtetjük az elegyhez keverés közben 1 óra leforgása alatt. A reakció hőmérsékletét 10 °C alatt tartjuk az adagolás közben jeges hűtéssel.

Még 2 óra hosszat keverjük, majd az elegyet 150 ml jeges vízbe öntjük. A csapadékot elkülönítjük és 2%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, így szilárd maradékot kapunk. A maradékot 10 ml dioxán, 4 ml víz és 0,4 ml koncentrált kénsav elegyében feloldjuk, majd 30 percig visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva 3 g kívánt vegyületet kapunk. Op.: 46–47 °C.

IR (KBr) γ cm^{-1}: γ_{max} 1690, 1610

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 8,56-8,14 (m, 2H), 7,69-7,34 (m, 1H).

Hasonló módon kaphatunk más 2,3-diszubsztituált-benzaldehid-vegyületeket is.

4. referencia példa

2-Klór-3-fluor-benzaldehid szintézise

332 μl vízmentes dimetil-szulfoxid5 ml diklór-metánnal készített oldatát -50 °C-ra hűtjük argon-atmoszférában. Az oldathoz 737 mg trifluor-ecetsavanhidridet adagolunk keverés közben, Színtelen csapadék keletkezik. Az elegyhez hozzáadunk 376 mg 2-klór-3-fluor-benzilakoholt diklór-metánban oldva, majd -50 °C-on 30 percig keverjük. Az elegyhez 2,36 g trietil-amin-diklór-metánnal készített oldatát adjuk, majd szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük.

A reakcióelegyet ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal, 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentráljuk. A maradékot oszlopkromatografálással tisztítjuk. Eluálószerként diklór-metán és n-hexán 1:1 arányú elegyét használjuk. 62%-os termeléssel 230 mg kívánt anyagot kapunk.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,2-7,8 (m, 2H), 10,5 (1H, s)

IR (KBr) γ cm^{-1}: γ_{max} 1700. 1600, 1580, 1440, 1305, 1275

MS (m/e): 160, 158 (M^+)

5. referencia példa

3-(N-Benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-3-amino-krotonát szintézise

5,07 g 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetoacetát 15 ml etanollal készített oldatát jeges vízzel hűtjük. Az oldaton ammónia gázt buborkékoltatunk keresztül, majd szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot egész éjjel szobahőmérsékleten állni hagyjuk és hozzáadunk jeges vizes, majd a kivált fehér szilárd anyagot elkülönítjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk és 4,79 g kívánt anyagot kapunk.

Op.: 68–70 °C

IR (KBr) γ cm^{-1}: γ_{max} 1648, 1624, 1552, 1292, 1164, 1002

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,12 (s, 5H), 4,40 (2, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 0,86 (s, 6H).

1. példa

2,6-Dimetil-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (100)

350 mg 2,3-diklór-benzaldehid 2 ml 2-porpanollal készített oldatához 510 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-ecetoacetátot és 250 mg 3-amino-krotonsav-metilésztert adunk. Az elegyet 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként kloroform és etil-acetát elegyét használjuk. 600 ml kívánt anyagot kapunk.
Fizikai tulajdonságok:
IR ($CHCl_3$) γ cm^{-1}:
max 1690, 1614
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,38-6,98 (m, 8H), 6,01 (széles, 1H), 5,45 (s, 1H), 415 (t, 2H, J=6Hz), 3,56 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,58 (t, 2H, J=6Hz), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 3H).
(100)-hidroklorid
A megfelelő (100) anyag hidrokloridsóját úgy állítjuk elő, hogy a (100) termékhez éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk.
Fizikai tulajdonságok:
IR (KBr) γ cm^{-1}:
max 3430, 2620, 1690

2. példa

2,6-Dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (102)

370 mg 2-klór-3-nitro-benzaldehid, 252 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 506 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-acetoacetát 2 ml 2-propanollal készített elegyét 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és eluálószerként kloroform és etil-acetát elegyét használjuk. 508 mg (102) vegyületet kapunk, melynek fizikai tulajdonságai kémai szerkezetét alá támasztják.
IR ($CDCl_3$) cm^{-1}:
max 1692, 1616, 1466
NMR ($CDCl_3$) δ ppm. 7,73-7,20 (m, 8H), 6,07 (széles s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J=6Hz), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,58 (t, 2H, J=6Hz), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 3H).
(102)-hidroklorid:
IR (KBr) γ cm^{-1}:
max 3425, 2625, 1692, 1532, 1488

3. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (104)

330 mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid, 252 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 506 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-acetoacetát 2 ml 2-propanollal készített elegyét 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és így 492 mg (104) kívánt anyagot kapunk.
IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:
max 1692, 1614, 1462
NMR ($CDCl_3$) y ppm: 7,94-7,55 (m, 2H), 7,27 (s, 5H), 7,06 (m, 1H), 5,83 (széles s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,13 (t, 2H, J=6Hz), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J=6Hz), 2,30 (s, 6H), 2,15 (s, 3H)
Ms m/e: 497 (M^+), 480, 466
(104)-hidroklorid
IR (KBr) ν cm^{-1}:
max 3425, 2600, 1692, 1530, 1490

4. példa

2,6-Dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (106)

320 mg 3-klór-2-fluor-benzaldehid, 252 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 510 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-acetoacetát 2 ml 2-propanollal készített elegyét visszafolyató hűtő alatt 6 óra hosszat melegítjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és 500 mg (106) kívánt vegyületet kapunk.
IR ($CHCl_3$) g cm^{-1}:
max 1688, 1616, 1452
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,27-,6,85 (m, 8H), 5,99 (széles, s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,13 (t, 2H, J=6Hz), 3,58 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J=6Hz), 2,26 (s, 6H), 2,15 (s, 3H)
MS m/e: 486 (M^+), 455, 388
(106)-hidroklorid
Op.: 109–112 °C
IR (KBr) γ cm^{-1}:
max 3425, 2600, 1688, 1490

5. példa

2,6-Dimetil-4-(3-klór-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (108)

556 mg 3-klór-2-nitro-benzaldehid, 362 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 820 mg 2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil-acetoacetát 4 ml 2-propanollal készített elegyét 6 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, 900 mg (108) anyagot kapunk.
IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:
max 1692, 1614, 1465
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,20 (széles, s, 8H), 5,85 (széles, s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,13 (t, 2H, J=6Hz), 3,58 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,62 (t, 2H, J=6Hz), 2,26 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).
MS m/e: 515, 513 (M^+)
(108)-hidroklorid
IR (KBr) ν cm^{-1}:
max 3420, 1692, 1532, 1488

6. példa

2,6-Dimetil-4-(2-klór-3-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (110) szintézise

460 mg 2-klór-3-fluor-benzaldehid, 360 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 820 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-3-amino-krotonát 4 ml 2-propanollal készített elegyét 8 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és 860 mg (110) kívánt anyagot kapunk.
IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:
max 1688, 1616, 1452
NMR ($CDCL_3$) δ ppm: 7,27-6,85 (m, 8H), 5,95 (széles, s, 1H,), 5,28 (s, 1H), 4,20 (t, 2H, J=6Hz), 3,58 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, J=6Hz), 2,26 (s, 6H), 2,15 (s, 3H)
(110)-hidroklorid:
IR (KBr) γ cm^{-1}:
max 3420, 2620, 1692, 1620, 1490

7. példa

2,6-Dimetil-4-(3-klór-2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-

-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (132)

185 mg 3-klór-2-nitro-benzaldehid, 118 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 292 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk. 337 mg kívánt (132) anyagot kapunk.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,4-7,0 (széles, s, 8H), 6,15 (széles, s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (s, 2H0, 2,21 (s, 8H), 2,04 (s, 2H), 0,80 (s, 6H)

-(132)-hidroklorid

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1}:

3400, 1684, 1536, 1480

8. példa

2,6-Dimetil-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidropirídin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (134)

175 mg 2,3-diklór-benzaldehid, 126 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 320 mg 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és 260 mg kívánt anyagot kapunk. (134).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1}:

1686, 1464, 1116, 1098

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,37-7,00 (m, 8H), 5,88 (széles, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,23 (s, 8H), 2,05 (s, 3H), 0,84 (s, 6H)

(134)-hidroklorid:

Op.: 124–127 °C

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1}:

3450, 1688, 1492, 1380

9. példa

2,6-Dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-(karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-2-1-propil]-5-karbonsav-metilészter (136)

i) 128,7 mg 2-klór-3-nitro-benzaldehid, 88 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 220 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét 8 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és 200 mg kívánt (136) anyagot kapunk.

NMR ($CDCl_3$) y ppm: 7,6-7,0 (m, 8H), 5,65 (széles, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,30 (s, 8H), 2,08 (s, 3H), 0,89 (s, 6H)

(136)-hidroklorid:

Op.: 128–132 °C

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1}:

34,00, 1686, 1532, 1490, 1428

ii) 984 mg 2-klór-3-nitro-benzaldehid és 620 mg metil-acetoacetát 10 ml toluollal készített oldatán hidrogén-klorid-gázt buborékoltatunk keresztül jeges hűtés közben 15 percig. Az elegy éjjel lezárva szobahőmérsékleten áll. Az elegyhez hozzáadunk 10 ml benzolt és a kapott elegyet telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-klorid felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és kvantitatív termeléssel kapjuk a 2-(α-klór-2-klór-3-nitro-benzil)-acetecetsav-metilészter.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,7-7,1 (m, 3H), 5,9 (d, 1H, J=10Hz), 4,4 (d, 1H, J=10Hz), 3,5 (d, 3H), 2,4 (s, 3H)

A fentemlített vegyület 5 ml izopropanollal készített oldatához 1,50 g [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-3-amino-krotonátot és 530 mg trietil-amint adunk. Az elegyet éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk és eluálószerként n-hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. 2,09 g (36) anyagot kapunk, melynek fizikai tulajdonsági megegyeznek a 9. i) példában megadott (136) vegyület tulajdonságaival.

iii) 1,50 g [3-(N-beznil-N-metil-amin)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetátot hozzáadunk 2-(α-klór-2-klór-3-nitro-benzil)-metil-acetoacetáthoz, melyet a ii) példában állítottunk elő és az elegyet feloldjuk 5 ml 2-propanolban. Ezután 1 ml koncentrált vizes ammóniát adunk az oldathoz és az elegyet 5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk. Diklór-metánt adunk a maradékhoz, vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert desztillálással csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és 1,5 g kívánt (136) vegyületet kapunk.

iv) 335 mg 1-(dibróm-metil)-2-klór-3-nitro-benzol, 115 mg metil-acetoacetát és 290 mg 3-amino-krotonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észter elegyét feloldjuk 1 ml 2-propanolban. 200 mg trietil-amint adunk még hozzá és az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Miután az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. 150 mg kívánt (136) vegyületet kapunk. A vegyület fizikai tulajdonságai teljesen megegyeznek az i) pontban kapott vegyület tulajdonságaival.

v) 340 mg 1-(dibróm-metil)-2-klór-3-nitro-benzol, 290 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát és 120 mg metil-acetoacetát elegyét feloldjuk 1 ml 2-propanolban. 200 mg trietil-amint adunk az oldathoz és az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 10 óra hosszat. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk és 140 mg (136) anyagot kapunk. A kapott vegyület fizikai tulajdonságai megegyeztek az i) példában kapott vegyület tulajdonságaival.

10. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter előállítása (130)

i) 169 mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid, 116 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 291 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét 8 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk és 150 mg 130) vegyületet kapunk.

IR ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1}:

1684, 1464, 1348, 1116

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,7-7,5 (m, 2H), 7,3-7,1 (m, 6H), 6,19 (széles, s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,35 (s, 8H), 2,08 (s, 3H), 0,90 (s, 6H).

Analízis a $C_{29}H_{34}FN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=64,6, H%=6,4, N%=7,8,
talált: C%=6,45, H%=6,8, N%=7,6.
(13)-hidroklorid:
Op.: 170 °C
IR (KBr) ν cm^{-1}:
max 1686, 1536, 1492, 1348, 1206, 1096
Analízis a $C_{29}H_{35}ClFN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=60,5, H%=6,1, N%=7,3,
talált: C%=60,2, H%=6,4, N%=7,2

ii) 208 mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid és 143 mg metil-acetoacetát 1 ml etanollal készített oldatához 0,1 ml piperidint adagolunk, melyet egész éjjel jeges hűtés közben keverünk, diklór-metánt adunk és az elegyet telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. 2-(2-fluor-3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metilésztert kapunk.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,0-6,8 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

Ehhez az elegyhez hozzáadunk 350 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-3-amino-krotonátot 1 ml izopropanolban oldva. Az elegyet egész éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként n-hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét alkalmazzuk. A kívánt (130) vegyületet kapjuk, amelynek fizikai tulajdonságai megegyeztek a 10.i) példában kapott termék tulajdonságaival.

iii) 3,5 g 2-fluor-3-nitro-benzaldehid és 6,0 g [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 20 ml toluollal készített oldatához gáz-hidrogén-kloridot buborékoltatunk jeges hűtés közben 15 percig. Az elegy lezárva áll egész éjjel. A elváló vizes réteget elkülönítjük és a szerves réteget telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és így 2-(α-klór-2-fluor-3nitro-benzil)-acetecetsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert kapunk. A maradékot 30 ml izopropanolban feloldjuk és az oldathoz 3-amino-krotonsav-metilésztert és 2 g trietil-amint adagolunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 3 óra hosszat. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk metilén-kloridban és az oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk és így 4 g tisztított (130) vegyületet kapunk.

iv) 2,3 g metil-acetoacetát 30 ml izopropanollal készített oldatához 5 ml koncentrált vizes ammóniát és 2-(α-klór-2-fluor-3-nitro-benzil)-acetecetsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propilésztert adunk, melyet a 10. iii) pont szerint állítottunk elő.

Az elegyet 5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd azonos módon dolgozzuk fel, mint a 10. iii) példában és 2,5 g kívánt (130) vegyületet kapunk.

v) 1,70 g 2-fluor-3-nitro-benzaldehid 10 ml izopropanollal készített oldatához 1,15 g 3-amino-krotonsav-metilésztert és 2,10 g[3-klór-2,2-dimetil-propil]-acetoacetátot adunk. Az elegyet 5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és így maradékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálva 2,09 g 2,6-dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-klór-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilésztert keletkezik.

Ezt összekeverve 5 ml toluollal és az elegyhez 1 g N-metil-benzil-amint adunk. Az elegyet 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és így maradékot kapunk, amelyet szilikagél-oszlopon kromatografálunk. 1,5 g (130) kívánt anyagot kapunk.

11. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (140)

i) 290 mg 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dietil-propil-acetoacetát és 15 mg 3-amino-krotonsav-metilészter 1 ml 2-propanollal készített oldatához hozzáadunk 168 mg 2-fluor-5-nitro-benzaldehidet. Az elegyet 10 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként n-hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk. 184 mg kívánt (140) vegyületet kapunk 34%-os termeléssel.
IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:
max 3450, 2950, 1686, 1616, 1466, 1346, 1308, 1118, 1100
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,23-7,76 (m, 2H), 7,16 (s, 5H), 6,94 (ad, 1H, J=9Hz), 6,60 (széles s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 5H), 2,05 (s, 3H), 0,86 (s, 6H)
Analízis a $C_{29}H_{34}FN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=64,6, H%=6,4, N%=7,8,
talált: C%=64,6, H%=6,6, N%=7,4
(140)-hidroklorid:
IR (KBr) ν cm^{-1}:
max 3325, 1708, 1656, 1530, 1490, 1346, 1226, 1116
Analízis a $C_{29}H_{35}ClFN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=60,5, H%=6,1, N%=7,3,
talált: C%=60,2, H%=6,4, N%=7,0.

ii) 350 mg 3-amino-krotonsav-metilészter 3 ml propanollal készített oldatához 1,40 g 2-(2-fluor-5-nitro-benzilidin)-acetecetsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert adagolunk. Az elegyet 6 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd azonos módon dolgozzuk fel, mint a 11. i) példában és így 750 mg kívánt (140) vegyületet kapunk.

iii) 1,35 g 2-(2-fluor-5-nitro-benzilidén)-acetecetsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert 3 ml 2-propanollal készített oldatához 350 mg metil-acetoacetátot adgolunk, valamint 400 µl koncentrált vizes ammóniát is adunk hozzá. Az elegyet 6 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd a 11. i) pontban leírt módon feldolgozzuk és a kívánt (140) vegyületet kapjuk.

12. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-5-karbonsav-metilészter (144)

170 mg 2-fluor-5-nitro-benzaldehid, 126 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 252 mg [2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk és a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 200 mg kívánt (144) anyagot ka-

punk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 3450, 1692, 1618, 1468, 1348, 1306, 1120, 1104
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,26-7,72 (m, 2H), 7,12 (s, 5H), 6,87 (t, 1H, J=9Hz), 6,37 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,06 (t, 2H, J=6Hz), 3,53 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J=6Hz), 2,26 (2, 6H), 2,12 (s, 3H).
(144)-hidroklorid:
IR (KBr) νcm^{-1}:
max 3450, 1685, 1520, 1345.

13. példa
2,6-Dimetil-4-(5-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-észter (142)
160 mg 5-nitro-2-fluor-benzaldehid, 126 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 290 mg 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetoacetát 2 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk, majd a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 210 mg kívánt (142) vegyületet kapunk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 1692, 1468, 1300, 1116, 1102
NMR ($CDCl_3$) δ: 7,56-6,66 (m, 8H), 6,38 (széles, s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,21 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H),
IR ($CHCl_3$) g cm^{-1}:
max 3450, 1695, 1615, 1465
(142)-hidroklorid:
IR (KBr) νcm^{-1}:
max 3450, 1690

14. példa
2,6-Dimetil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-etilészter (160)
169 mg 2-fluor-5-nitro-benzaldehid, 290 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát és 129 mg 3-amino-krotonsav-etilészter 1 ml 2-propanollal készített oldatát regaáltatjuk, majd a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 195 mg (160) kívánt vegyületet kapunk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 3450, 1590, 1615, 1465, 1350
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,2-7,7 (m, 2H), 7,16 (s, 5H), 6,94 (dd, 1H, J=9Hz), 6,65 (széles s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,00 (q, 2H, J=6Hz), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,22 (s, 8H), 2,05 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J=6Hz), 0,80 (s, 6H).

15. példa
2,6-Dimetil-4-(2-klór-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-(karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (148)
185 mg 2-klór-5-nitro-benzaldehid, 118 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 292 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk és a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 215 mg (148) kívánt anyagot kapunk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 3450, 1695, 1615, 1360
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,2-7,2 (m, 3H), 7,15 (s, 5H), 6,63 (széles, s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,26 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 6H).

(148)-hidroklorid:
(IR /KBr) νcm^{-1}:
max 3450, 1690, 1465

16. példa
2,6-Dimetil-4-(2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (300)
152, mg 2-nitro-benzaldehid, 118 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 292 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk és a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 195 mg kívánt (300) vegyületet kapunk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 3440, 2940, 1690, 1528, 1466, 1350, 1204, 1112, 1094
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,7-7,2 (m, 9H), 5,87 (széles s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,25 (s, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,80 (s, 6H).
(300)-hidroklorid:
IR (KBr) νcm^{-1}:
max 1690, 1530, 1492, 1356, 1212, 1112, 1092.

17. példa
2,6-Dimetil-4-(3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (302)
152 mg 3-nitro-benzaldehid, 118 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 229 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil -acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk, majd a 9. példában leírt módon tisztítjuk. 230 mg kívánt (302) vegyületet kapunk.
IR ($CHCl_3$) νcm^{-1}:
max 3438, 2952, 1692, 1528, 1468, 1351, 1121, 1101
NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8,1-7,2 (m, 9H), 6,18 (széles, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,80 (s, 3H)
(302)-hidroklorid:
IR (KBr) νcm^{-1}:
max 1684, 1526, 1484, 1344, 1208, 1112, 1088

18. példa
2,6-Dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-porpil]-5-karbonsav-metilészter (156)
i) 15,85 g 3-klór-2-fluor-benzaldehid 120 ml toluollal készített oldatához 11,6 g metil-acetoacetátot adunk. Az elegyen keresztül száraz sósavgázt buborékoltatunk 0–5 °C-on 15 percig. Az elegyet szorosan lezárjuk és így 0–5 °C-on éjjel állni hagyjuk.
Az elegyhez 80 ml benzolt adunk, majd az elkülönült vizes réteget eltávolítjuk. A szerves réteget telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és így 2-(α-klór-3-klór-2-fluor-benzil)-acetecetsav-metilésztert kapunk olajos maradék formájában. A maradékot feloldjuk 40 ml 2-propanolban és az oldathoz 30,2 g 3-amino-krotonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert és 10,1 g trietil-amint adunk. Az elegyet 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegít-

jük, majd csökkentett nyomáson az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 200 ml metilén-kloridban és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk.

37,0 g kívánt (156) vegyületet kapunk szabad bázis formájában. Az alábbi fizikai állandókat mértük:

NMR ($CDCl_3$) y ppm: 7,2-6,8 (m, 8H), 5,90 (széles, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,28 (s, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,88 (s, 6H)

IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:

max 3450, 1690, 1650

Analízis a $C_{29}H_{34}ClFN_2O_4$ képlet alapján számított: C%=65,8, H%=6,5, N%=5,3,
talált: C%=66,0, H%=6,8, N%=5,2.

ii) (156)-hidroklorid

32,5 g (156) vegyület szabad bázisának 200 ml metilén-kloriddal készített oldatához 10 ml koncentrált sósavat adunk. Az elegyet rázzuk és a szerves réteget 30 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítva a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. 33,5 g kívánt hidrokloridsót kapunk, melynek fizikai tulajdonságai a következők:

op.: 195–198 °C.

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3450, 1690, 1495, 1450, 1380

Analízis a $C_{29}H_{35}ClFN_3O_4$ képlet alapján számított: C%=61,6, H%=6,2%, N%=5,0,
talált: C%=61,5, H%=6,5, N%=4,9.

iii) 3,72 g 2-(3-klór-2-fluor-benzilidén)-acetecetsav-metilészter, 14 ml 2-propanollal készített oldatához 4,63 g 3-amino-krotonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert adunk. Az elegyet 6 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd a 18. i) példában leírt módon feldolgozzuk. 5,8 g kívánt (156) vegyületet kapunk, melynek fizikai tulajdonságai a 18. i) példában leírt termék tulajdonságainak megfelelnek.

iv)158,5 mg 3-klór-2-fluor-benzaldehid és 116 mg metil-acetoacetát 1 ml 2-propanollal készített oldatához és 291 mg 3-amino-krotonsav[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert adunk. Az elegyhez 0,1 ml koncentrált vizes ammóniát adagolunk. A kapott elegyet 9 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografálva a (156) kívánt vegyületet kapjuk, amelynek tulajdonságai a 18. i) példa termékének tulajdonságaival egyeznek meg.

v) 372 mg 2-(3-klór-2-fluor-benzilidén)-acetecetsav-metilészter 1 ml 2-propanollal készített oldatához 291 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetátot és 0,1 ml koncentrált vizes ammóniát adunk. Az elegyet egész éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztillálva, a kapott maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. (156) vegyületet kapunk, melynek fizikai tulajdonságai a 18. i) példában előállított vegyület tulajdonságaival megegyeznek.

vi) 158,5 mg 3-klór-2-fluor-benzaldehidhez 291 mg 3-amino-krotonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-észtert és 116 mg metil-acetoacetátot adunk. Az elegyet éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a kapott maradékot a 18. iii) példában leírt módon kezeljük és a (156) terméket kapjuk, melynek fizikai tulajdonságai azonosak a 18. i) példa termékének tulajdonságaival.

19. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karvonsav-etilészter (162)

184. mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid, 324 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát és 138 mg 3-amino-krotonsav-etilészter elegyét 1 ml 2-propanolban oldjuk és reagáltatjuk. Ezután a 8. példában leírt módon tisztítjuk és 120 mg kívánt (162) vegyületet kapunk.

IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:

max 1680, 1348, 1096

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,8-6,8 (m, 8H), 6,35 (széles, s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,00 (q, 2H, J=7Hz), 3,84 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,25 (s, 8H), 2,03 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7Hz), 0,85 (s, 6H).

(130)-hidroklorid:

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 1676, 1486, 1204, 1088.

20. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-izopropilészter (164)

183 mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid, 153 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát és 153 mg 3-amino-krotonsav-izopropilészter 1 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk, majd a 8. példában leírt módon tisztítjuk.

125 mg kívánt (164) vegyületet kapunk.

IR ($CHCl_3$) ν cm^{-1}:

max 1674, 1348, 1094

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,8-6,8 (m, 8H), 6,05 (széles, s. 1H), 5,24 (s, 1h), 4,86 (m, 1H, 3,82 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,23 (s, 8H), 2,02 (s, 3H), 1,3-0,9 (m, 6H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

(164)-hidroklorid:

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 1678, 1484, 1348, 1208, 1096

21. példa

2,6-Dimetil-4-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (168)

170 mg 2-klór-6-fluor-benzaldehid, 137 mg 3-amino-krotonsav-metilészter és 345 mg [3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetát 2 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk, majd a 8. példában leírt módon tisztítjuk és 36 mg kívánt (168) vegyületet kapunk.

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,45-6,8 (m, 8H), 5,82 (széles, s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,95 (q, 2H, J=15Hz), 3,61 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,25 (s, 5H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,87 (s, 6H)

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3350, 1680, 1650, 1610, 1495, 1450, 1210

(168)-hidroklorid:

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3450, 1680, 1640, 1615.

6. referencia példa

2,6-Dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-

-3-karbonsav-[3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil-5-karbonsav-metilészter

i) 1,71 g 3-(N,N-dimetil-amino-2,2-dimetil-propanol (irodalom: M.S. Newman és tsai: Journal of Medicinal Chemistry, 15. kötet, 1003. oldal /1972/) 2 ml benzollal készített oldatához hozzácsepegtetünk keverés közben 70 °C-on 1,16 g diketént. Az elegyet 70 °C-on további másfél óra hosszat keverjük, majd az oldószert vákuumban lepárolva sárgás olajat kapunk. A maradékot feloldjuk dietil-éterben, majd vizes 2 n sósav-oldattal extraháljuk. Az extraktumokat vizes 2 n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, majd az éteres extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva 2,8 g [3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetátot kapunk olajos anyag formájában. Az anyag fizikai tulajdonságai a következők:

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,95 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,25 (s, 9H), 2,13 (s, 2H), 0,85 (s, 6H)

IR (tisztán ν cm^{-1}):

max 3000, 1720, 1453, 1362

ii) 158,5 mg 3-klór-2-fluor-benzaldehid 2 ml 2-propanollal készített oldatához 126,5 mg 3-amino-krotonsav-metilésztert és 236,5 mg [3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil]-acetoacetátot adunk. Az elegyet 8 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot dietil-éterben feloldjuk, majd 1 n vizes sósav-oldattal extraháljuk. A vizes réteget elkülönítjük és 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal jeges hűtés közben meglúgosítjuk. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot semleges alumínium-oxidon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és n-hexán 3:2 arányú elegyét használjuk. 80 mg kívánt 2,6-dimetil-4-(3-klór-2-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilésztert kapunk. Az anyag fizikai tulajdonságai a következők:

Op.: 125–126 °C (dietil-éterből és n-hexánból átkristályosítva).

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,4-6,8 (m, 3H), 6,32 (széles, s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (s, 2H), 0,82 (s, 3H), 0,80 (s, 3H)

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3350, 2950, 1705, 1677, 1650, 1615, 1495, 1450, 1205

Hidroklorid:

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3400, 1695, 1650, 1620, 1495, 1205

7. referencia példa

2,6-Dimetil-4-(2-klór-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter

185,5 mg 2-klór-3-nitro-benzaldehid, 326,5 mg 3-(N,N-dimetil-amino)-2,2-dimetil-propil-acetoacetát és 126,5 mg 3-amino-krotonsav-metilészter 2 ml 2-propanollal készített elegyét reagáltatjuk, majd a 6. referencia példa ii) pontja szerint tisztítjuk és 100 mg kívánt anyagot kapunk.

Op.: 167–169 °C (dietil-éterből és n-hexánból átkristályosítva).

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 7,80-7,1 (s. 3H), 6,38 (széles s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 2H), 0,84 (s, 6H).

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3350, 1703, 1655, 1615, 1540, 1495, 1430, 1465, 1305, 1217

Hidroklorid:

IR (KBr) ν cm^{-1}:

max 3450, 1690, 1645, 1610

22. példa

Patkány perifériáján gyakorolt értágító hatás

350–450 g tömegű hímnemű SD-törzs patkányokat használtunk. A patkányokat 60 mg/kg nátrium-pentobarbitállal érzéstelenítettük i.p.

Miután 1000 μg/kg i.v. dózisú heparinnal kezeltük az állatokat, állandó térfogatú vérátáramoltatás következett a bal nyaki verőérből a hasi aorta vese artériájának elágazódási alsó területén konstans térfogatú átáramoltatású szivattyúval 6–7 ml/perc sebességgel. A teszt-vegyületet tartalmazó oldatot a perfúziós szivattyú perifériás oldalán infúzióval adagoltuk a perfúziós vérbe és a perfúziós nyomás változásait mértük.

A teszt-vegyület hatását úgy határoztuk meg, mint a teszt-vegyület relatív hatását a dózis válasz görbékből kapott papaverinhez hasonlítva.

A kísérleti eredményeket az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat

Vegyület	Dózis 0,1 μg/kg	1 μg/kg
(104)-hidroklorid	30-szoros	50-szeres
Felodipin	20-szoros	11-szeres

23. példa

Hipotenzív hatás intravénás adagolásra érzéstelenített patkányokon 250 g tömegű hímnemű Wistar-féle patkányokat használtunk.

500 mg/kg uretánnal és 100 mg/kg α-kloralózzal érzéstelenítettük az állatokat intraperitoneális injekció útján.

A teszt vegyületet kis mennyiségű etanolban feloldottuk és az oldatot, melyet ezután fiziológiás sóoldattal hígítottuk, 5% vagy ennél alacsonyabb etanol-koncentráción tartottuk és intravénásan beoltottuk katéteren keresztül, amelyet a femorális vénába helyeztünk.

A vérnyomás nyomástranszduktorral jegyeztük fel a patkányok nyaki verőerébe helyezett katéteren keresztül.

A teszt-vegyület hipotenzív hatását az ED_{20} μg/kg dózisban határoztuk meg, azaz az a dózis, amely 20%-kal csökkenti az átlagos vérnyomást az adagolás előtti átlagos vérnyomáshoz viszonyítva.

A hipotenzív hatás időtartamának meghatározásához mértük a hipotenzív hatás felezési idejét $T^1/2$.

Az eredményeket a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat

Vegyület	ED_{20} (μg/kg)	Időtartam $T^1/2$ perc/dózis
(130)-hidroklorid	16,0	>30 (10)
(302)-hidroklorid	9,1	>30 (10)
(156)-hidroklorid	14,9	20 (10)
Nicardipin-hidroklorid	21,0	4,2 (30)

24. példa

Nem érzéstelenített patkányokon antihepertenzív hatás mérése orális adagolás esetén

16 óra hosszat éheztetett, 250 g körüli súlyú, hím nemű Wistar-patkányoknak katétert helyeztünk a femorális artériájába éter érzéstelenítés közben és az állatokat Bollmann féle ketrecben helyeztük el.

Amikor ezután 1 óra vagy még több eltelt, orálisan adagoltuk az állatoknak a teszt-vegyületet. A teszt-vegyületet előzőleg vízben feloldva tettük alkalmassá az adagolásra.

A femorális artériában jegyeztük a vérnyomást és az átlagos vérnyomás változásait a következő egyenletből kaptuk. Az eredményeket a 3. táblázat mutatja.

Az átlagos vérnyomás változása (Hgmm) = átlagos vérnyomás (Hgmm) az adagolás után – az átlagos vérnyomás (Hgmm) az adagolás előtt.

3. táblázat

Vegyület	Állatok száma	Dózis mg/kg	Vérnyomás az adagolás előtt (Hgmm)	Az átlagos vérnyomás változásai (Hgmm) 30 perc múlva	60 perc múlva	90 perc múlva	2 óra múlva	3 óra múlva	5 óra múlva	7 óra múlva
(140)-hidroklorid	4	10	112,1 ±2,5	-36,7 ±1,2	-35,4 ±2,1	-36,3 ±1,8	-36,2 ±1,4	-33,8 ±1,7	-32,6 ±1,4	-31,7 ±2,2
(202)-hidroklorid	4	10	116 ±2	-39 ±4	-40 ±4	-38 ±5	-33 ±5	-33 ±3	-24 ±4	-23 ±5
Nicardipin-hidroklorid	4	10	116,7 ±1,8	-26,7 ±2,5	-19,2 ±2,6	-18,3 ±2,8	-16,3 ±1,7	-7,1 ±1,4	+1,3 ±1,9	+2,5 ±2,2
Felodipin	4	10	123 ±2	-34 ±5	-27 ±6	-24 ±5	-22 ±3	-17 ±4	-10 ±3	-5 ±1

25. példa

Vérnyomáscsökkentő hatás SHR-patkányokon (spontán magasvérnyomású patkányokon)

14–16 hetes, több mint 16 óra hosszat éheztetett hímnemű spontán magasvérnyomású patkányokat használtunk. Ezek közül a hímnemű patkányok közül mindegyikbe katétert helyeztünk a femorális artériájukba éter érzéstelenítés közben és az állatokat Bollman-féle ketrecbe zártuk. Egy vagy több óra elmúltával azután, hogy az állatok felébredtek az éteres érzéstelenítésből, a teszt-vegyületet orálisan adagoltuk. A vérnyomást nyomástranszduktorral mértük a femorális artériába beillesztett katéteren keresztül.

A teszt-vegyületet kis mennyiségű etanolban feloldottuk, vízzel hígítottuk és így adagolásra alkalmassá tettük.

Az átlagos vérnyomás változásait az alább említett egyenletből kaptuk. Az ilyen fajta kísérletekhez hasznos útmutatást ad irodalomként a The Basic and Clinical Study, 14. kötet, 4495 oldal (1980). Az eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az átlagos vérnyomás (Hgmm) változásai = átlagos vérnyomás (Hgmm) az adagolás után – átlagos vérnyomás (Hgmm) az adagolás előtt.

A 4. táblázatból látható, hogy a találmány szerint előállított vegyület sokkal erősebb antihipertenzív hatást mutat és lényegesen hosszabb ideig hat, mint a Nicardipin.

4. táblázat

SHR, érzéstelenítés nélkül, orális adagolás esetén

Vegyület	Állatok száma	Dózis mg/kg	Adagolás előtt átlagos vérnyomás (Hgmm)	Átlagos vérnyomás változásai (Hgmm) 30 perc	60 perc	90 perc	2 óra	3 óra	5 óra	7 óra
(106)-hidroklorid	3	10	177±5	-56±6	-53±11	-46±10	-47±11	-39±10	-37±3	-31±7
(130)-hidroklorid	3	3	171±11	-67±13	-62±13	-60				
(130)-hidroklorid	3	3	171±11	-67±13	-62±13	-60±14	-54±11	-48±13	-40±10	-29±8
(156)-hidroklorid	4	3	165±2	-41±8	-39±7	-35±5	-28±6	-28±6	-18±6	-20±4
(140)-hidroklorid	4	3	166±9	-68±2	-69±4	-65±2	-65±2	-65±2	-55±2	-39±5
Nicardipin-hidroklorid	4	10	171±3	-28±13	-29±11	-17±14	-18±9	-12±8	-10±1	-11±6

26. példa

Az átlagos vérnyomásra, a miokardiumra, az agyi véredényekre (közös nyaki verőér) és a perifériás vérerekre (femorális artéria) gyakorolt hatás

Egy kb. 10 kg tömegő hímnemű vizsla kutyát nátrium-pentobarbitállal (35 mg/kg i.v.) értéstelenítettünk. A teszt-vegyületet kis mennyiségű etanolban feloldottuk és izotóniás nátrium-klorid-oldattal hígítottuk, majd beoltottuk a jobb oldali femorális vénába.

i) Az átlagos vérnyomásra gyakorolt hatás

Az átlagos vérnyomást (MBP) a hímnemű vizsla kutya jobb femorális artériájába illesztett injekcióstűn keresztül nyomásmérővel mértük. A vérnyomás változtatásait a teszt-vegyület beadagolása után százalékosan fejeztük ki és az 5. táblázatban foglaltuk össze. Az 5. táblázat szerint az antihipertenzív hatás a Nicardipin esetében egy perccel az adagolás után éri el a csúcsot és ezután gyengül. Ezzel szemben a találmány szerinti vegyület lassan az adagolás után kezdi fokozni vérnyomáscsökkenető hatását és ez a hatás az adagolás után még 15 perccel is folytatódik. Ez a tény azt mutatja, hogy a találmány szerint előállított vegyület erős vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik és hatásidőtartama igen hosszú.

5. táblázat

Átlagos vérnyomás

Vegyület	Dózis µg/kg i.v.	Állatok száma	MBP változásai (%) 0,5 perc	1 perc	2 perc	5 perc	10 perc	15 perc
(130)-hidroklorid	10	4	-7±1	-11±1	-14±1	-16±2	-19±3	-20±3
(140)-hidroklorid	10	4	-6±1	-10±1	-15±1	-20±2	-23±2	-28±3
Nicardipin-hidroklorid	10	7	-17±2	-18±3	-16±3	-11±4	-7±4	-8±5

ii) A szívizomra gyakorolt hatás

A bal kamra nyomását nyomástranszduktorral mértük a kanülön keresztül, amelyet a bal közös nyaki verőérből a bal kamrába helyeztünk és a feljegyzett nyomást differenciálva kiszámítottuk a maximumot (dLVP/dt), ily módon mértük a teszt-vegyület farmakológiai hatását a szívizomra. A 6. táblázat mutatja a változásokat a maximumban (dLVP/dt) a teszt-vegyület beadása után. Az értékeket százalékban fejeztük ki. A kísérlet elvégzéséhez hasznos irodalom a The Basic and Clinical Study, 14. kötet, 4477 (1980). A 6. táblázatból nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyület kevésbé hat izgatólag a szívizomra, mint a Nicardipin.

6. taolázat

Max dLVP/dt

Vegyület	Dózis µg/kg i.v.	Állatok száma	A max. dLVP/dt változásai (%) 0,5 perc	1 perc	2 perc	5 perc	10 perc	15 perc
(140)-hidroklorid	10	4	0±2	+2±2	+2±3	-6±3	+6±4	+4±4
Nicardipin-hidroklorid	10	7	+5±3	+10±7	+38±23	+42±24	+31±18	+6±11

LVP = bal kamra nyomás;

18

iii) Az agyérerekre gyakorolt hatás (közös nyaki verőér) és a perifériás vérerekre gyakorolt hatás (femorális artéria)

A nyaki véráramlást (CBF) és a femorális véráramlást (FBF) az elektromágneses véráramlás mérővel mértük (MFV-1200 Japan Photoelectric Co., Ltd). A mérést egy csövön keresztül végeztük, amelyet a jobb közös nyaki verőérbe és a bal femorális artériába helyeztünk a hímnemű vizsla kutyán és ezzel a csővel mértük a váráramlás térfogatát.

A 7. táblázat a CBF változásait mutatja százalékosan a teszt-vegyület adagolása után.

A 8. táblázat az FBF változásait mutatja százalékosan a teszt-vegyület adagolása után.

A 7. táblázat azt mutatja, hogy a növekvő CBF egy perccel a Nicardipin beadagolása után éri el a csúcsot, míg a találmány szerinti vegyület beadagolása után a CBF a csúcsot 10–15 perccel éri el és az áramlási térfogat növekedése is jelentős.

A 8. táblázat azt mutatja, hogy a növekvő FBF a csúcsot 2 perccel a Nicardipin adagolása után éri el, míg az FBF a csúcsot 5–10 perccel a találmány szerint előállított vegyület beadagolása után éri el és ebből kiviláglik, hogy a találmány szerint előállított vegyület hatása hosszan tart a perifériális értágító hatás esetén.

7. táblázat

Nyaki verőéráramlás (CBF)

Vegyület	Dózis µg/kg i.v.	Állatok száma	CBF változásai (%) 0,5 perc	1 perc	2 perc	5 perc	10 perc
(140)-hidroklorid	3	4	+7 7	+14 12	+17 14	+22 13	+22 13
Nicardipin-hidroklorid	3	7	+7 3	+14 6	+13 7	+5 5	+3 5

8. táblázat

Femorális véráramlás (FBF)

Vegyület	Dózis µg/kg i.v.	Állatok száma	FBF változásai (%) 0,5 perc	1 perc	2 perc	5 perc	10 perc
(156)-hidroklorid	3	4	0±0	-1±3	+5±5	+19±5	+20±10
Nicardipin-hidroklorid	3	7	+7±7	+20±9	+24±0	+17±10	+5±0

27. példa

Intravénás adagolással érzéstelenített patkányokon kiváltott hipotenzív hatás

300 g tömegű hímnemű Wistar-patkányokat használtunk. A hipotenzív hatás mérését a 23. példában leírt módon hajtottuk végre. Az eredményeket a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat

Vegyület	ED_{20} (µg/kg)	Hatástartam $T^1/2$ (perc, dózis)	
(130)-hidroklorid	14,7	15,0	(10)
(156)-hidroklorid	24,5	8,5	(30)
Összehasonlítás			
(1) képletű vegyület	80,7	4,6	(100)
(2) képletű vegyület	288,4	3,5	(300)

A találmány szerint előállított vegyületek sokkal erősebb antihipotenzív hatást és hosszabb hatástartamot mutatnak, mint az összehasonlításul használt, 5-helyzetben N,N-dialkil-amino-alkilészter-csoportot tartalmazó vegyületek.

28. példa

Kalcium-ion blokkoló hatás

A mellkasi aortából csíkokat vágtunk hímnemű Wistar-patkányok esetében és kálium-depolarizált oldatba helyeztük. 30–40 perccel a (140)-hidroklorid-vegyülettel történő kezelés után különböző Ca^{++}-koncentrációt alkalmaztunk és megkaptuk a koncentráció-kalcium ion (Ca^{++}) válasz görbét.

A (140) vegyület hidrokloridjának 50%-osan gátolt koncentrációja a Ca^{++} összehúzódáshoz viszonyítva 10^{-10} M.

A Nicardipin-hidroklorid 50%-ban gátolt koncentrációja a Ca^{++} ion összehúzódáshoz viszonyítva kétszer annyi volt, mint a (140) vegyület hidrokloridjáé.

29. példa

Trombocita aggregációgátló hatás in vitro

A találmány szerint előállított vegyületek in vitro trombocita aggregációgátló hatását tengeri malacokon vizsgáltuk. Hímnemű Hartley tengeri malacokból, melyeknek súlya 4,5–5 kg volt, szívpungálással vettünk vért. 3,8% trinátrium-citrát oldat és vér 1:9 arányú elegyét 10 percig percenként 800 fordulat-

számú sebességgel centrifugáltuk. A felső réteg mint trombocitában dús plazma (PRP) vált el. Az alsó réteget tovább centrifugáltuk és trombocitában szegény plazma különült el (PPP). A trombociták számát $5x10^{-5}$ (μl–$6x10^{5}$) μl állítottuk be oly módon, hogy a PRP-t PPP-vel hígítottuk. Az alábbi módon előállított teszt-vegyületek 25 μl-ét adagoltuk 25 μl PRP mennyiségben a fenti beállítás után és az elegyet 37 °C-on két percig előinkubáltuk, majd 75 μmól (végső) AA-t adtunk hozzá. Aggregométert alkalmaztunk (37 °C, 1100 rpm) és a transzmisszió változásait feljegyeztük.

A teszt-vegyületet etanolban oldottuk és így 10 mg/ml koncentrációjú anyagot kapunk. Amikor a hatását mértük, pH = 7,4 értékű foszfát-pufferrel hígítottuk. A pufferes hígítás után a teszt-vegyületet 0 °C-on 4 óra hosszat állni hagytuk és a teszt-vegyület hatását hasonlóan mértük.

A trombocita aggregáció gátló hatás mértékét a következő egyenletből határozuk meg:

Gátlási mérték (%) = $(1 - T/T_0) \times 100$

Az eredményeket a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat

Vegyület	Koncentráció (μMól)	Gátlási % AA 75 μmól
(140)-hidroklorid	100	-1,1±1,4
(156)-hidroklorid	100	-1,9±2,5
Nicardipin-hidroklorid	100	35,2±9,4[x]

[x] $P < 0,05$
lényegesen eltér a kontrolltól

A 10. táblázatból látható, hogy a találmány szerint előállított vegyületek nem gátolják a trombocita aggregációt, ezzel szemben ellenkező a Nicardipin-hidroklorid gátolja a trombocita aggregációt. A fenti tény azt mutatja, hogy a találmány szerint előállított vegyületek specifikusabb gyógyhatással rendelkeznek, mint a Nicardipin-hidroklorid.

30. példa

A kémiai stabilitás mérése

1 mg (156) számú vegyület hidrokloridját 100 ml metanolban feloldottuk. Az oldatot átlátszó üvegű kémcsőbe helyeztük, majd szorosan lezártuk a kémcsövet és a laboratórium ablakánál állni hagytuk. Az oldat egy részét szabályoz időközönként kivettük és nagynyomású folyadékkromatográfiának vetettük alá, hogy meghatározzuk az oldatban visszamaradt (156) vegyület hidrokloridjának mennyiségét. Ugyanezt a kísérletet elvégeztük kontrollként a Nicardipin-hidrokloriddal is.

A kísérlet eredményét a 11. táblázat mutatja. Ebből kitűnik, hogy a (156) vegyület hidrokloridjának jobb a fénystabilitása, mint a Nicardipin-hidrokloridé.

11. táblázat
Enyhe stabilitás metanolos oldatban

Vegyület	Maradék százalék 2 óra	4 óra	6 óra
(156)-hidroklorid	100	99	100
Nicardipin-hidroklorid	98	87	78

31. példa

Tabletta előállítása

Egy tablettában 3 mg (140) vegyület hidrokloridját tartalmazó tablettát állítunk elő a következő összetétellel:

(140)-vegyület hidroklorid	3 mg
Laktóz	87 mg
keményítő	30 mg
magnézium-sztearát	2 mg

32. példa

Injektálható oldat előállítása

1 ml 0,05 mg (140) vegyület hidrokloridját tartalmazó vizes injekciós oldatot állítottunk elő a következő összetétellel:

(140) vegyület hidrokloridja	5 mg
nátrium-klorid	900 mg
injektálható víz	100 ml

33. példa

Por előállítása

A következő komponensekből állítjuk elő a port:

(140) vegyület -hidrokloridja	5 mg
laktóz	100 mg
keményítő	100 mg
hidroxi-propil-cellulóz	10 mg

34. példa

2-Propil-6-metil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter szintézise (242)

330 mg 2-fluor-3-nitro-benzaldehid, 580 mg 3-amino-krotonsav-3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,3-dimetil-propilészter 2 ml 2-propanollal készített elegyéhez 260 mg butiril-ecetsav-metilésztert adunk. Az elegyet 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A kapott reakcióelegyet ugyanúgy kezeljük, mint a 8. példában és így 300 mg kívánt (242) vegyületet kapunk.

Analízis a $C_{31}H_{38}FN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=65,6, H%=6,7, N%=7,4,
talált: C%=65,5, H%=6,8, N%=7,2.

35. példa

6-Etil-2-metil-4-(2-fluor-5-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil]-5-karbonsav-metilészter (170)

165 mg 2-fluor-5-nitro-benzaldehid, 305 mg 3-(N-benzil-N-metil-amino)-2,2-dimetil-propil-propioacetát 1 ml izopropanollal készített oldatához 123 mg 3-amino-krotonsav-metilésztert adunk. Az elegyet 12 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A kapott elegyet a 8. példában leírt módon kezeljük és így 125 mg kívánt (170) vegyületet kapunk.

Analízis a $C_{30}H_{36}FN_3O_6$ képlet alapján
számított: C%=65,1, H%=6,6, N%=7,6,
talált: C%=65,1, H%=6,4, N%=7,5.

36. példa

2,6-Dimetil-4-(2-fluor-3-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-[2-(N-benzil-N-metil-amino)-1,2-dimetil-etil]-5-karbonsav-metilészter

169 mg 2-fluor-3-nitrobenzaldehid, 116 mg 3-amino-metil-krotonát és 277 mg 2-(N-benzil-N-metilamino)-1,1-dimetil-etil-acetoacetát 1 ml 2-porpanollal készített elegyét 8 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet a 10(i) példa szerint dolgozzuk fel és 105 mg kívánt vegyületet kapunk.

IR($CHCl_3$) cm^{-1}:
max 1684, 1348.

NMR($CDCl_3$) ppm: 7,5-7,5 (m, 2H), 7,3-7,1 (m, 6H), 6,19 (brs, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,63

(s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).
Hidroklorid IR(KBr) cm^{-1}:
max 3325. 1705, 1660.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származék – ahol
R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport, azzal a megkötéssel, hogy R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomtól eltérő,
R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
R^4 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,
R^5 és R^7 azonos vagy különböző és jelentésük 1-5 szénatomos alkilcsoport,
R^6 jelentése hidrogénatom
R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,
R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
n és m azonos vagy különböző és jelentésük 0–4-ig terjedő egész szám,
azzal a megkötéssel hogyha R^1 vagy R^2 hidrogénatomot jelent, akkor R^9 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent –
vagy savaddiciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy
a) egy (II) általános képletű enamino-karboxilátot – ahol R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, n és m jelentése a fenti – (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékkal – ahol R^1, R^2, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
b) egy (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékot – ahol R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, n és m jelenetése a fenti – (IV) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékkal – ahol X jelentése halogénatom és R^1, R^2, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
c) egy (V) általános képletű β-ketoészter-származékot – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – (VI) általános képletű aminnal – ahol R^6 jelentése a fenti – és egy (III) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékkal – ahol R^1, R^2, R^7, R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
d) egy (V) általános képletű β-ketoészter-származékot – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – (VI) általános képletű aminnal – ahol R^6 jelentése a fenti – és (VII) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékkal – ahol X^1 jelentése halogénatom és R^1, R^2, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
e) egy (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot – ahol R^6, R^7, R^8 jelentése a fenti – (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketosézter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
f) egy (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékot – ahol R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti – (X) általános képletű α-halogén-benzilβ-ketoészter-származékkal – ahol X^{11} jelentése halogénatom és R^1, R^2, R^3, R^3, R^4, R^9, n és m jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
g) egy (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékot – ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti – (VI) általános képletű aminnal – ahol R^6 jelentése a fenti – és (IX) általános képletű α-benzilidén-β-ketoészter-származékkal – ahol R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
h) egy (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékoz – ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti – (VI) általános képletű aminnal – ahol R^6 jelentése a fenti – és (X) általános képletű α-halogén-benzil-β-ketoészter-származékkal – ahol X^{11} jelentése halogénatom és R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
i) egy (XII) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^{10} és R^{11} jelentése azonos és jelentésük halogénatom, aciloxi- vagy alkoxicsoport vagy R^{10} és R^{11} együtt oxocsoportot képezhetnek és R^1 és R^2 jelentése a fenti – (IV-b) általános képletű β-ketoészter-származékkal– ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti – és (II) általános képletű enamino-karboxilát-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, n és m jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
j) egy (XII) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^1, R^2, R^{10} és R^{11} jelentése a fenti – (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – és (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékkal – ahol R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk, vagy
k) egy (XII) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^1, R^2, R^{10} és R^{11} jelentése a fenti – (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – és (IV-b) általános képletű β-ketoészterrel – ahol R^7 és R^8 jelentése a fenti – és (VI) általános képletű aminnal – ahol R^6 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a kapott terméket sóvá alakítjuk, vagy
l) egy (XIII) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékot – ahol M jelentése halogénatom, alkil-szulfonil-oxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport és R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, n és m jelentése a fenti – egy (XIV) általános képletű aminnal – ahol R^3 és R^4 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a kapott terméket sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

2. Az 1. igénypont szerinti a)-l) eljárás olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R^1 és R^2 jelentése halogénatom vagy nitrocsoport és R^3-R^9, n, m jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 és R^2 a 2. igénypont szerinti és a fenilcsoport 2- vagy 3-helyzetében szubsztituált vagy a fenilcsoport 2- és 5-helyzetében szubsztituált és R^3-R^9, n, m jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve,

hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

4. Az 1. igénypont szerinti a)-l) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 és R^2 jelentése halogénatom, nitrocsoport és R^9 jelentése alkilcsoport, R^3-R^8, n és m jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n és m jelentése 1–3 és R^1-R^9 jelentése a fenti, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R^5 és R^7 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, ahol a R^1-R^4, R^6, R^8, R^9, n és m jelentése a fenti, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

7. Eljárás az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származékok vagy gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóit tartalmazó gyógyászati készítmények – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított 1,4-dihidropiridin-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóját hatóanyagként gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és más segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

8. A 8. igénypont szerinti eljárás magas vérnyomás kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő hatóanyagot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás agyi vérkeringési zavarok kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő hatóanyagot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás angina pectoris kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, nogy megtelelő hatóanyagot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1984. VI. 1.)

11. Eljárás (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származék – ahol

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük 2-es, illetve 3-as helyzetű halogénatom vagy nitrocsoport,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport,

R^5 és R^7 jelentése metilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n és m azonos vagy különböző és jelentésük 0–4-ig terjedő egész szám,

vagy savaddiciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IVa) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^1, R^2 jelentése a fenti – (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – és (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékkal- ahol R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983. VI. 2.)

12. Eljárás (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származék – ahol

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése nitrocsoport,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport,

R^5 és R^7 jelentése metilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése metilcsoport,

n és m azonos vagy különböző és jelentésük 0–3-ig terjedő egész szám,

vagy savaddiciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IVa) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^1, R^2 jelentése a fenti – (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – és (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékkal – ahol R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983. VI. 8.).

13. Eljárás (I) általános képletű 1,4-dihidropiridin-származék – ahol

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük 2-, illetve 5-helyzetű halogénatom vagy nitrocsoport,

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése fenil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport,

R^5 és R^7 jelentése metilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^8 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n és m azonos vagy különböző és jeletésük 0–4-ig terjedő egész szám,

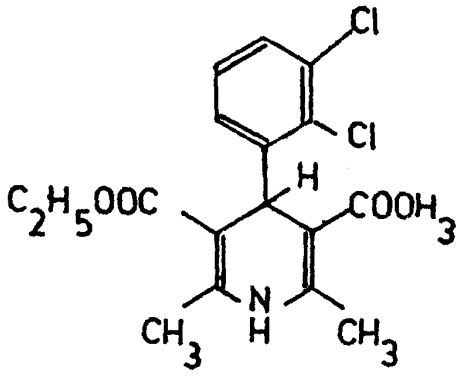
vagy savaddiciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IVa) általános képletű benzaldehid-származékot – ahol R^1, R^2, R^{10} és R^{11} jelentése a fenti – (V) általános képletű β-ketoészter-származékkal – ahol R^3, R^4, R^5, R^9, n és m jelentése a fenti – és (VIII) általános képletű enamino-karboxilát-származékkal – ahol R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a terméket sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1983. XI. 9.).

---

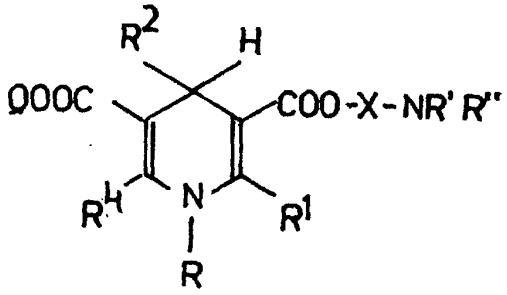
19 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

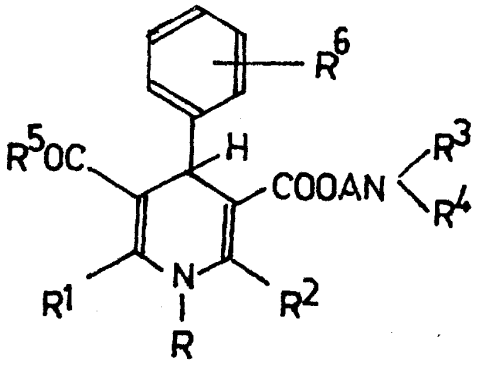
KÓDEX



A

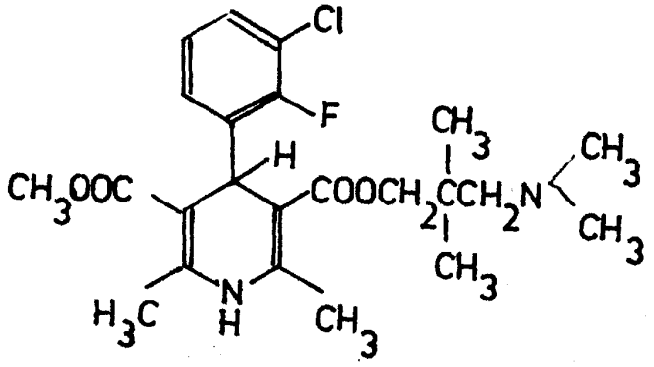


B

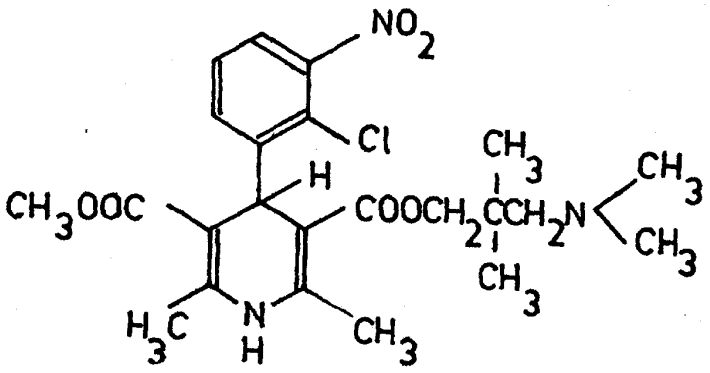


C

192.406
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

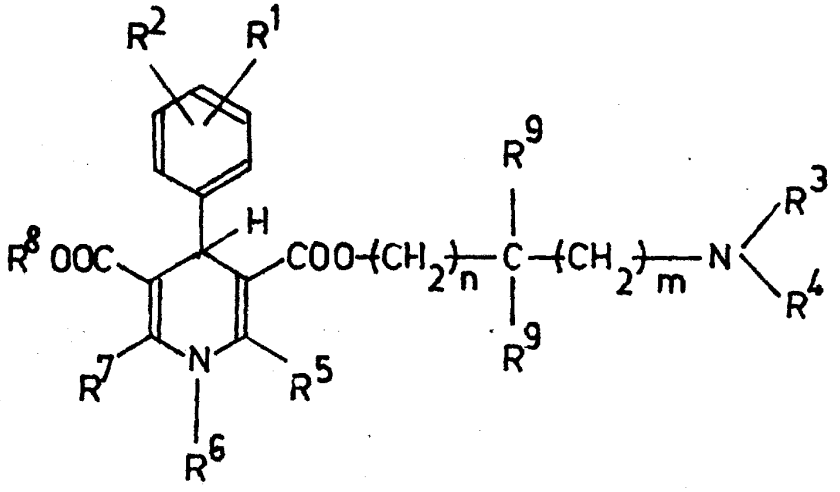


1



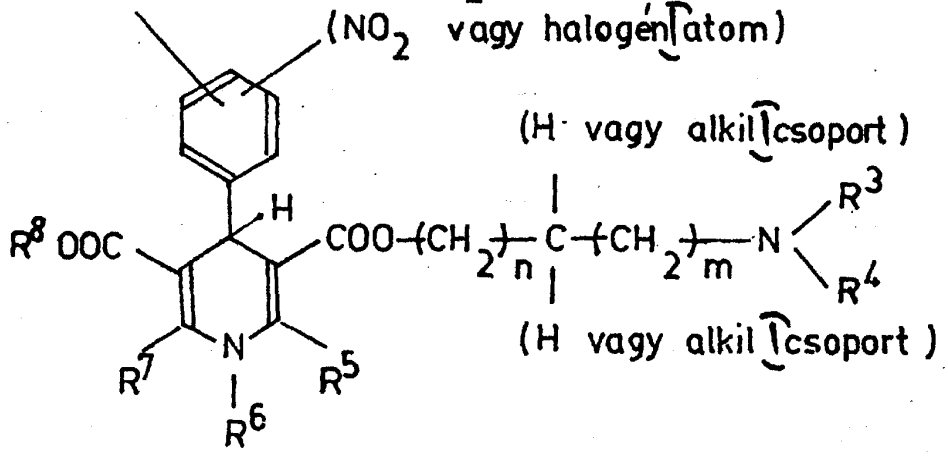
2

192.406
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 211/90
A 61 K 31/44



(I)

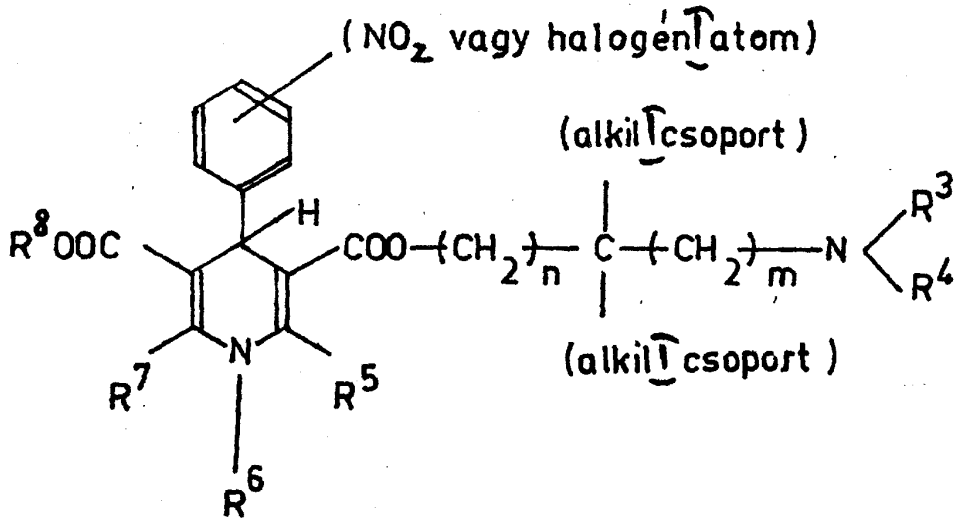
(halogénatom vagy NO_2)



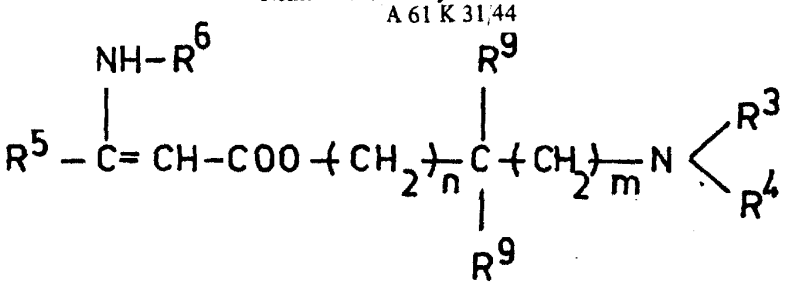
(I-a)

(NO_2 vagy halogénatom)

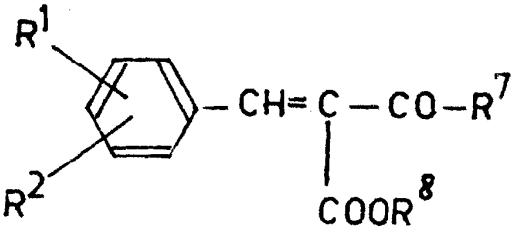
(alkilcsoport)



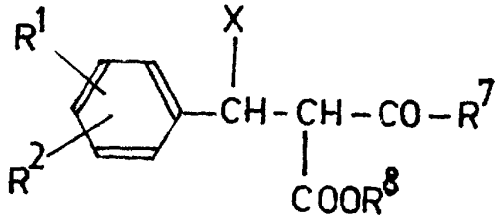
(I-b)



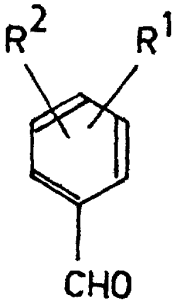
(II)



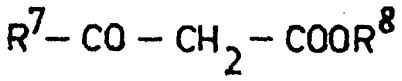
(III)



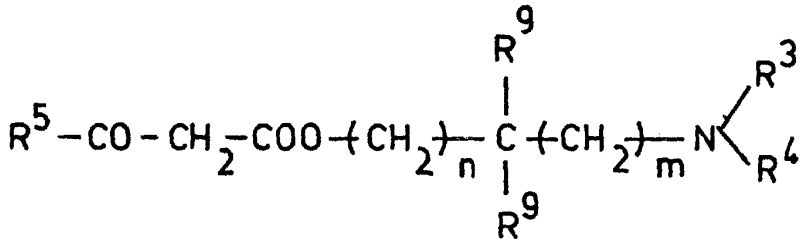
(IV)



(IV-a)



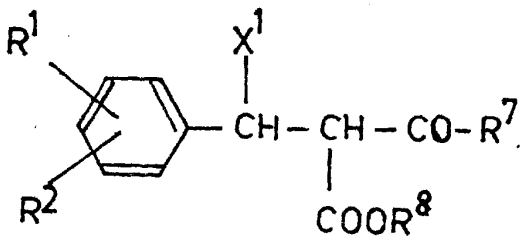
(IV-b)



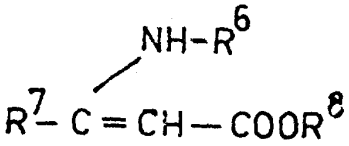
(V)



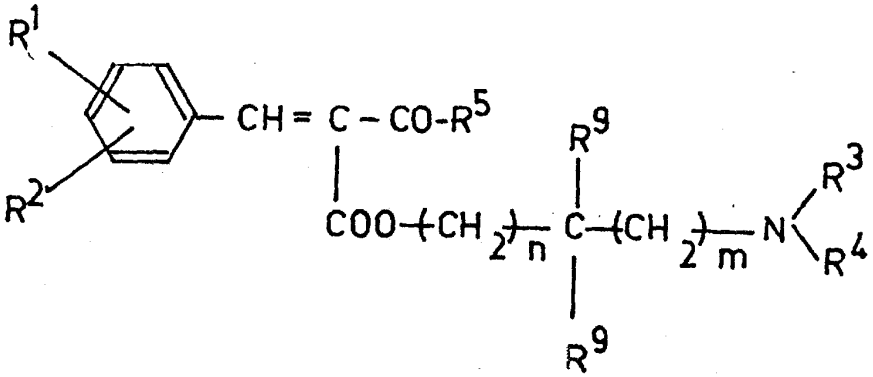
(VI)



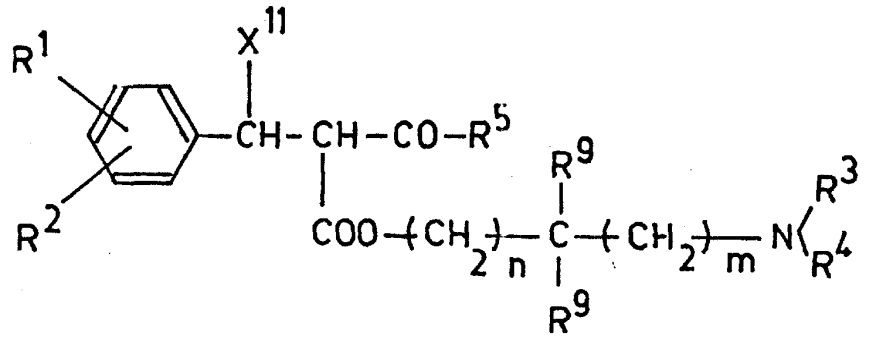
(VII)



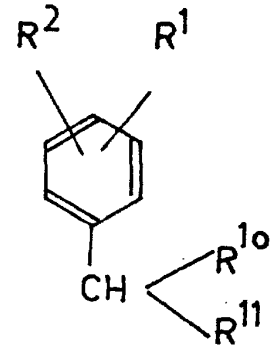
(VIII)



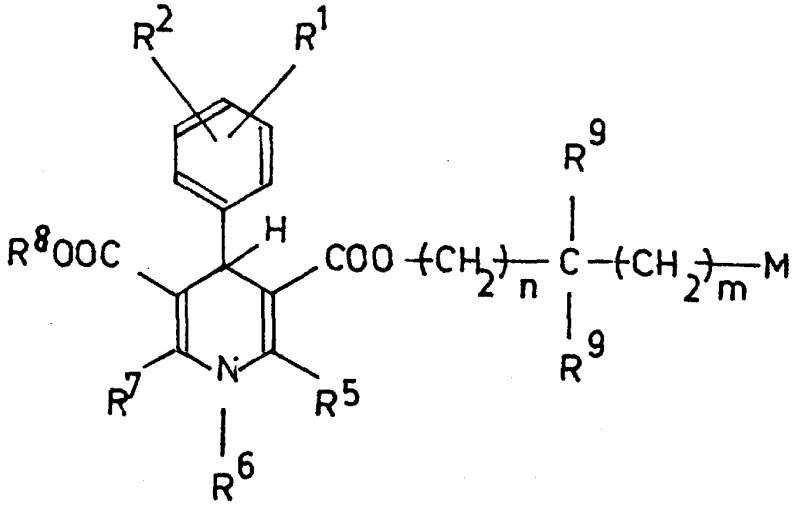
(IX)



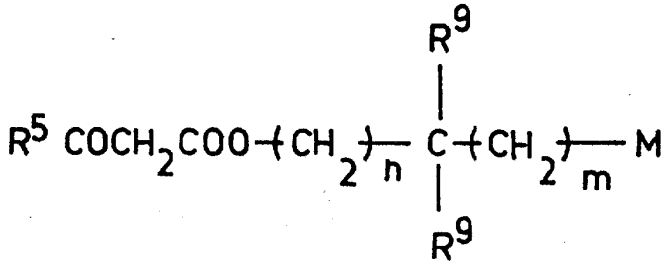
(X)



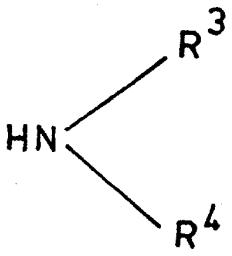
(XII)



(XIII)



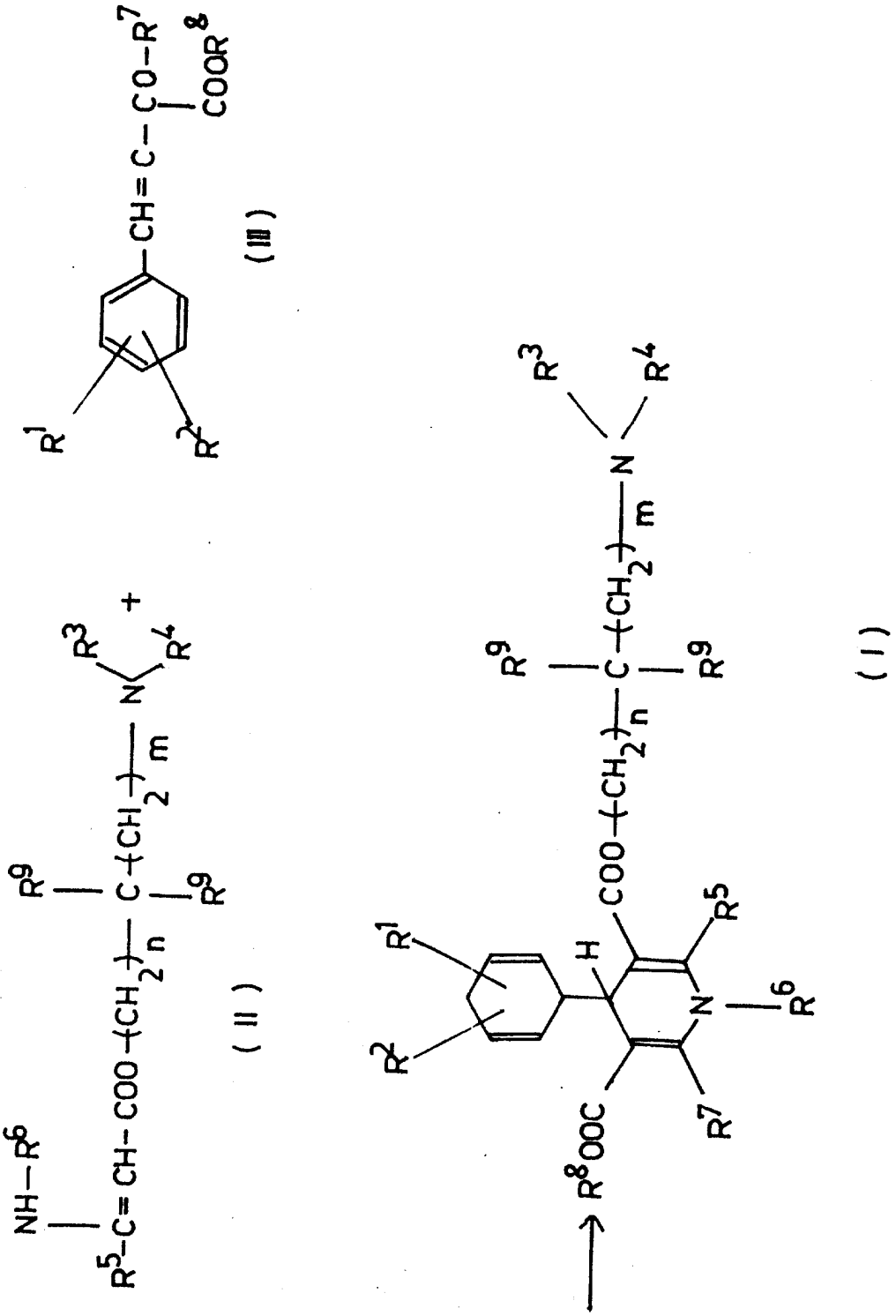
(XIII a)



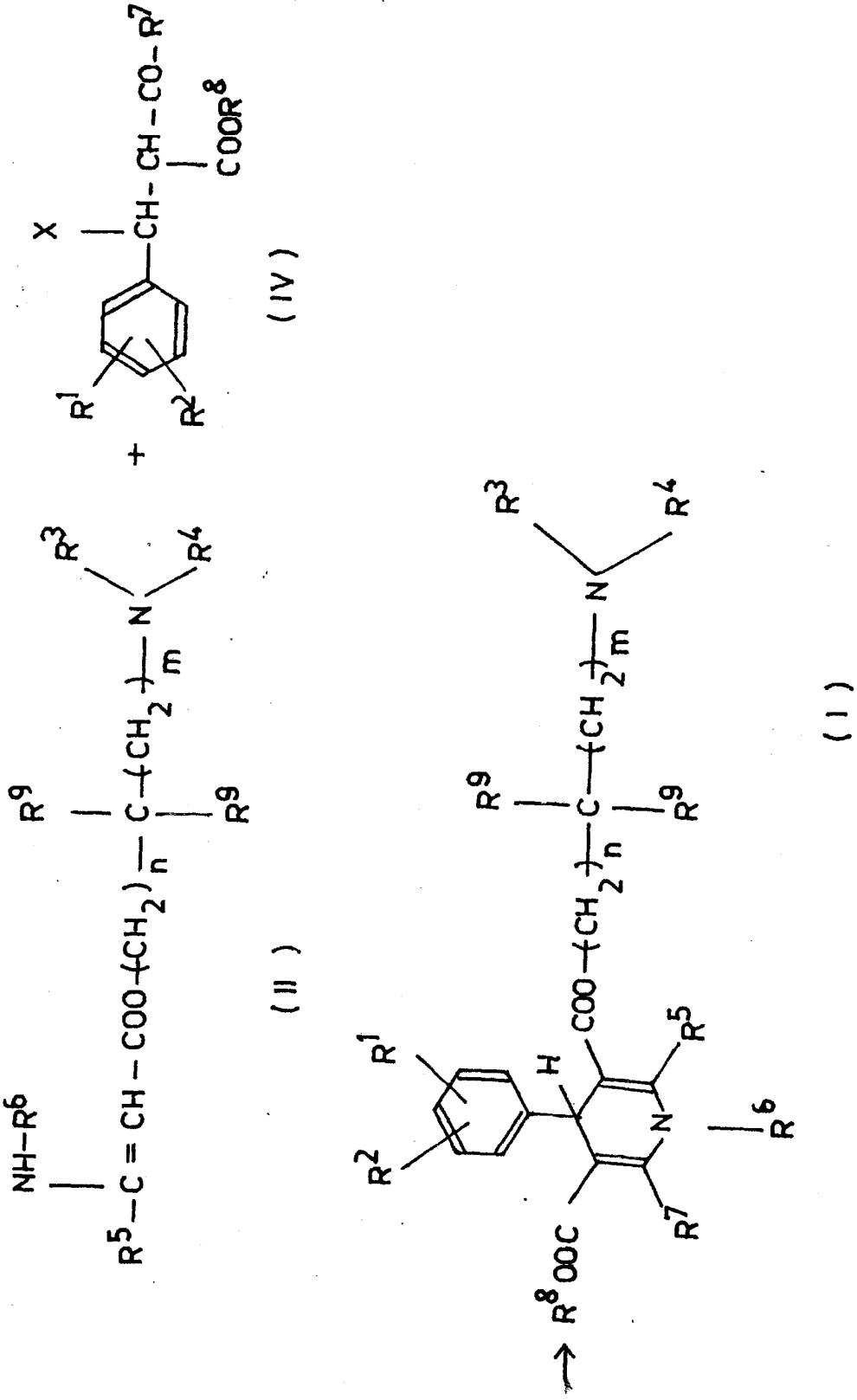
(XIV)

192.406
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

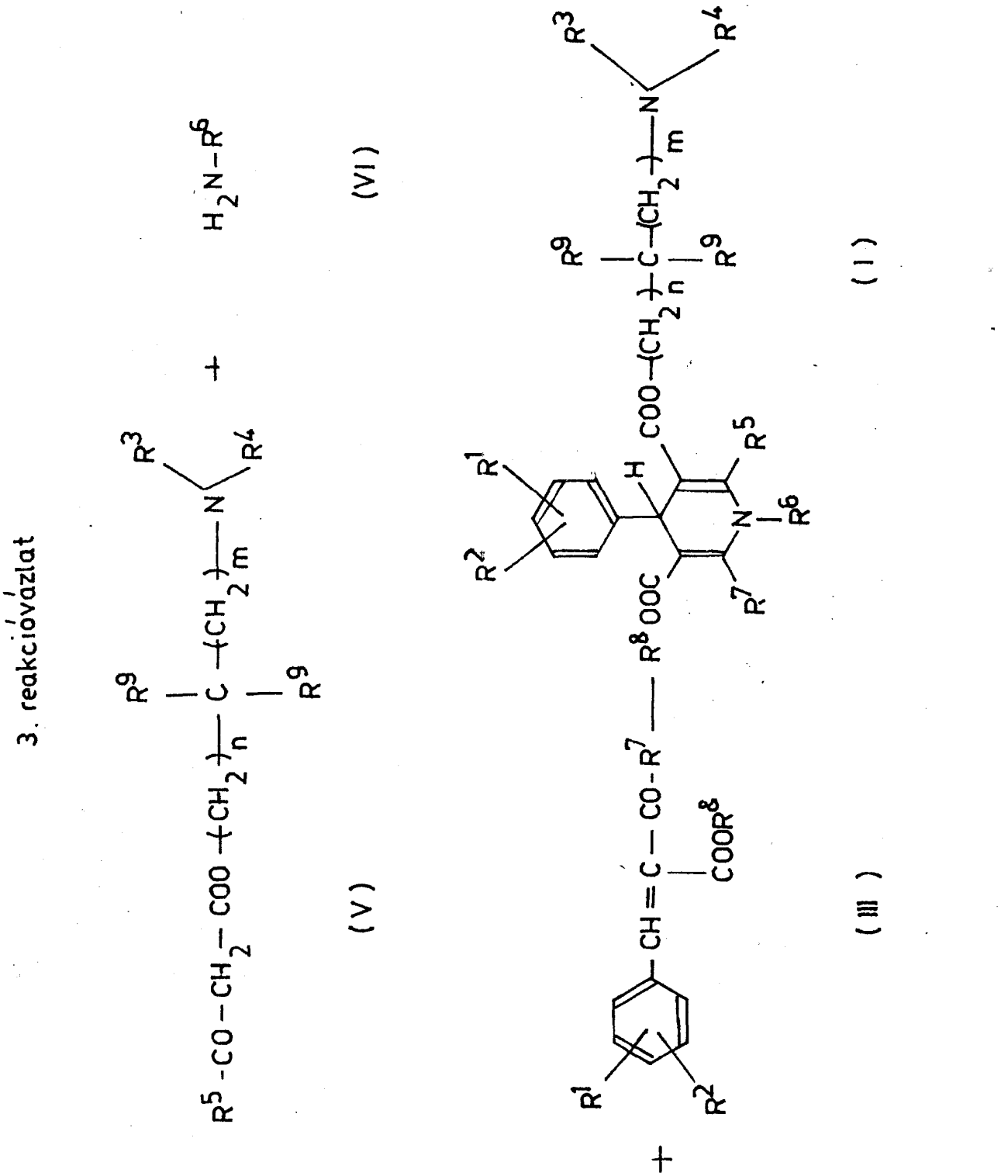
1. reakcióvázlat



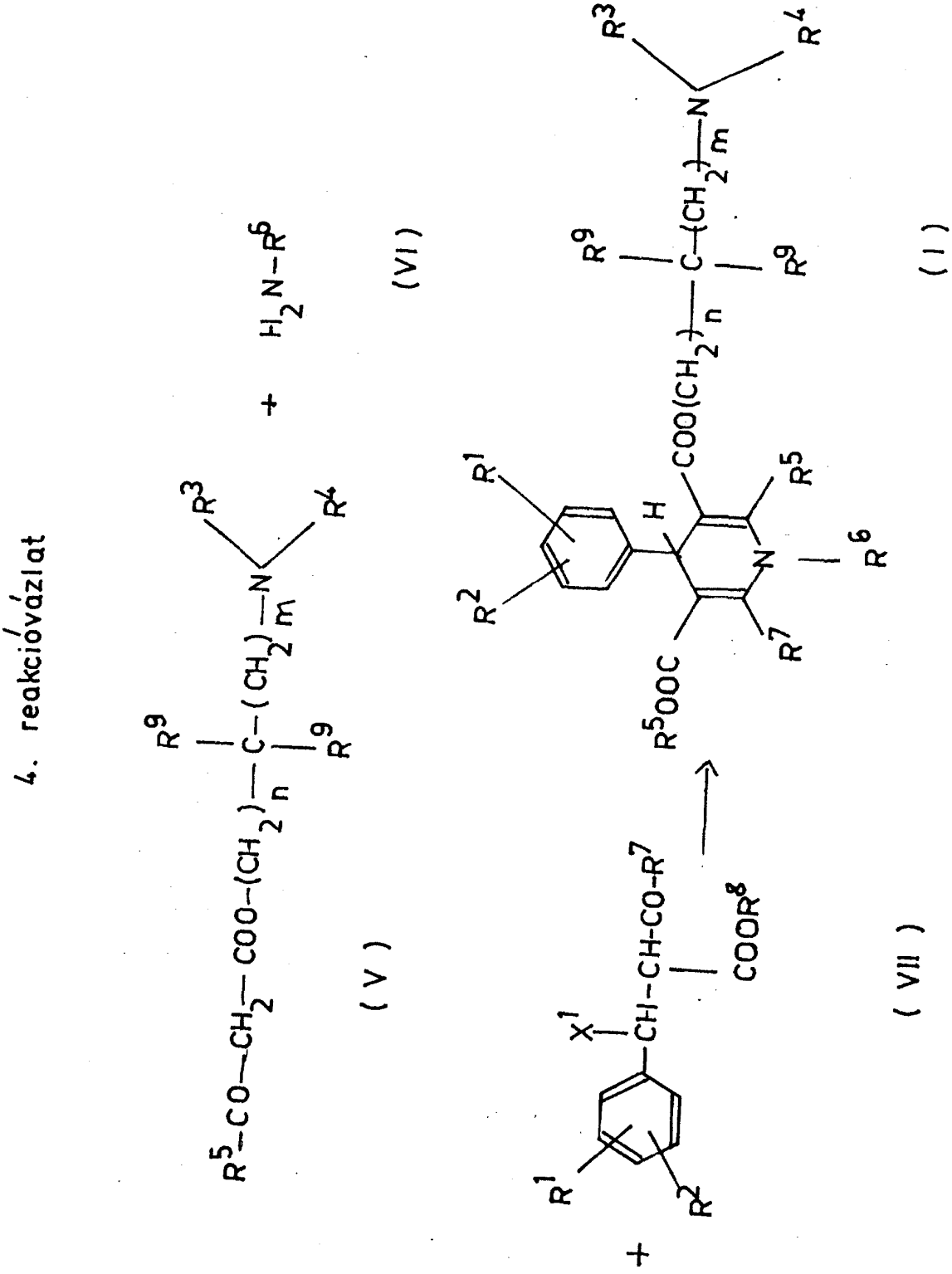
2. reakcióvázlat



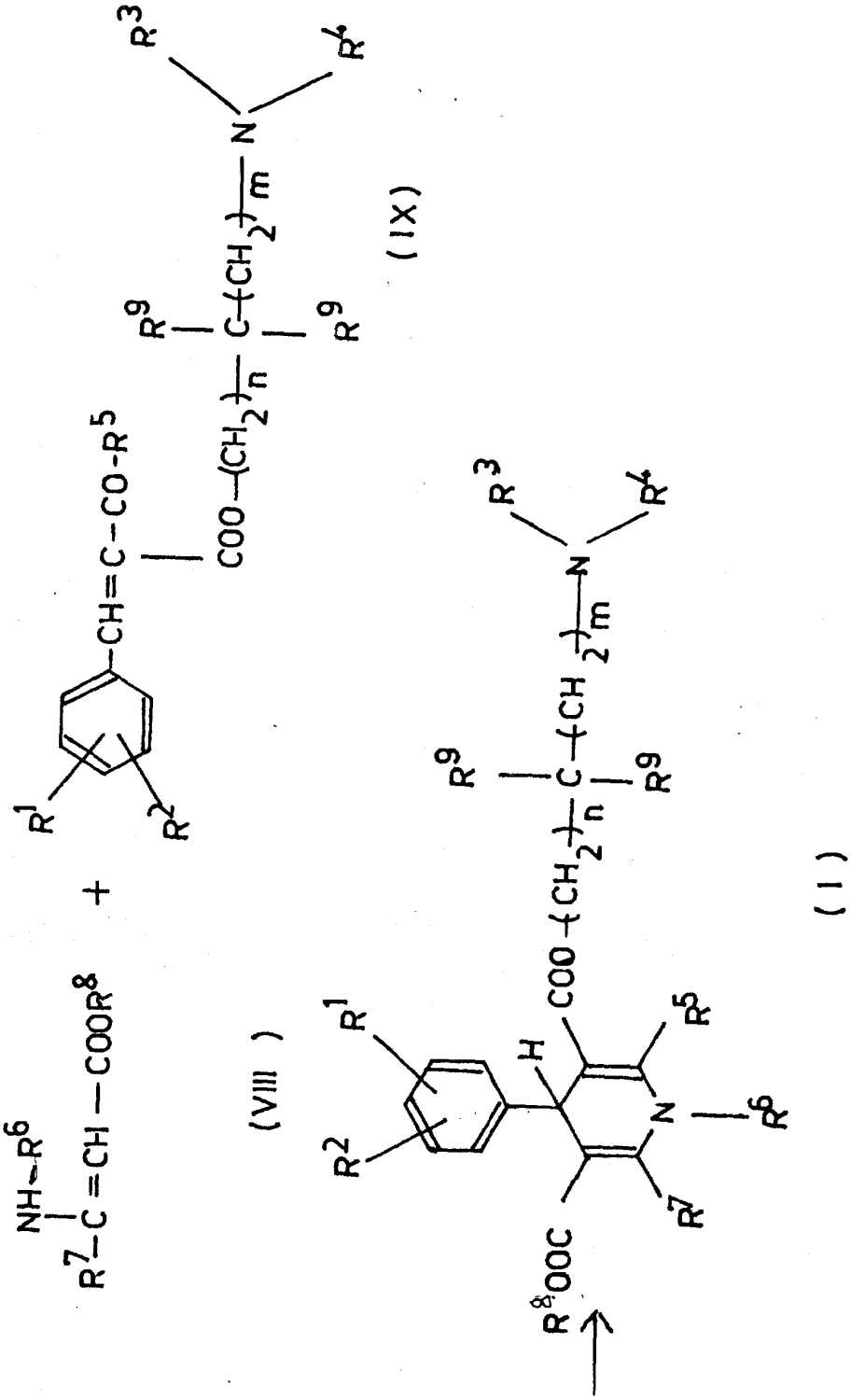
3. reakcióvázlat



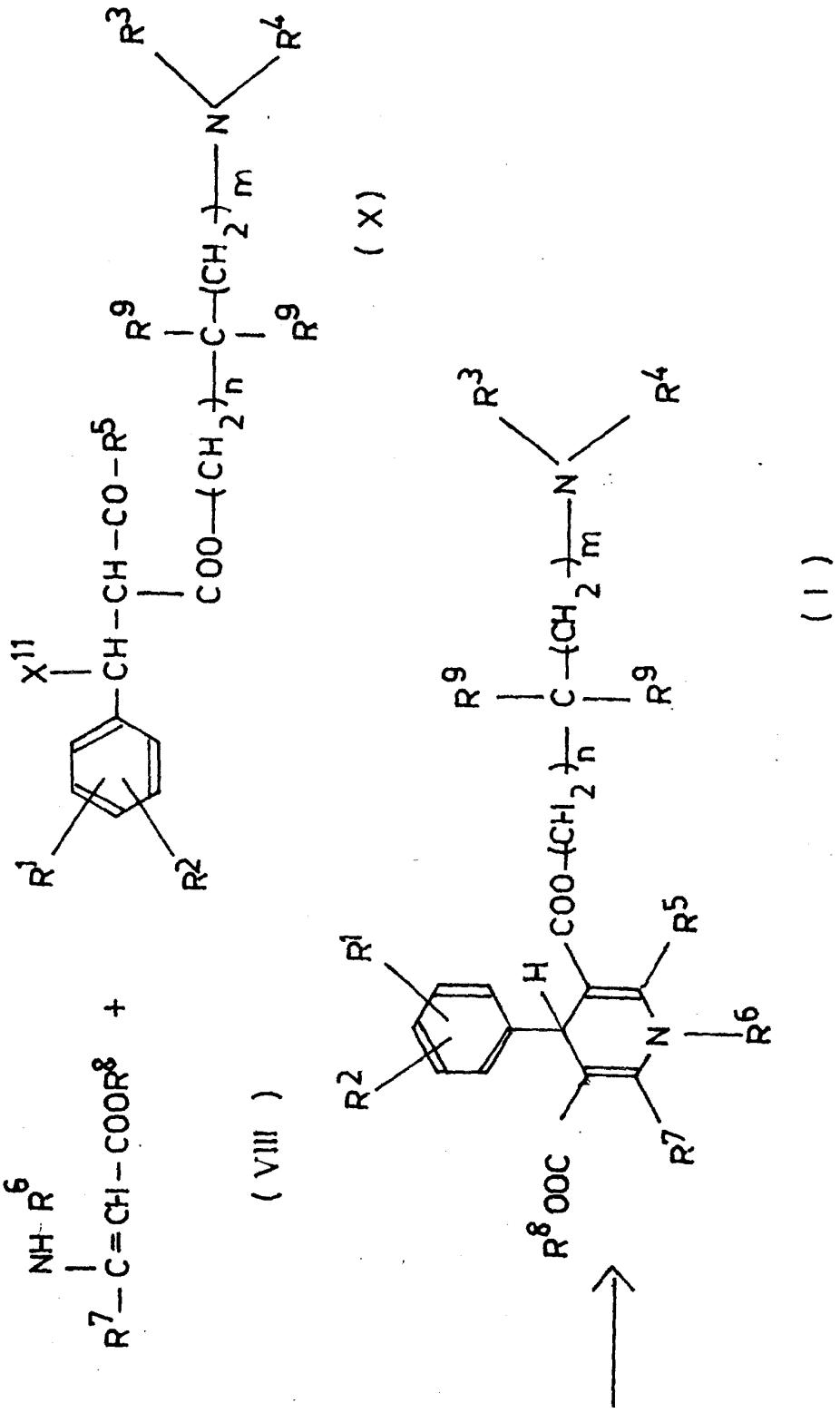
4. reakcióvázlat



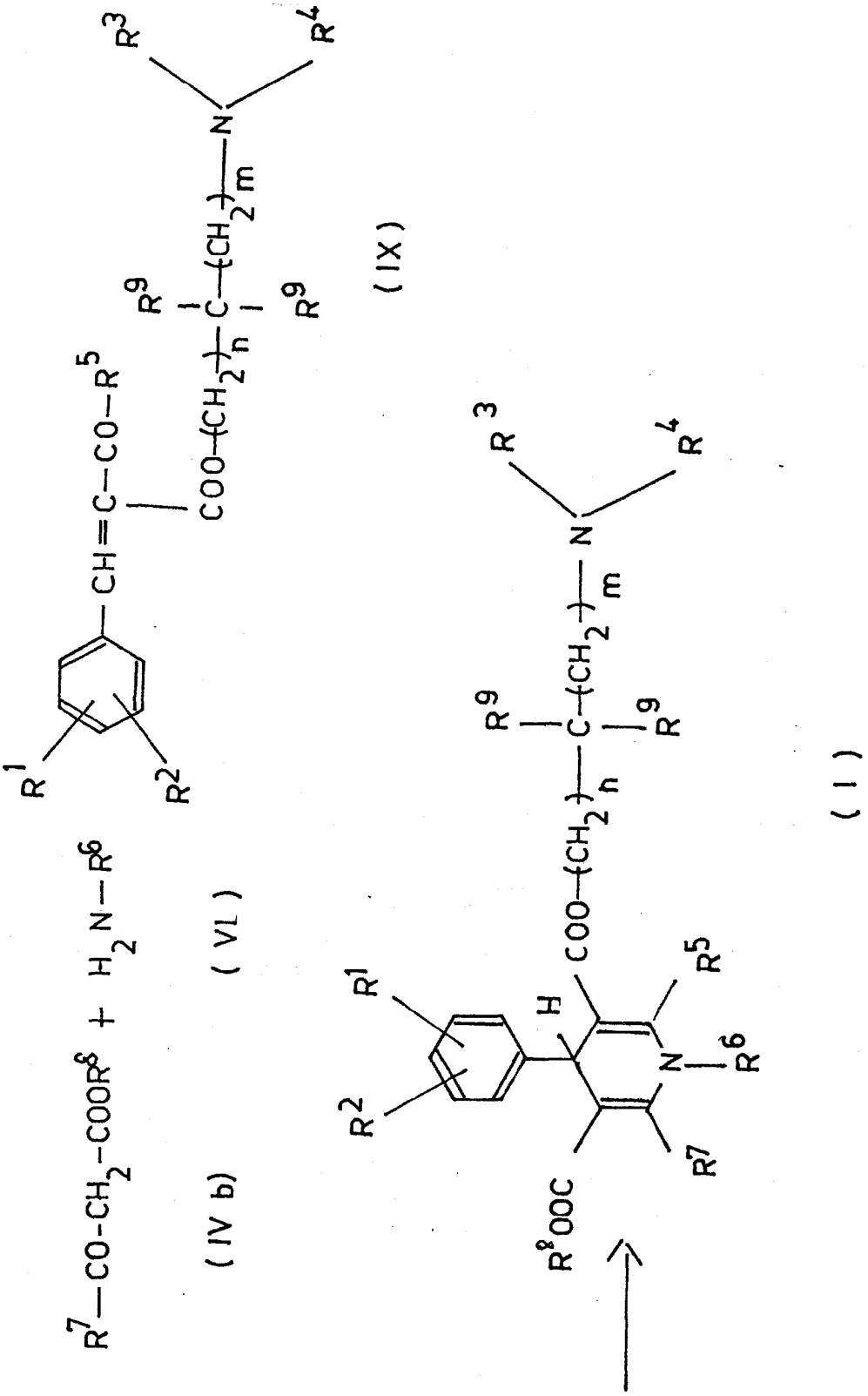
5. reakcióvázlat



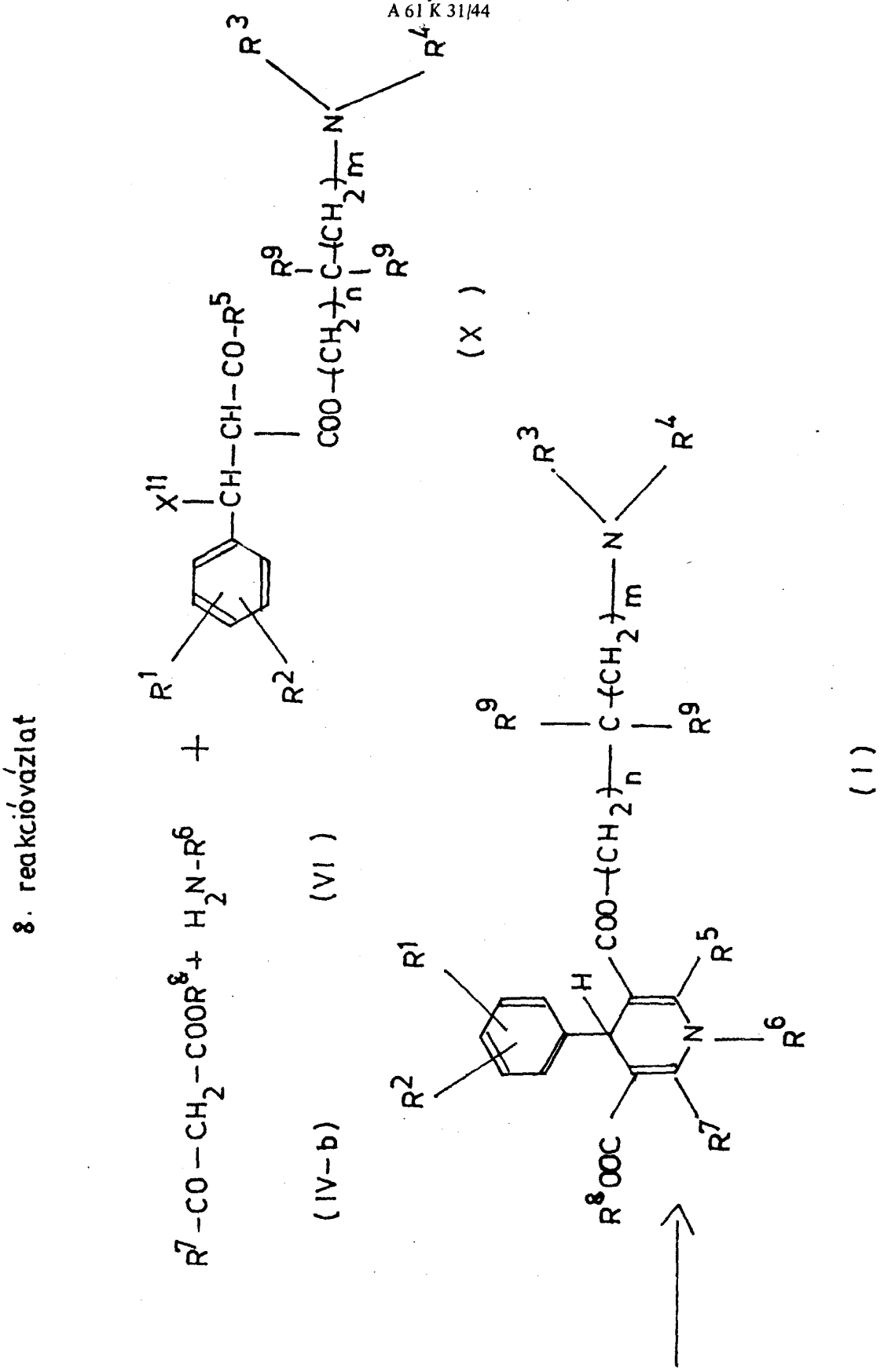
6. reakcióvázlat



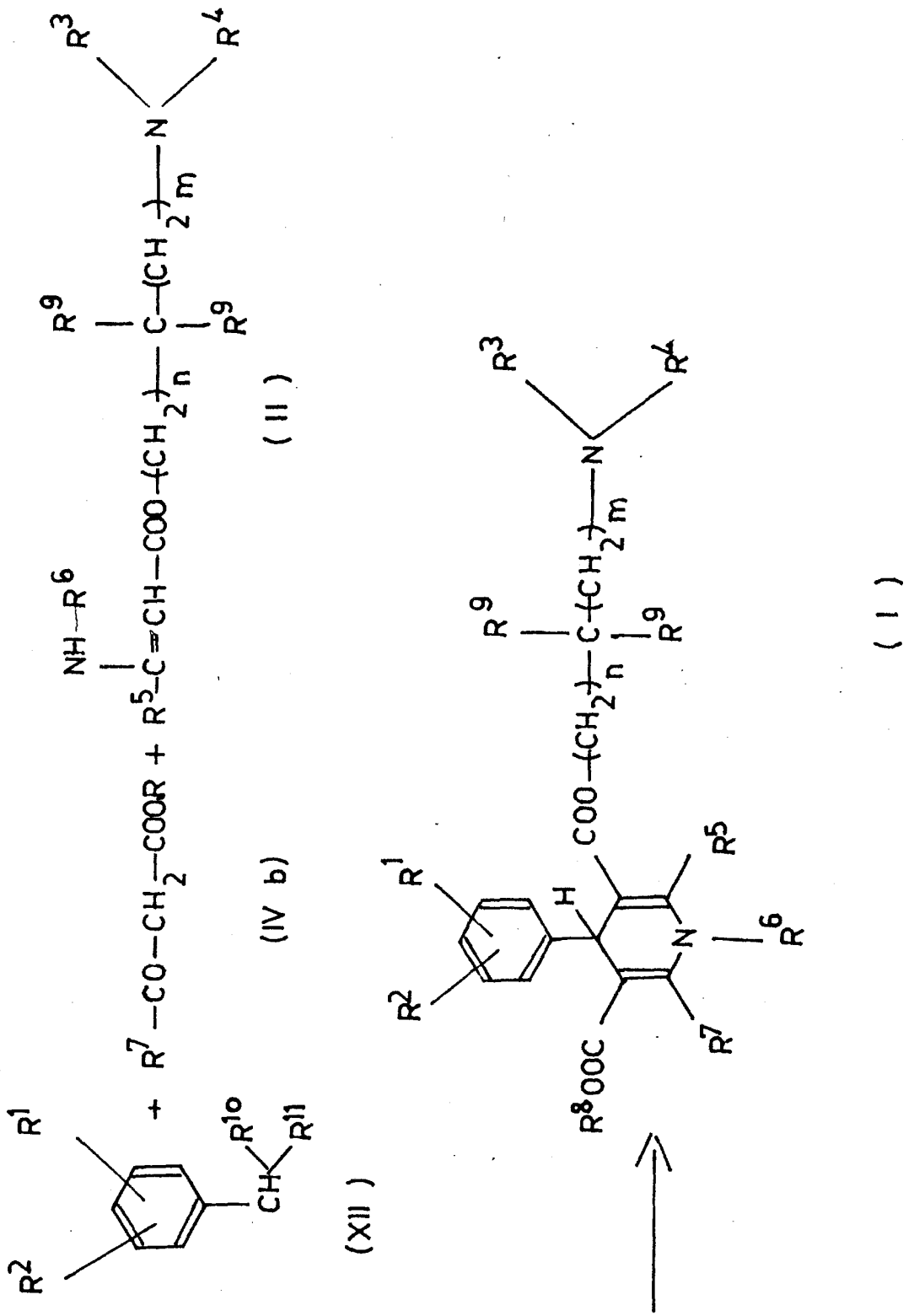
7. reakcióvázlat



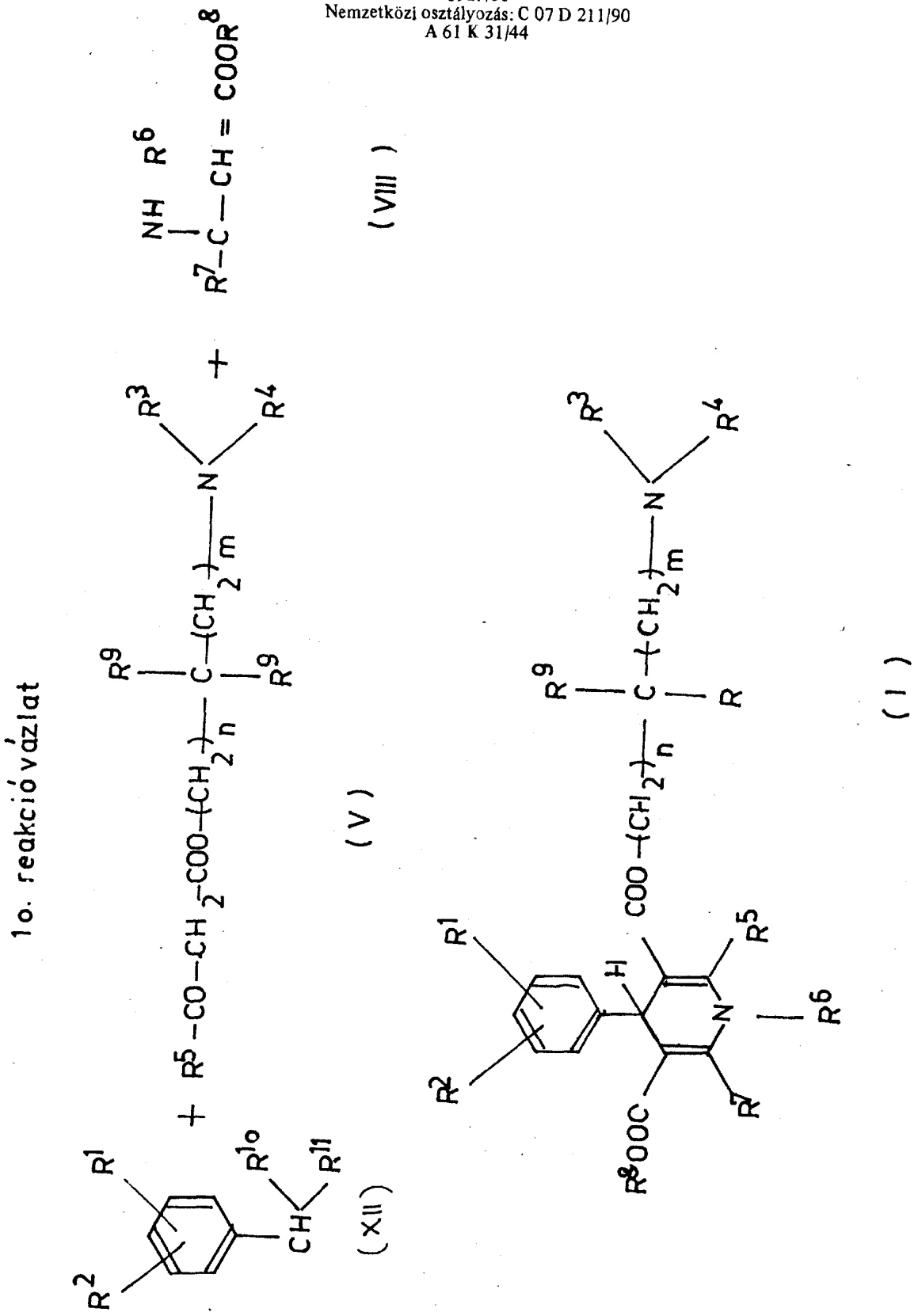
8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat

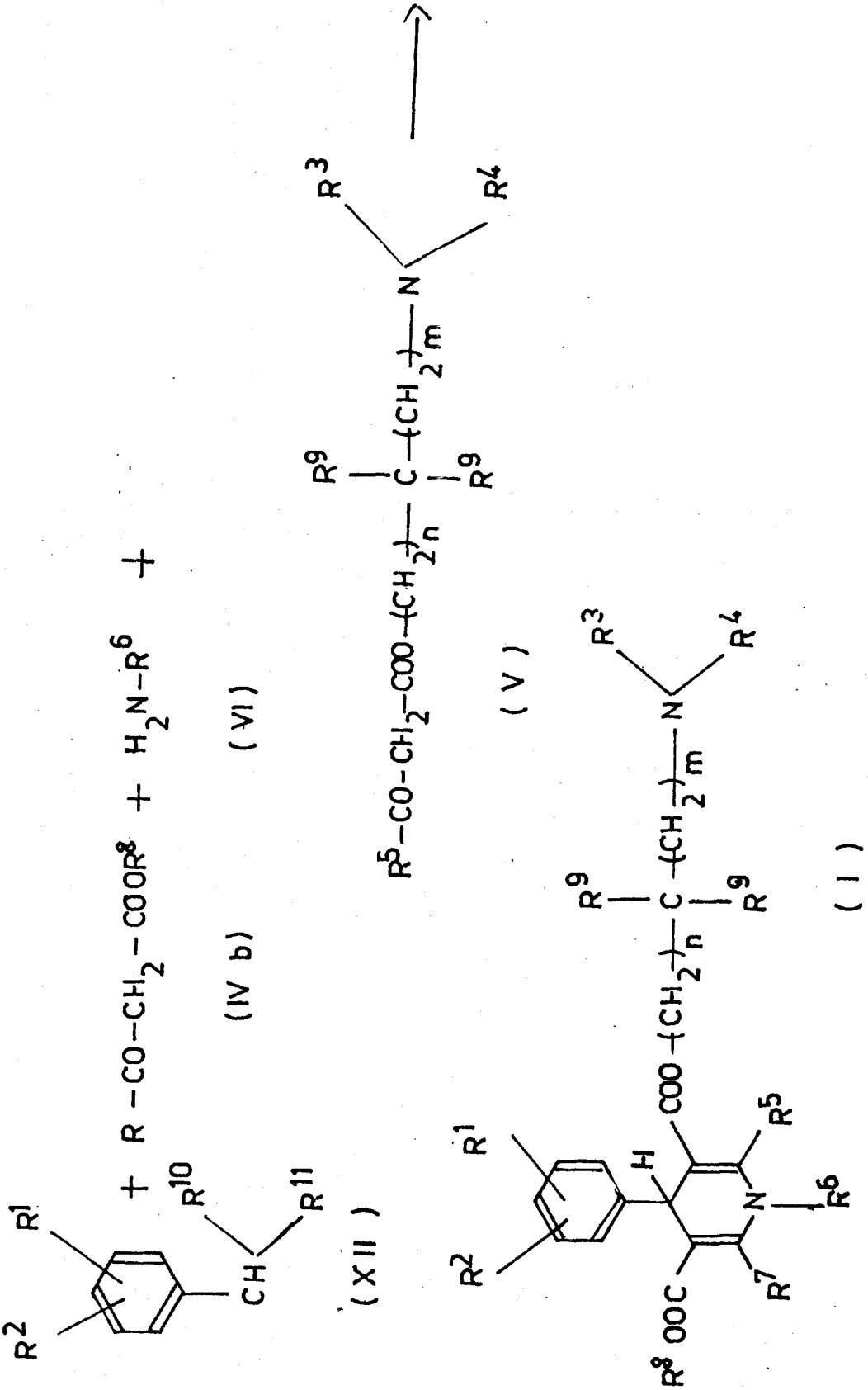


1o. reakcióvázlat



(V) (VIII) (I) (XII)

11. reakcióvázlat



12. reakcióvázlat

