

FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

269 656

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 B 49/06

(21) PV 3557-88.C

(22) Prihlásené 25 05 88

(40) Zverejnené 12 09 89

(45) Vydané 30 01 91

(75) Autor vynálezu

KOCIÁN OLDŘICH ing. CSc., MODRA
BAUER VIKTOR MUDr., DrSc., ŠAMORÍN
BARIČIČOVÁ MAGDALENA RNDr., MODRA
BEZEKOVÁ MARIANA MUDr. CSc.,
DITERTOVÁ VALERIA RNDr., BRATISLAVA
ZAJÍČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54)

Nové farmakologicky účinné deriváty
1,4-dihydropyridínu a spôsob ich
prípravy

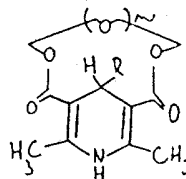
(57) Predmetom riešenia sú deriváty 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I, v ktorom R znamená fenylový zbytok substituovaný 2-, 3- alebo 4-nitroskupinou, alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylový zbytok a n je celé kladné číslo 1 až 9. Tieto látky vykazujú kalciumantagonistickú aktivitu. Spôsob prípravy derivátov 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I spočíva v kondenzácii poly(etylenglykolu)bis(acetoacetátu) obecného vzorca II

$$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_2\text{COCH}_3 \quad (\text{II}),$$

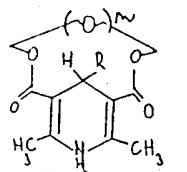
kde n má vyššie uvedený význam, s aldehydom obecného vzorca III

$$\text{R} - \text{CH} - \text{O} \quad (\text{III}),$$

v ktorom R má význam ako je vyššie uvedené, v prítomnosti donoru amoniaku. Reakcia sa prevádza za podmienok vysokého zriedenia a využíva templátový efekt amonného kationtu a kationtu alkalických kovov a kovov alkalických zemín, najčastejšie pri teplote miestnosti a v prostredí vody a/alebo alkoholu, alebo eteru s počtom uhlíkov 1 až 4.



Vynález sa týka nových, farmakologicky účinných derivátov 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I,

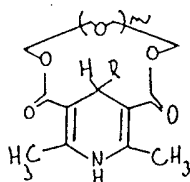


v ktorom R znamená fenylový zbytok substituovaný 2-, 3- alebo 4-nitroskupinou, alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylový zbytok a n je celé kladné číslo 1 až 9 a spôsob ich prípravy. Uvedené zlúčeniny vykazujú antikalciový účinok a sú potenciálne použiteľné pri liečbe ischemickej choroby srdčnej, prípadne hypertenzie. 4-Aryl-1,4-dihydro-3,5-dikarboxyláty (napr. nifedipín) nimodipín, nitrendipín) sú veľmi účinnými antagonistami vápnika a sú široko užívané v klinickej praxi pri liečbe hypertenzie, angíny pectoris, periférnych, cerebrálnych a vaskulárnych nemocí.

Klinický účinok týchto látok viedol k syntéze rady analogických zlúčenín. Zlúčeniny tohoto typu sa obecné pripravujú Hantzschovou kondenzáciou, resp. niektorou jej modifikáciou, ako je uvedené v odbornej i patentovej literatúre, napr. Justus Liebigs Ann. Chem. 215,1 (1882); J.Chem.Rev. 72,1 (1972); Chem.Rev. 82,223 (1982); Arzneim.Forsch. 33, 1 (1983); U.S. pat. 3,485.847 a 3,644.627; Brit.pat. 1,173.862; U.S.pat. 3,799.934 a 3,932.645; Ger.Offen. 1,670.824; Brit.pat. 1,516.793; Can.pat. 934.758 a ďalšie.

V literatúre je popísaná rada štúdií 1,4-dihydropyridínov zaoberajúcimi sa vzťahom štruktúra-aktivita, na základe ktorých boli vznesené obecné štruktúrne požiadavky pre farmakologickú aktivitu týchto zlúčenín. V tejto súvislosti bola popísaná i aktivita dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(pyridyl)-3,5-dikarboxylátu /J.Med.Chem. 29, 2524 (1986)/. V súvislosti s imitáciou redukcie karbonylovej skupiny pomocou prírodného koenzýmu NADH bola nedávno prevedená i syntéza niekoľkých dihydropyridínov s inkorporovaným poly(etylénglykolovým) reťazcom /J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1976, 964; J.Org.Chem. 45, 2854 (1980); J.Amer.Chem.Soc. 99, 3882 (1977)/.

Nové deriváty 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I sa od známych zlúčenín líšia esterovou časťou v polohe 3, a 5 a/alebo substitúciou v polohe 4 dihydropyridínového kruhu. Predmetom vynálezu sú nové, farmakologicky účinné deriváty 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I,



v ktorom R znamená fenylový zbytok substituovaný 2-, 3- alebo 4-nitroskupinou, alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylový zbytok a n je celé kladné číslo 1 až 9.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob prípravy nových derivátov 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I, ktorý využíva metódu vysokého zriedenia a templatový efekt kationtov alkalických kovov a kovov alkalických zemín a amonného kationtu pri syntéze ionoforov, ktorý

spočíva v tom, že sa 1 až 2 ekvivalenty poly(etylénglykolu) bis (acetacetátu) obecného vzorca II



kde n má zhora uvedený význam, nechajú reagovať pri teplote od 0 °C do 100 °C po dobu až 72 hodín v prostredí vody, a/alebo organického rozpúšťadla, miešateľného s vodou zo skupiny alkoholu alebo eteru, s aldehydom obecného vzorca III



kde R má vyššie uvedený význam, v prítomnosti donoru amoniaku vo forme voľnej alebo soli, pričom anionty amonnej soli sú tvorené kyselinami s kyslosťou v rozmedzí pK 4.5 až 8.0 a/alebo až 5 ekvivalentmi soli obsahujúci kationt alkalického kovu, alebo kovov alkalických zemín alebo amonný kationt.

Reakčná teplota a tlak nie sú kritické a môžu byť menené v závislosti na použitom prostredí a reaktantoch. Reakcia je výhodne prevádzaná pri teplotě od 0 °C do teploty varu reakčnej zmesi, výhodnejšie pri teplote miestnosti a za normálneho atmosferického tlaku, v prostredí voda, a/alebo etanol, s použitím 1 ekvivalentu zlúčeniny obecného vzorca II, 20 až 40 ekvivalentov donorov amoniaku a 1 ekvivalenta kationtu alkalických kovov alebo kationtu kovov alkalických zemín alebo amonného kationtu. Produkt obecného vzorca I izolovaný z reakčnej zmesi je čistený stĺpcovou chromatografiou, kryštalizáciou a získa sa vo výťažku 20-30 %.

Pripravené deriváty 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca I sú nové a v literatúre doposiaľ nepopísané zlúčeniny vykazujúce typické účinky blokátorov vápnikového vstupu (vápnikových antagonistov, alebo blokátorov pomalých, resp. napäťovo závislých vápnikových kanálov) podobne ako je tomu u nifedipínu.

Tieto látky boli hodnotené z hľadiska ich toxického pôsobenia ako aj farmakodynamickej účinnosti na izolovanom depolarizovanom hladkom svalе a spontánne tepajúcej pravej predsieni morčiat. Toxicita i farmakodynamické pôsobenie študovaných látok boli porovnané s účinkami nifedipínu a verapamilu, látok s antikalciovým účinkom, ktoré sa široko používajú v klinickej praxi.

Tabuľka 1

Označenie látky obec.vzorca I	n	R
Ia	3	o-NO ₂ C ₆ H ₄
Ib	3	m-NO ₂ C ₆ H ₄
Ic	3	p-NO ₂ C ₆ H ₄
Id	3	2-pyridyl
Ie	3	3-pyridyl
If	3	4-pyridyl
Ig	2	2-pyridyl
Ih	2	3-pyridyl
Ich	2	4-pyridyl
Ii	1	3-pyridyl
Ij	7-8	3-pyridyl

Nové deriváty 1,4-dihydropyridínu (Tab.1) sa vyznačujú niekoľkonásobne nižšou toxicitou ako nifedipín:

LD₅₀ (stredná smrtná dávka) nifedipínu je u myšíc samcov pri

p.o. aplikácii 345 mg/kg
i.v. aplikácii 4,2 mg/kg

zatiaľ čo u analyzovaných reprezentantov jednotlivých skupín sa nepodarilo v žiadnom prípade dosiahnuť ani hodnotu LD_{50} . U Ib bolo možné látku vzhľadom na rozpúšťadlo a rozpustnosť aplikovať len do dávky 7,5 mg/kg i.v., čo nedosahovalo ani hodnotu LD_{10} a pri p.o. aplikácii neuhynulo žiadne zviera ani po aplikácii 10.000 mg/kg (t.j. i LD_{16} je vyššia hodnota).

U Ie sa podarilo dosiahnuť hodnoty LD_{16} , ktoré boli pri

p.o. aplikácii 7586,9 mg/kg
i.v. aplikácii 103,05 mg/kg

a u látky Ih žiadne zviera neuhynulo pri

i.v. aplikácii do dávky 30 mg/kg
p.o. aplikácii do dávky 10.000 mg/kg,

čo znamená, že i hodnoty LD_{16} sú vyššie ako bolo zvieratám možné aplikovať. Pri hodnotení schopnosti pripravených derivátov 1,4-dihydropyridínu ovplyvniť vápnikom vyvolané kontrakcie na hladkom svaly ilea morčiat depolarizovanom roztokom s vysokým obsahom KCl sa ukázalo, že nové deriváty sú síce až o dva poriadky menej účinné ako nifedipín, ale svojou účinnosťou dosahujú účinnosť verapamilu. Deriváty s nitrofenylovým skeletom boli účinnejšie, ako deriváty s pyridínovým jadrom v molekule. Okrem toho sa ukázalo, že o- a m- deriváty sú účinnejšie ako p-deriváty. (Tab.2).

Tabuľka 2

Látka	Hodnoty pA_2
	voči kontrakciám vyvolaným s $CaCl_2$
Ia	7.09
Ib	7.08
Ic	6.47
Id	6.15
Ie	6.22
If	6.19
Ig	6.74
Ih	6.72
Ich	6.55
Nifedipín	9.06
Verapamil	7.0

Pri hodnotení negatívne chronotropného a inotropného účinku derivátov 1,4-dihydropyridínu sa ukázalo, že ich účinok na izolovaných spontánne tepajúcich pravých predsienach morčiat dosahuje tak pôsobenie verapamilu, ako aj nifedipínu. Poradie ich účinnosti bolo podobné ako v pôsobení na hladký sval. Ani v tomto prípade sa nenašiel rozdiel medzi o- a m-derivátom u látok Id a Ig vs. Ie a Ih. U látok s nitrofenylovým zbytkom v molekule však meta-derivát Ib vykazuje vyššiu účinnosť ako orto-derivát, (Tab. 3).

Tabuľka 3

Látka	Hodnoty pD_2	
	v znižovaní frekvencie	spontánnej sily kontrakcie
Ia	6.36	6.04
Ib	6.87	6.91
Id	4.99	4.80
Ie	4.89	5.09
Ig	5.51	5.31
Ih	5.20	5.15
Nifedipín	7.00	7.15
Verapamil	6.58	6.76

Na základe pôsobenia nových derivátov 1,4-dihydropyridínu je látka Ib rovnako účinná na myokard i hladký sval, látka Ia mierne a látky Ie, Id, Ig a Ih výrazne účinnejšie na hladký sval ako na myokard.

Podrobnosti spôsobu prípravy derivátu 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I sú uvedené v nasledujúcich príkladoch prevedenie, ktoré však obsah vynálezu žiadnym spôsobom neobmedzujú.

Východzie zlúčeniny obecného vzorca II zmieňované v nižšie uvedených príkladoch boli pripravené popísaným postupom /J.Org.Chem. 45, 2854 (1980)/, transesterifikáciou etylacetoacetátu príslušným poly/etylenglykolom/.

Príklad 1

18,20 Dimetyl-21-(3-nitrofenyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo /15.3.1/henicos-1(20), 17-dien-2,16-dion (Ib).

K roztoku 22.0 g (0,061 mol) tetraetylenglykolu bis (acetoacetátu) (II, n=3) v 3000 ml vody obsahujúcej 180 g (1,88 mol) uhličitanu amonného sa za intenzívneho miešenia prikvapká behom 8 hod. roztok 9,0 g (0,060 mol) 3-nitrobenzaldehydu v 160 ml etanolu. Žltá zfarbená reakčná zmes bola ďalej miešaná za laboratórnej teploty 48 hod., potom bola niekoľkonásobne extrahovaná chloroformom, spojený extrakt sa premyl vodou, soľankou a sušil ($MgSO_4$). Oddestilovaním rozpúšťadla sa získalo 25,8 g látky medovitej konzistenie, z ktorej bol produkt izolovaný flash chromatografiou na stípci silikagelu (250 g, 16 μm , eluent 10 % acetonu v $CHCl_3$). Získalo sa 6.9 g (24 g) produktu Ib, t.t. 106-107 °C (izopropylalkohol). 1H -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): dihydropyridínové jadro (ďalek DHP): 2.36 (s, 6H, 18,20- CH_3); 5.23 (s, 1H, 21-CH); 6.64 (s, 1H, NH); polyetylenglykolový reťazec (ďalek PEG): 3.39 (ddd, $J=8.0$, $J=2.0$, $J^{gem}=-11.0$, 2H, OCH_2); 3.56-3.87 (m, 10H, OCH_2); 4.10 (ddd, $J=8.0$, $J=2.0$, $J^{gem}=-12.4$, 2H, $COOCH_2$); 4.28 (ddd, $J=4.4$, $J=2.2$, $J^{gem}=-12.1$, 2H, $COOCH_2$); R: 8.17 (t, $J_{2,6}=2.4$, $J_{2,4}=1.7$, 1H, H-2); 7.98 (ddd, $J_{4,5}=8.1$, $J_{4,6}=1.2$, 1H, H-4); 7.41 (t, $J_{5,6}=7.9$, 1H, H-5); 7.99 (ddd, 1H, H-6). Pre $C_{23}H_{28}N_2O_9$ (476.50) vypočítané: 57.98 % C, 5.92 % H, 5.88 % N; nájdené: 57.87 % C, 6.13 % H, 5.67 % N.

Príklad 2

Postup podľa Príkladu 1, s tým rozdielom, že sa miesto 3-nitrobenzaldehydu použije ekvivalentné množstvo 2-nitrobenzaldehydu, sa pripraví:

18,20-Dimetyl-21-(2-nitrofenyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo /15.3.1/henicos-1(20), 17-dien-2,16-dion (Ia) vo výťažku 21 %, t.t. 196-197 °C (etylacetát-petroleter).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.29 (s, 6H, 18,20 CH_3); 5.73 (s, 1H, 21-CH); 6.33 (s, 1H, NH); PEG: 3.53-3.84 (m, 12H, OCH_2); 3.99 (ddd, $J=4.8$, $J=2.0$, $J^{\text{gem}} = -12.3$, 2H, COOCH_2); 4.33 (ddd, $J=7.6$, $J=2.2$, $J^{\text{gem}} = -12.1$, 2H, COOCH_2); R: 7.41-7.50 (m, 2H, H-3,4); 7.24 (ddd, $J_{5,6}=7.9$, $J_{5,4}=7.3$, $J_{5,3}=1.5$, 1H, H-5); 7.68 (dd, $J_{6,4}=1.4$, H-6).
Pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$ (476.50) vypočítané: 57.98 % C, 5.92 % H, 5.88 % N; nájdené: 57.65 % C, 5.80 % H, 5.92 % N.

Príklad 3

Postupom podľa Príkladu 1, s tým rozdielom, že sa miesto 2-nitrobenzaldehydu použije ekvivalentné množstvo 4-nitrobenzaldehydu, sa pripraví:

18,20-Dimetyl-21-(4-nitrofenyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo /15.3.1./henicosa-1(20), 17-dien-2,16-dion (Ic) vo výťažku 23 %, t.t. 226-227 °C (etylacetát-petroleter).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.35 (s, 6H, 18,20- CH_3); 5.18 (s, 1H, 21-CH); 6.24 (s, 1H, NH); PEG: 3.30 (ddd, $J=8.5$, $J=2.1$, $J^{\text{gem}} = -11.2$, 2H, OCH_2); 3.55-3.86 (m, 10H, OCH_2); 4.03 (ddd, $J=8.5$, $J=1.8$, $J^{\text{gem}} = -12.3$, 2H, COOCH_2); 4.26 (ddd, $J=4.4$, $J=1.8$, $J^{\text{gem}} = -12.3$, 2H, COOCH_2); R: 8.10 (dt, $J_{2,3}=J_{5,6}=8.9$, 2H, H-2,6); 7.69 (dt, 2H, H-3,5).

Pre $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$ (476.50) vypočítané: 57.98 % C, 5.92 % H, 5.88 % N; nájdené: 58.20 % C, 6.11 % H, 6.09 % N.

Príklad 4

15,17-Dimetyl-18-(3-pyridyl)-3,6,9,12-tetraoxa-16-azabicyklo/12.3.1./hexadeka-1(17), 14-dien-2,13-dion (Ih).

K roztoku 14,3 g (0,045 mol) trietylenglykolu bis(acetoacetátu)(II, $n=2$) v 2350 ml vody, obsahujúcej 135.0 g (1,40 mol) uhlíčitánu amonného sa za miešania prikvapká behom 6 hodín roztok 4.82 g (0,045 mol) 3-pyridínkarbaldehydu vo vode (150 ml). Zmes sa ďalej mieša pri laboratórnej teplote 48 hodín, niekoľkokrát sa extrahuje dichlórmetánom, spojený extrakt sa premyje vodou, soľankou, suší (MgSO_4), rozpúšťadlo sa oddestiluje a zo získanej substancie (15.7 g) bol produkt izolovaný flash chromatografiou na stĺpci silikagelu (200 g, 15 μm , eluent 2 % MeOH v CHCl_3). Získalo sa 4.5 g (26 %) produktu Ih, t.t. 307-308 °C (etanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.37 (s, 6H, 15,17- CH_3); 5.47 (s, 1H, 18-CH); 6.07 (s, 1H, NH); PEG: 3.62-3.78 (m, 8H OCH_2); 3.87-3.97 (m, 2H, COOCH_2); 4.36-4.47 (m, 2H, COOCH_2); R: 8.62 (dd, $J_{2,4}=2.4$, $J_{2,5}=0.9$, 1H, H-2); 7.65 (mt, $J_{4,6}=1.7$, $J_{4,5}=7.8$, 1H, H-4); 7.16 (ddd, $J_{5,6}=4.8$, 1H, H-5); 8.38 (dd, 1H, H-6).

Pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388.4) vypočítané: 61.85 % C, 6.23 % H, 7.21 % N, nájdené: 61.64 % C, 6.59 % H, 6.97 % N.

Príklad 5

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto 3-pyridínkarbaldehydu použije ekvivalentné množstvo 2-pyridínkarbaldehydu, sa pripraví:

15,17-Dimetyl-18-(2-pyridyl)-3,6,9,12-tetraoxa-16-azabicyklo/12.3.1./hexadeka-1(17), 14-dien-2,13-dion (Ig) vo výťažku 20 %, t.t. 289,5-292 °C (etanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.25 (s, 6H, 15,17- CH_3); 5.63 (s, 1H, 18-CH); 9.38 (s, 1H, NH); PEG: 3.62-3.91 (m, 8H OCH_2 a 2H COOCH_2); 4.40-4.51 (m, COOCH_2); R: 7.63 (ddd, $J_{3,4}=7.8$, $J_{3,5}=1.3$, $J_{3,6}=1.0$, 1H, H-3); 7.60 (ddd, $J_{4,5}=7.3$, $J_{4,6}=1.6$, 1H, H-4); 7.16 (m, $J_{5,6}=4.8$, 1H, H-5); 8.48 (dt, 1H, H-6).

Pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388.4) vypočítané: 61.85 % C, 6.23 % H, 7.21 % N; nájdené: 61.99 % C, 6.38 % H, 7.02 % N.

Príklad 6

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto 3-pyridínkarbaldehydu použije ekvivalentné množstvo 4-pyridínkarbaldehydu, sa pripraví:

15,17-Dimetyl-18-(4-pyridyl)-3,6,9,12-tetraoxa-16-azabicyklo/12.3.1./hexadeca-1(17), 14-dien-2,13-dion (Ich) vo výťažku 26 %, t.t. 255-256 °C (izopropylalkohol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.37 (s, 6H, 15,17- CH_3), 5.50 (s, 1H, 18-CH); 6.39 (s, 1H, NH); PEG: 3.63-3.76 (m, 8H, OCH_2); 3.89-4.09 (m, 2H, COOCH_2); 4.38-4.49 (m, 2H, COOCH_2); R: 8.44 (dd, $J_{2,3}=J_{5,6}=4.5$, $J_{2,5}=J_{3,6}=1.6$, 2H, H-2,6); 7.28 (dd, 2H, H-3,5).

Pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388.4) vypočítané: 61.85 % C, 6.23 % H, 7.21 % N; nájdené: 61.74 % C, 6.49 % H, 7.10 % N.

Príklad 7

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že miesto trietylenglykolu bis(acetoacetátu) a 3-pyridínkarbaldehydu sa použije ekvivalentné množstvo tetraetylglýkolu bis(acetoacetátu) a 2-pyridínkarbaldehydu, sa pripraví:

18,20-Dimetyl-21-(2-pyridyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo /15.3.1./henicosa-1(20), 17-dien-2,16-dion (Id) vo výťažku 23 %, t.t. 257-258 °C (etanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.25 (s, 6H, 18,20- CH_3); 5.26 (s, 1H, 21-CH); 9.39 (s, 1H, NH); PEG: 3.34 (ddd, $J=8.2$, $J=2.2$, $J^{\text{gem}}=-10.8$, 2H, OCH_2); 3.54-3.90 (m, 10H, OCH_2); 4.06 (ddd, $J=8.2$, $J=1.8$, $J^{\text{gem}}=-12.5$, 2H, COOCH_2); 4.21 (ddd, $J=4.6$, $J=2.2$, $J^{\text{gem}}=-12.5$, 2H, COOCH_2); R: 7.83 (dt, $J_{3,4}=7.8$, $J_{3,5}=1.3$, $J_{3,6}=0.8$, 1H, H-3); 7.64 (ddd, $J_{4,5}=7.3$, $J_{4,6}=1.9$, 1H, H-4); 7.13 (ddd, $J_{5,6}=4.9$, 1H, H-5); 8.47 (ddd, 1H, H-6).

Pre $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (432.5) vypočítané: 61.10 % C, 6.53 % H, 6.48 % N; nájdené: 60.90 % C, 6.64 % H, 6.37 % N.

Príklad 8

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto trietylenglykolu bis(acetoacetátu) použije ekvivalentné množstvo tetraetylenglykolu bis(acetoacetátu), sa pripraví: 18,20-Dimetyl-21(3-pyridyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo/15.3.1./henicosa-1(20), 17-dien-2,16-dion (Ie) vo výťažku 30 %, t.t. 258-259 °C (izopropylalkohol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): DHP: 2.33 (s, 6H, 18,20- CH_3); 5.03 (s, 1H, 21-CH); 6.98 (s, 1H, NH); PEG: 3.39 (ddd, $J=7.9$, $J=2.3$, $J^{\text{gem}}=-11.0$, 2H, OCH_2); 3.56-3.86 (m, 10H, OCH_2); 4.09 (ddd, $J=7.9$, $J=2.0$, $J^{\text{gem}}=-12.2$, 2H, COOCH_2); 4.21 (ddd, $J=4.6$, $J=2.3$, $J^{\text{gem}}=-12.2$, 2H, COOCH_2); R: 8.63 (dd, $J_{2,4}=2.3$, $J_{2,5}=0.9$, 1H, H-2); 7.88 (ddd, $J_{4,5}=7.8$, $J_{4,6}=1.7$, 1H, H-4); 7.19 (ddd, $J_{5,6}=4.8$, 1H, H-5); 8.36 (dd, 1H, H-6).

Pre $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (432.5) vypočítané: 61.10 % C, 6.53 % H, 6.48 % N; nájdené: 61.29 % C, 6.76 % H, 6.35 % N.

Príklad 9

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto trietylenglykolu bis(acetoacetátu) a 3-pyridínkarbaldehydu použije ekvivalentné množstvo tetraetylenglykolu bis(acetoacetátu) a 4-pyridínkarbaldehydu, sa pripraví:

18,20-Dimetyl-21-(4-pyridyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo/15.3.1./henicosa-1(20), 17-dien-2,16-dion (If) vo výťažku 27 %, t.t. 209-210 °C (etanol).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): DHP: 2.27 (s, 6H, 18,20- CH_3); 4.84 (s, 1H, 21-CH); 8.88 (s, 1H, NH); PEG: 3.25 (ddd, $J=7.8$, $J=2.0$, $J^{\text{gem}}=-11.0$, 2H, OCH_2); 3.50-3.66 (m, 10H, OCH_2); 3.93 (ddd, $J=7.8$, $J=1.8$, $J^{\text{gem}}=-12.3$, 2H, COOCH_2); 4.11 (ddd, $J=5.1$, $J=2.0$, $J^{\text{gem}}=-12.3$, 2H, COOCH_2); R: 8.38 (dd, $J_{2,3}=J_{5,6}=4.4$, $J_{2,5}=J_{3,6}=1.7$, 2H, H-2,6); 7.34 (dd, 2H, H-3,5).

Pre $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (432.5) vypočítané: 61.10 % C, 6.53 % H, 6.48 % N; nájdené: 60.89 % C, 6.39 % H, 6.51 % N.

Príklad 10

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto trietyl glykolu bis(acetoacetátu) použije ekvivalentné množstvo dietylenglykolu bis(acetoacetátu)(II, n=1), sa pripraví: 12,14-Dimetyl-15-(3-pyridyl)-3,6,9,-trioxa-13-azabicyklo /9.3.1./trideka-1(14),11-dien-2,10-dion (Ii) v 20 %-nom výťažku, t.t. 184-185 °C (etylacetát-n-hexan).
¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): DHP: 2.43 (s, 6H, 12,14-CH₃); 6.08 (s, 1H, 15-CH); 7.76 (s, 1H, NH); PEG: 3.60-3.77 (m, 4H, OCH₂); 3.97-4.07 (m, 2H, COOCH₂); 4.53-4.63 (m, 2H, COCCH₂); R: 7.15 (ddd, J_{5,6}=7.7, J_{5,4}=4.7, J_{5,2}=0.9, 1H, H-5); 7.52 (dddd, J_{6,2}=2.3, J_{6,4}=1.7, J_{6,CH(15)}=0.9, 1H, H-6); 8.34 (ddd, J_{4,2}=0.7, 1H, H-4); 8.36 (m, 1H, H-2).
 Pre C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.4) vypočítané: 62.78 % C, 5.85 % H, 8.13 % N; nájdené: 62.93 % C, 6.00 % H, 8.22 % N.

Príklad 11

Postupom podľa Príkladu 4, s tým rozdielom, že sa miesto trietylenglykolu bis(acetoacetátu) použije ekvivalentné množstvo poly(etylenglykolu) bis(acetoacetátu), s priemernou molekulovou hmotnosťou 568 sa pripraví substancie Ij s priemernou molekulovou hmotnosťou 626, vo výťažku 35 %, ako žltá voskovitá látka.

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2.34-2.37 (s, CH₃); 5.03-5.05 (s, CH); 6.87-6.93 (s, NH); PEG: 3.60-3.71 (m, OCH₂); 4.16-4.23 (m, COOCH₂); R: 7.14-7.23 (m, H-4,5); 7.67-7.74 (m, H-6); 8.35-8.39 (m, H-2). Signály sa vyskytujú v uvedenom intervale chemického posunu v dôsledku nejednotnej dĺžky použitého poly(etylenglykolu).

Príklad 12

Postupom podľa Príkladu 4, ale zámennou uhličitanu amonného za ekvivalentné množstvo octanu amonného a zámennou trietylenglykolu bis(acetoacetátu) za ekvivalentné množstvo tetraetyl glykolu bis(acetoacetátu) sa pripraví 18,20-dimetyl-21(3-pyridyl)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19-azabicyklo/15.3.1./henicosa-1(20),17-dien-2,16-dion) v 32 %-nom výťažku, identického podľa TLC a ¹H-NMR spektroskopie s autentickým vzorkom.

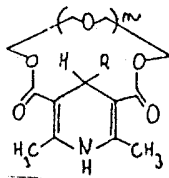
Príklad 13

K roztoku 9.54 g (0,03 mol) trietylenglykolu bis(acetoacetátu) v 1700 ml vody, obsahujúcej 24.0 ml 26 %-ného vodného épavku (0,3 mol) a 6.40 g (0,06 mol) uhličitanu sodného sa za miešania prikvapká behom 6 hodín roztok 3.21 g (0,03 mol) 2-pyridínkarbaldehydu vo vode (100 ml). Zmes sa ďalej mieša pri teplote miestnosti 48 hodín, niekoľkonásobne extrahuje dichlórmetánom, spojený extrakt sa premyje vodou, soľankou a suší. Produkt získaný z extraktu postupom podľa príkladu 4 bol identický podľa TLC a t.t. s autentickým vzorkom Ig.

Deriváty 1,4-dihydropyridínu podľa vynálezu sú účinnými blokátormi vápnikového vstupu a dávajú tak možnosť použitia ako farmák vo farmaceutickom priemysle. Pretože molekuly uvedených látok v sebe zahrňujú i polyeterický reťazec ("crown etery"), komplexujú, jak bolo overené, kationty alkalických kovov, kovov alkalických zemín, resp. iné a možno ich teda použiť v týchto oboroch, ktoré túto vlastnosť využívajú ako napr. v chemickom priemysle (separácia kovových iónov, izotopov, ion selektívne elektródy, ion selektívne transportné membrány).

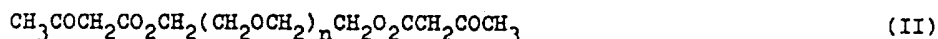
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Nové, farmakologicky účinné deriváty 1,4-dihydropyridínu, obecného vzorca I



v ktorom R znamená fenylový zbytok substituovaný 2-, 3- alebo 4-nitroskupinou, alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylový zbytok a n je celé kladné číslo 1 až 9.

2. Zpôsob prípravy nových derivátov 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I, podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa 1 až 2 ekvivalenty poly(etylenglykolu) bis(acetoacetátu) obecného vzorca II



kde n má v bodu 1 uvedený význam, nechajú reagovať pri teplote od 0 °C do 100 °C po dobu až 72 hodín v prostredí vody a/alebo alkoholu alebo eteru s 1 až 4 atómy uhlíka, s aldehydom obecného vzorca III



kde R má v bodu 1 uvedený význam, v prítomnosti donoru amoniaku zo skupiny zahrňujúcej amoniak vo voľnej forme alebo amonnú soľ kyseliny s kyslosťou pK 4,5 až 8,0 ako uhličitan alebo octan amonný a ďalej vodný roztok amoniaku spolu s až 5 ekvivalentami soli alkalických kovov, alebo kovov alkalických zemín vyššie definovaných kyselín.

3. Spôsob podľa bodu 2 vyznačený tým, že sa ako donoru amoniaku užíva vodný roztok amoniaku.
4. Spôsob podľa bodu 2 vyznačený tým, že sa reakcia prevádza v prostredí voda a/alebo etanol.
5. Spôsob podľa bodu 2, vyznačený tým, že sa reakcia prevádza pri teplote miestnosti.
6. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa pri kondenzácii použije 1 ekvivalent príslušného poly(etylenglykolu) bis(acetacetátu) obecného vzorca II, 20 až 40 ekvivalentu donoru amoniaku a 1 ekvivalent kationtu alkalických kovov, alebo kovov alkalických zemín, alebo amonného kationtu, na 1 mol aldehydu obecného vzorca III.