



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 081 869** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 211/80, A 61 K 31/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 4894623/04, 05.02.1991
(30) Приоритет: 06.02.1990 DE P 4003541.7
(46) Дата публикации: 20.06.1997
(56) Ссылки: Bosset F., Vater W., Naturwissen
schaften, vol.58, 1971, p. 578.

(71) Заявитель:
Альтер, С.А. (ES)
(72) Изобретатель: Карлос Сункель[ES],
Мигель фау де Каза-хуана[ES], Луис
Сантос[ES], Сальвадор Алонсо[ES], Антонио
Гарсиа[ES], Хайме Приего[ES]
(73) Патентообладатель:
Альтер, С.А. (ES)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ,
ОБЛАДАЮЩАЯ ВАЗОАКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным 1,4-дигидропиридина с общей формулой (I), приведенной в описании, где R¹ - нитро- или трифторметил, хлор или атомы хлора в положениях 2 и 3, R² - насыщенный C₁-C₈-алкил с прямой или разветвленной цепью, или группа формулы W-OZ, где W - прямой C₁-C₃-алкилен, Z-н-C₁-C₃-алкил, R³ - метил или этил, n = 1

- 3. Предлагаемые соединения обладают сосудорасширяющим действием, в связи с чем могут использоваться в терапии гипертонии. Некоторые из этих соединений проявляют сосудосуживающую активность и, таким образом, могут быть использованы для лечения пониженного кровяного давления. Фармацевтическая композиция на их основе обладает вазоактивным действием. 2 с. и 2 з.п. ф-лы, 4 табл.

RU 2 081 869 C1

RU 2 081 869 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 081 869** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 211/80, A 61 K 31/44**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4894623/04, 05.02.1991

(30) Priority: 06.02.1990 DE P 4003541.7

(46) Date of publication: 20.06.1997

(71) Applicant:
Al'ter, S.A. (ES)

(72) Inventor: Karlos Sunkel'[ES],
Migel' fau de Kaza-khuana[ES], Luis
Santos[ES], Sal'vador Alonso[ES], Antonio
Garsia[ES], Khajme Priego[ES]

(73) Proprietor:
Al'ter, S.A. (ES)

(54) DERIVATIVES OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON THEIR BASE,
POSSESSING VASOACTIVE ACTION

(57) Abstract:

FIELD: production of pharmaceutical compositions, medicine. SUBSTANCE: novel derivatives of 1,4-dihydropyridine have common formula given in specification where R¹ is nitro- or trifluoromethyl, chlorine or atoms of chlorine in 2- and 3-positions, R² is saturated C₁-C₈ alkyl having straight or branched chain or W-OZ group where W is

straight C₁-C₃-alkylene, Z is n-C₁-C₃-alkyl, R³ is methyl or ethyl, n=1-3. Some of proposed compounds possess vasodilator action and therefore they may be used in therapy of hypertension. Some of proposed compounds have vasoconstrictor action and therefore they may be used for treatment of low blood pressure. EFFECT: improved treatment of hypertension and low blood pressure. 5 cl, 4 tbl

RU 2 081 869 C1

RU 2 081 869 C1

Изобретение относится к новым производным 1,4-дигидропиридина и использованию их в качестве фармацевтических препаратов, обладающих вазоактивным действием.

Известно, что некоторые производные 1,4-дигидропиридина обладают ценными фармакологическими свойствами, оказывая влияние на кровоток в венечных сосудах и снижая кровяное давление. Они вызывают расширение сосудов и усиливают кровоток в различных отделах кровеносной системы (см. J. Bossett и W. Vater //Naturwissenschaften, vol. 1971, p. 578). С другой стороны, посредством структурной модификации таких 1,4-дигидропиридинов можно получать соединения, оказывающие сосудосуживающее и антигипотоническое действие (см. патент Германии N A-2752820).

В настоящее время продолжается поиск новых 1,4-дигидропиридинов с повышенными эффективностью и продолжительностью действия, лишенных нежелательного побочного действия и пригодных для новых способов терапевтического применения. Изменение химической структуры может приводить к изменению физико-химических свойств дигидропиридиновой системы и в то же время влияет на такие ее свойства, как продолжительность действия и избирательность.

Для лечения стенокардии или аритмий и изменения кровяного давления у многих больных успешно применяются диуретики и/или бета-блокаторы. Однако эти лекарственные средства не обеспечивают полной коррекции серьезных гемодинамических нарушений, в частности увеличения периферической резистентности сосудов. В то же время современные производные 1,4-дигидропиридинов, являясь мощными сосудорасширяющими средствами, уменьшают повышенную резистентность периферических сосудов.

Кроме того, существует проблема предотвращения рефлекторных реакций на такие лекарственные средства, которые сводят на нет их гипотоническое действие, например стенокардии, развивающейся вследствие увеличения частоты сердечных сокращений.

В связи с этим новые соединения в качестве основы фармацевтических препаратов не должны вызывать слишком сильного подавления сердечной деятельности, а при испытаниях in vivo или in vitro должны давать отрицательный инотропический эффект.

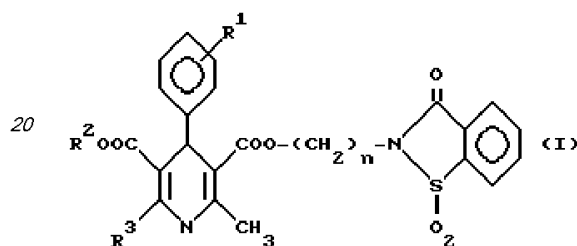
Имеющиеся сообщения свидетельствуют о все более широком применении таких лекарственных средств для лечения гипертонии благодаря повышенной избирательности их действия на сердечно-сосудистую систему и относительно небольшому числу побочных эффектов. Их применение у молодых больных гипертонией с высокой активностью ренина в плазме крови ограничено, так как они вызывают головные боли, отеки, рефлекторную тахикардию и кардиодепрессию (см. J. G. Lewis //Adverse reactions to Calcium antagonists, Drugs, vol. 25, 1983, p. 196).

Кроме того, хроническое лечение гипертонии, особенно у престарелых больных, затруднено вследствие

неудовлетворительного выполнения большими предписаний врача, чему в немалой степени способствует необходимость приема существующих лекарственных средств по несколько раз в день.

Задачей настоящего изобретения является разработка новых соединений с повышенным избирательным действием на сосуды (в сравнении с действием на сердечную мышцу) при сохранении его на протяжении возможно большего срока, что позволяет сократить частоту применения препарата до одного раза в сутки.

Задачей настоящего изобретения является разработка новых производных 1,4-дигидропиридина общей формулы I:



где R¹ нитро- или трифторметил, хлор или атомы хлора в положениях 2 и 3;

R² ненасыщенный C₁-C₈-алкил с прямой или разветвленной цепью, или группа формулы W-OZ, где W прямой C₁-C₃-алкилен, а Z-H, C₁-C₃-алкил;

R³ метил или этил;
n 1-3,

либо при условии, если R² -2-метилтетрагидропиранил, R¹ -3-нитро, R³ метил, а n 2.

Наиболее предпочтительными являются следующие соединения:

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-этиловый эфир 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-этиловый эфир 2,6-диметил-5-изопроксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-пропиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-пропиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-этиловый эфир 2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-5-[(2-тетрагидропиранил)метоксикарбонил]-1,4-динитрофенил-3-карбоновой кислоты или

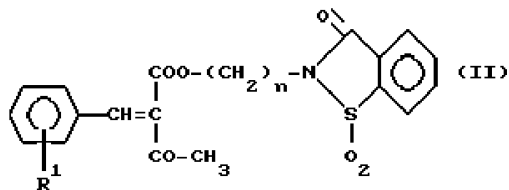
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-этиловый эфир 5-трет-бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]-этиловый эфир 5-трет-бутоксикарбонил-4-(2,3-дихлорфенил)-

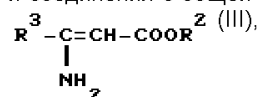
2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

Соединения, составляющие предмет данного изобретения, могут быть получены существующими методами, например посредством реакции:

а) соединения с общей формулой (II):

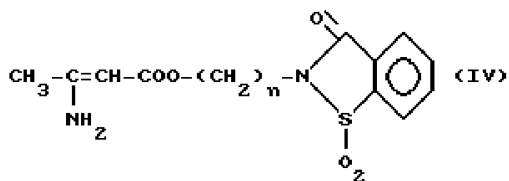


в котором R¹ и n как указано выше, и соединения с общей формулой (III):

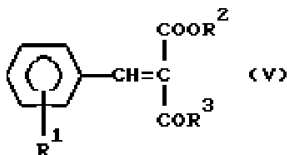


в котором R² и R³ как указано выше, с образованием соединения с общей формулой (I) или

б) соединения с общей формулой (IV):

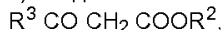


в котором n как указано выше, и соединения с общей формулой (V):



в котором R¹, R² и R³ как указано выше, с образованием соединения с общей формулой (I) или

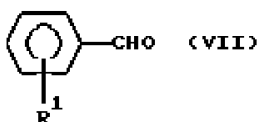
в) соединения с общей формулой (VI):



в котором

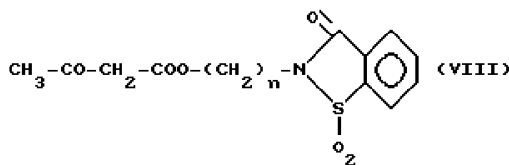
R² и R³ как указано выше,

соединения с общей формулой (IV), в котором n как указано выше, и соединения с общей формулой (VII):



в котором R¹ как указано выше, с образованием соединения с общей формулой (I) или

г) соединения с общей формулой (VIII):



в котором как указано выше, соединения с общей формулой (III), в котором R² и R³ как указано выше, и соединения с общей

формулой (VII), в котором R¹ как указано выше,

с образованием соединения с общей формулой I или

д) соединения с общей формулой (VI), в котором R² и R³ - как указано выше, соединения с общей формулой (VIII), в котором как указано выше, и соединения с общей формулой (VII), в котором R¹ как указано выше, в присутствии аммония, с образованием соединения с общей формулой (I).

Исходными соединениями служат известные вещества или новые соединения, которые получают существующими способами.

Лекарственные формы на основе предлагаемых соединений предназначены для перорального или ректального применения. Для их изготовления соединения с общей формулой (I) комбинируют с физиологически приемлемыми носителями, неактивными ингредиентами и другими добавками. В связи с этим предметом настоящего изобретения являются также лекарственные средства. Примерами таких лекарственных средств служат таблетки, таблетки в оболочке, капсулы и свечи, а также такие жидкие формы, как сиропы и соки. Содержание в них активных ингредиентов обычно колеблется от 0,1 до 99 мас. обычно - от 20 до 50 мас. /в препаратах для перорального применения/.

Суточные дозы активных ингредиентов зависят от способа применения лекарственного средства и в случаях перорального введения обычно составляют 56-100 мг/день.

Пример 1.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира ацетилюксусной кислоты, 5,55 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 7,28 г (0,05 М) нитробензальдегида нагревают в условиях противотока и перемешивания в 50 мл абсолютного этанола в течение 10 часов. Охлаждение полученного раствора при комнатной температуре сопровождается образованием твердого вещества желтого цвета с точкой плавления 179-182 °С /после перекристаллизации из этанола/. Выход конечного продукта составляет 67%

Пример 2.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира ацетилюксусной кислоты, 6,22 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 7,28 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида нагревают в условиях противотока и перемешивания в 50 мл абсолютного этанола в течение 10 часов. Удаление 40 мл растворителя в процессе перегонки при пониженном давлении сопровождается образованием твердого вещества желтого цвета с точкой плавления

после перекристаллизации 89- 91°C при выходе 87%

Пример 3.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир

2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,2-диоксид)] этиловый эфир 2-(3-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты

Смесь из 500 г (1,61 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира ацетиловой кислоты 242,72 г (1,61 М) 3-нитробензальдегида, 7,3 мл пиперидина и 19,5 мл ледяной уксусной кислоты помещают в 1,5 л безводного изопропанола при 40°C и непрерывном перемешивании на 1 час, затем выдерживают в течение 16 часов при комнатной температуре и, наконец, два часа при 0°C. После этого полученную суспензию охлаждают до -10°C в течение ночи, получая твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 145-147 °C (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта составляет 85%

Б) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира 2-(3-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты и 4,85 г (0,03 М) 3-аминокротоновой кислоты в форме изопропилового эфира нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 10 часов. После этого полученный раствор охлаждают до 0°C. Растворитель сливают. Получают продукт, который разводят в 10 мл кипящего этилацетата и оставляют при комнатной температуре, перемешивая до полного затвердевания с образованием кристаллического твердого вещества желтого цвета. Кристаллы имеют призматическую форму при температуре плавления после перекристаллизации из метанола от 121 до 123°C. Выход конечного продукта - 70%

Пример 4.

[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]метиловый эфир 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) метилового эфира N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксида] ацетилуксусной кислоты, 6,52 (0,05 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 7,69 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания в течение 8 часов.

Полученную жидкость охлаждают до -10°C на протяжении 12 часов с последующим перемешиванием при комнатной температуре, получая твердое вещество желтого цвета с температурой плавления после перекристаллизации из этанола 186-188°C. Выход 40%

Пример 5.

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,2-диоксид] метиловый эфир

2,6-диметил-5-метоксикарбонил

4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонной кислоты

А)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир

2-(2-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты

Смесь из 50 г (0,33 М)

2-нитробензальдегида, 98,36 г (0,33 М)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид а] метилового эфира ацетилуксусной кислоты, 1,5 мл пиперидина и 4 мл ледяной уксусной кислоты нагревают в 620 мл безводного изопропанола в течение 10 часов при энергичном перемешивании. После этого полученную суспензию охлаждают в течение

ночи до -10°C, получая твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 140-141 °C (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта -65%

Б)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир

2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метилового эфира

2-(2-нитробензилиден)ацетилуксусной

кислоты и полученного, как описано в параграфе А, и 4,91 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 40 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания в течение 10 часов. После этого растворитель

удаляют посредством перегонки при пониженном давлении, а остаток разбавляют 20 мл кипящего этилацетата и дают охладиться (медленно), получая таким образом твердый продукт желтого цвета с точкой плавления 242-244 °C (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 75%

Пример 6.

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир

2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонной кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метилового эфира

2-(2-нитробензилиден)-ацетилуксусной

кислоты, полученного, как описано в примере 5, и 5,55 г (0,03 М)

метоксиэфира-3-аминокротоновой кислоты нагревают в 40 мл абсолютного этанола в условиях противотока и перемешивания на протяжении 10 часов. После этого

реакционную смесь медленно охлаждают при комнатной температуре до образования твердого вещества желтого цвета с точкой плавления (после перекристаллизации из этилацетата) от 180 до 182°C. Выход конечного продукта 67%

Пример 7.

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир

2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонной кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид] метилового эфира ацетилюксусной кислоты, 8,03 г (0,05 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 7,62 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида нагревают в условиях противотока и перемешивания в 50 мл изопропанола на протяжении 16 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры с образованием твердого вещества желтого цвета, имеющего точку плавления при 164-165 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 76%

Пример 8. 2-[N-(1,1-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира ацетилюксусной кислоты, 5,55 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 8,43 г (0,05 М) 2,3-дихлорбензальдегида нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока и перемешивания в течение 10 часов. После этого смесь охлаждают до 0 °С и оставляют при этой температуре на 5 часов. Образуется твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 172-175 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход готового продукта 66%

Пример 9. 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2,6-диметил-5-2-метоксиэтоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира 2-(3-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 3, и 5,37 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 40 мл абсолютного этанола в условиях противотока и перемешивания в течение 10 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до -10 °С, раствор сливают, а образующийся в форме масла остаток сначала нагревают с 200 мл смеси этилацетата и n-гексана (1:1), после чего перемешивают при комнатной температуре до полного отверждения с образованием твердого вещества желтого цвета с точкой плавления 126-128 °С. Выход конечного продукта 51%

Пример 10. N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир 2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) N-(1,2-бензизотиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид) а метилового эфира ацетилюксусной кислоты, 5,81 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 7,62 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока и перемешивания в течение 10 часов. После этого реакцию смесь в течение 4 часов перемешивают при

комнатной температуре, а образующееся твердое вещество разводят в 600 мл кипящего этанола. Образуемый раствор охлаждают до комнатной температуры, твердый осадок отфильтровывают, а фильтрат концентрируют до 1/3 его объема и образования твердого вещества желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этанола от 187 до 188 °С. Выход конечного продукта - 43%

Пример 11. N-91,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид]метиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-(2-метоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) N-[1,2-бензизотиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид] метилового эфира ацетилюксусной кислоты, 8,03 г (0,05 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 8,83 г (0,05 М) 2,3-дихлорбензальдегида нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока и перемешивания в течение 10 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до -10 °С, надосадочную жидкость сливают, а осадок в форме масла разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного отверждения и образования вещества желтого цвета с температурой плавления (после перекристаллизации из этилацетата) 166-167 °С. Выход конечного продукта составляет при этом 68%

Пример 12. N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир 2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) N-[1,2-бензизотиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид] метилового эфира 2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 5, и 4,99 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 40 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 10 часов. После этого реакцию смесь медленно охлаждают до комнатной температуры с образованием твердого вещества желтого цвета, имеющего температуру плавления 176-178 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта в этих условиях -79%

Пример 13. N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид] метиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксильной кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид] метилового эфира ацетилюксусной кислоты, 5,81 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 8,83 г (0,05 М) 2,3-дихлорбензальдегида нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 12 часов. После этого реакцию смесь охлаждают до -10 °С, надосадочную жидкость отбрасывают, а

осадок разводят в 10 мл кипящего метанола. Затем полученный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, получая вещество с точкой плавления 204-206 °С, которое при перекристаллизации из этанола кристаллизуется с половиной молекулы последнего. Выход конечного продукта составляет в этих условиях 70%

Пример 14.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2-(2-трифторметилбензилиден)-ацетилуксусной кислоты

Смесь из 50 мл (66 г, 0,38 М) 2-трифторметилбензальдегида, 118 г (0,38 М) 2-N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира ацетилуксусной кислоты, 1,7 мл пиперидина и 4,6 мл ледяной уксусной кислоты помещают в 355 мл безводного изопропанола при 40°C на 1 час при непрерывном перемешивании. Затем на протяжении 16 часов выдерживают ее при комнатной температуре, после чего в течение еще 2 часов при 0°C. Полученную суспензию оставляют при -10 °С в течение ночи, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета, имеющего температуру плавления от 135 до 137 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 87%

Б)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2,2-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2-трифторметилбензилиден)-ацетилуксусной кислоты и 5,27 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 4 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до 0°C, получая твердое вещество желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этанола 140-142°C. Выход конечного продукта 81%

Пример 15.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2-(2,3-дихлорбензилиден)-ацетилуксусной кислоты 2 Смесь из 50 г (0,29 М) 2,3-дихлорбензальдегида, 88,94 г (0,29 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира ацетилуксусной кислоты, 1,3 мл пиперидина и 3,5 мл ледяной уксусной кислоты помещали в 270 мл безводного изопропанола при 40°C в течение часа при

непрерывном помешивании, после чего выдерживали ее при комнатной температуре на протяжении 16 часов и, наконец, при 0 °С в течение 2 часов. После этого полученную суспензию оставляли при -10 °С в течение ночи, что приводило к образованию твердого желтого вещества с температурой плавления от 114 до 116°C. Выход конечного продукта 95%

Б)

10 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

15 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2,3-дихлорбензилиден)-ацетилуксусной кислоты и 4,14 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания в течение 24 часов. После этого реакционную смесь медленно охлаждают при комнатной температуре до получения твердого вещества желтоватого цвета, имеющего точку плавления (после перекристаллизации из этанола) от 177 до 178°C. Выход конечного продукта - 79%

Пример 16.

30 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-изопропoxсикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 7,9 г (0,02 М)

35 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2,3-дихлорбензилиден)-ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 15, и 2,42 г (0,02 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях перегонки и перемешивания в 20 мл абсолютного этанола на протяжении 20 минут. После этого реакционную смесь медленно охлаждают до комнатной температуры, получая твердое вещество светло-желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этанола 194-195°C. Выход конечного продукта 79%

Пример 17.

50 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03М)

2-[N-1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2-трифторметилбензилиден)-ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 14, и 4,14 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 70 мл безводного изопропанола в условиях противотока и перемешивания на протяжении 20 минут. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C. Надосадочную жидкость отбрасывают, а остаток в форме масла разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Конечный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, получая вещество

светло-желтого цвета, имеющее температуру

плавления от 147 до 148 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 76%

Пример 18.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-трифторметилбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 14, и 4,6 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 20 часов. После этого 15 мл растворителя удаляют посредством перегонки при пониженном давлении, и полученный раствор охлаждают в течение ночи до -10°С, получая твердое вещество белого цвета с точкой плавления 146-147 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта в этих условиях составляет 77%

Пример 19.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксильной кислоты

А) 2-[N-(3,1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
2-(2-хлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты
Смесь из 60 мл (74,88 г, 0,53 М)
2-хлорбензальдегида, 165,83 г (0,053 М)
2-[N(1,2-бензотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира ацетилуксусной кислоты, 2,4 мл пиперидина и 6,4 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают в 500 мл безводного изопропилового спирта при 40°С в течение часа, после чего оставляют при комнатной температуре на 16 часов, а затем еще в течение 2 часов при 0°С. После этого полученную суспензию охлаждают до -10°С на протяжении ночи, получая, таким образом, твердое вещество светло-желтого цвета, имеющее температуру плавления 163-165°С. Выход конечного продукта - 92%

Б) 2-[N-1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид]этиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты
Смесь из 15 г (0,03 М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] -2-(2-хлорбензилиден)-ацетилуксусной кислоты и 4,47 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 35 мл безводного изопропанола в течение 224 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, в результате чего образуется твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 160-170 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 65%

Пример 20.2

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-

1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты
Смесь из 15 г (0,03М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил)-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-трифторметилбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 14, и 3,69 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 35 мл абсолютного этанола на протяжении 20 минут. После этого реакционную смесь медленно охлаждают до комнатной температуры, и получают таким образом твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 195-197 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта при этих условиях составляет 78%

Пример 21.

2-[N-(1,2-бензотиазолил)-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-(2-метоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-хлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 19, и 5,5 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 40 мл абсолютного этанола в условиях противотока и постоянного перемешивания на протяжении 24 часов. После этого удаляют растворитель посредством перегонки смеси при пониженном давлении, а оставшийся материал разводят в 10 мл кипящего этилацетата. Конечный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного отверждения, получая таким образом твердое вещество желтоватого цвета, имеющее после перекристаллизации из этанола температуру плавления от 128 до 130°С. Выход конечного продукта 60%

Пример 22.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 10 г (0,02 М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил)-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-дихлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 15, и 3,4 г (0,02 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 25 мл абсолютного этанола в условиях противотока и постоянного перемешивания на протяжении 20 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°С, отбрасывают жидкий супернатант, а остаток растворяют в 15 мл кипящего этилацетата. Наконец, полученный раствор охлаждают до 5 °С, получая твердое вещество с точкой плавления от 153 до 156 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 46%

Пример 23.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2-хлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 19, и 4,95 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 160 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, получая твердое вещество желтого цвета с температурой плавления (после перекристаллизации из этилацетата) 186-187°C. Выход конечного продукта 75%

Пример 24.

2-[N-(1,2-бензизитиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2-хлорфенил)2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2Н)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2-хлорфенилбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 19, и 3,98 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 80 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 24 часов. После этого реакционную смесь сначала охлаждают до -10°C в течение ночи, а затем перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, получая, таким образом, твердое вещество с температурой плавления от 160 до 162°C (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта -67%

Пример 25.

3-[N-1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,05 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 6,97 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида и 6,6 г (80,05 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании в течение 6 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, получая твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 181-183 °C (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 64%

Пример 26.

3[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,05 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира уксусной кислоты, 6,97 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида и 6 г (0,05 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 8 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивают при этой температуре до полного отвердевания в вещество желтого цвета, имеющее

температуру плавления 143-145 °C (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта при этих условиях составляет 55%

Пример 27.

5 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,05 М) 10 3-[N-(1,2-бензидотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 6,97 (0,05 М) 3-нитробензальдегида и 5,31 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях 15 противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 8 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества с точкой плавления 185-188 °C, которое в случае 20 перекристаллизации из этанола кристаллизуется с половиной молекулы последнего. Выход конечного продукта составляет при этом 70%

Пример 28.

25 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,05 М) 30 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 6,97 г (0,05 М) 3-нитробензальдегида и 7,34 г (0,05 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 50 мл абсолютного этанола в условиях 35 противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 8 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C, надосадочную жидкость сливают, а остаток разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, получая вещество желтого цвета с точкой плавления после 40 перекристаллизации из этилацетата 133-135 °C. Выход конечного продукта 64%

Пример 29.

45 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты Смесь из 15 г (0,05 М) 50 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 8,07 г (0,05 М) 55 2,3-дихлорбензальдегида и 5,31 г (0,05 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают при непрерывном перемешивании на протяжении 18 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C, надосадочную жидкость 60 отбрасывают, а остаток разводят в 15 мл кипящего этилацетата. После растворения маслянистого остатка полученную жидкость перемешивают при комнатной температуре до полного отвердевания, получая вещество белого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этанола 173-177°C.

Выход конечного продукта при этих условиях составлял 66%

Пример 30.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-(3-нитробензилиден)этилацетат-2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира, полученного, как описано в примере 3, и 4,36 г (0,03 М) метилового эфира 3-амино-4-метилкротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 8 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C, надосадочную жидкость отбрасывают, а маслянистый осадок разводят в 10 мл кипящего этилацетата. Конечный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, получая вещество желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этанола 145-147°C. Выход конечного продукта - 81%

Пример 31.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(2-трифторметилбензилиден)-ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 14, и 4,14 г (0,03 М) метилового эфира 3-амино-4-метилкротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 35 мл абсолютного этанола в течение 14 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C, получая, таким образом, твердое вещество желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этилацетата 137-138°C. Выход конечного продукта 49%

Пример 32.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2-(2-хлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты
Смесь из 25 г (0,08 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 8,7 мл (0,08 М), 10,8 г 2-хлорбензальдегида, 0,27 мл ледяной уксусной кислоты и 0,44 мл пиперидина в 50 мл безводного изопропанола в течение часа перемешивают при 44°C, затем продолжают перемешивание при комнатной температуре на протяжении 16 часов и, наконец, еще 2 часа при 0°C. Последующее охлаждение реакционной смеси в течение ночи до -10°C сопровождается образованием твердого вещества желто-оранжевого цвета с точкой плавления 66-68 °C. Выход конечного продукта 77%

Б)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты
Смесь из 12 г (0,03 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2-хлорбензилиден)-ацетилюксусной кислоты и 3,5 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 90 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании в течение 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтоватого цвета, имеющего температуру плавления от 171 до 172°C (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 65%

Пример 33.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2-(2-трифторметилоензилиден)ацетилюксусной кислоты

Смесь из 25 г (0,08 М) пропилового эфира ацетилюксусной кислоты 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксида)] 10,1 мл (13,38 г, 0,08 М) 2-трифторметилбензальдегида, 0,27 мл ледяной уксусной кислоты и 0,44 мл пиперина в 50 мл безводного изопропанола перемешивают в течение часа при 40°C, а затем продолжают перемешивание при комнатной температуре на протяжении 16 часов и еще 2 часа при 0°C. После этого реакционную смесь оставляют при -10 °C в течение ночи, что приводит к образованию очень плотного маслянистого осадка, который отделяют, слив надосадочную жидкость, и разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Конечный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания до вещества белого цвета, имеющего температуру плавления от 104 до 105°C. Выход конечного продукта при этих условиях составляет 76%

Б) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропилэфир
2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты и 4,5 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 18 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C, получая твердое вещество светло-желтого цвета с температурой плавления 175-176 °C /после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 80%

Пример 34.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 12 г (0,03 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диокси

д)] пропилового эфира 2-(2-хлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 32, и 3,1 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 60 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания в течение 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета с точкой плавления 170-171°C (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта в этих условиях составляет 66%

Пример 35.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира 2,3-(дихлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 15, и 4,1 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 18 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10°C. При этом образуется очень плотный осадок в форме масла, который отделяют, сливая недосадочную жидкость. Затем осадок разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Наконец, полученный таким образом раствор подвергают перемешиванию при комнатной температуре, что приводит к образованию твердого кристаллического вещества желтого цвета в форме игл, которое имеет точку плавления при 173-175 °C (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 50%

Пример 36.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир 4-(2-хлорфенил)-6-этил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира 2-(2-хлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 19, и 4,47 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 70 мл абсолютного этанола на протяжении 24 часа. После этого растворитель удаляют посредством перегонки при пониженном давлении, а оставшийся маслянистый осадок растворяют в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания с образованием вещества белого цвета, имеющего температуру плавления после перекристаллизации из этанола 195-196°C. Выход конечного продукта 68%

Пример 37.

А) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропиловый эфир 2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты

Смесь из 50 г (0,15 М)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира ацетилюксусной кислоты, 23, 22 г (0,15 М) 2-нитробензальдегида, 0,8 мл пиперидина и 0,5 мл ледяной уксусной кислоты в 100 мл безводного изопропанола перемешивают при 60°C в течение 3 часов, затем продолжают перемешивание при комнатной температуре на протяжении 20 часов и еще 2 часа при 0 °C. Полученную суспензию в течение 3 часов дополнительно перемешивают при комнатной температуре до образования твердого вещества желтоватого цвета с точкой плавления (после перекристаллизации из этанола) 112-113°C. Выход конечного продукта 75%

Б)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] -пропиловый эфир 2,6-диметил-5-метоксикарбонил-4-(2-нитрофенил)-1,4 -дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира 2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты и 3,77 г (0,03 М) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 35 мл безводного изопропанола в течение 10 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета с точкой плавления (после перекристаллизации из этанола) от 191 до 193°C. Выход конечного продукта 62%

Пример 38.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-4-(2-нитрофенил)-1,4-динидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира 2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 37, и 5,21 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока и непрерывного перемешивания на протяжении 18 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию осадка в виде очень плотного масла, который отделяют, сливают надосадочную жидкость. Остаток разводят в 10 мл кипящего этилацетата. Конечный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного отвердевания и получения вещества желтого цвета с точкой плавления 146-150°C (после перекристаллизации из этанола и этилацетата). Выход конечного продукта в этих условиях составляет 22%

Пример 39.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир 2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он 1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной

кислоты, полученного, как описано в примере 37, и 4,69 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 70 мл изопропанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 12 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, получая таким образом твердое вещество желтого цвета с точкой плавления 177-179 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 60%

Пример 40.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира
4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира
2-(2,3-дихлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты

Смесь из 100 г (0,31 М) этилацетат-3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира, 53,8 г (0,31 М) 2,3-дихлорбензальдегида, 1,76 мл пиперидина и 1,1 мл ледяной уксусной кислоты в 200 мл изопропанола перемешивают при 60 °С в течение 2 часов, затем продолжают перемешивание при комнатной температуре на протяжении 24 часов и, наконец, при 0 °С в течение 2 часов. После этого полученную суспензию оставляют на ночь при -10 °С, получая таким образом твердое вещество желтого цвета, имеющее точку плавления между 116 и 118 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 89%

В)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,05 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2,3-дихлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты и 4,15 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 35 мл безводного этанола на протяжении 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10 °С, что приводит к образованию очень плотного маслянистого осадка, который отделяют, сливая надосадочную жидкость, а затем растворяют в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов до образования твердого вещества желтого цвета с точкой плавления 172-174 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 41%

Пример 41.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2,6-деметил-5-этоксикарбонил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере

37, и 4,23 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл безводного изопропанола на протяжении 16 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого кристаллического вещества желтого цвета с точкой плавления (после перекристаллизации из этанола) между 166 и 168 °С. Выход конечного продукта 60%

Пример 42.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2-дихлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 40, и 4,61 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл безводного изопропанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 24 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10 °С, что приводит к образованию очень плотного масла, которое сливают и разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного отвердевания и получения вещества светло-желтого цвета в форме кристаллических частиц с точкой плавления при 165-167 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 70%

Пример 43.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонильной кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира 2-(2-трифторметилбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 33, и 4,02 г (0,03 М) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 20 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета, имеющего точку плавления при 153-155 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 78%

Пример 44.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-5-[(2-тетрагидропиранил)-метоксикарбонил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 30 г (0,07 М)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этилового эфира 2-(3-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 3, и 13,45 г (0,07 М) 3-аминокротоновой кислоты в форме 2-тетрагидропиранилетилового эфира нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 70 мл

абсолютного этанола на протяжении 8 часов. После этого реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре и получают в твердое вещество желтого цвета, имеющее точку плавления между 189 и 191 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 79%

Пример 45.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
2,6-диметил-5-(2-метоксикарбонил)-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбон

овая кислоты
Смесь из 51 г (0,03 М)
3-[N-(2,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира
2-(2-трифторметилбензилиден)уксусной кислоты, полученного, как описано в примере 33, и 4,96 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 35 мл абсолютного этанола на протяжении 20 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до -10 °С, надосадочную жидкость отбрасывают, а осадок разводят в 10 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор охлаждают до 5 °С, получая твердое вещество желтого цвета с точкой кипения прим 124-126 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 35%

Пример 46.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбон

овая кислоты
Смесь из 15 г (0,03 М)
3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира
2-(2-трифторметилбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 33, и 4,02 г (0,03 М) метилового эфира 3-амино-4-метилкротоновой кислоты нагревают в 35 мл абсолютного этанола в условиях противотока при непрерывном перемешивании на протяжении 20 часов. После этого растворитель удаляют посредством перегонки при пониженном давлении, а образующийся остаток разводят в 10 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор охлаждают до 5 °С, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета с температурой плавления 144-147 °С (после перекристаллизации из этилацетата). Выход конечного продукта 35%

Пример 47.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]метилловый эфир
6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты
А)
N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метилловый эфир
2-(3-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты

Смесь из 50 г (0,33 М)
3-нитробензальдегида, 98,36 г (0,03 М) метилового эфира ацетилуксусной кислоты
N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид а] 1,9 -мл пиперидина и 1,16 мл ледяной уксусной кислоты в 215 мл безводного

изопропанола перемешивают при 60 °С в течение 4 часов, затем продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 24 часов и, наконец, при 0 °С в течение еще 3 часов. После этого полученную суспензию сливают, а оставшийся осадок разводят в 20 мл кипящего этилацетата.

После этого полученный раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания в вещество светло-желтого цвета с точкой плавления при 175-177 °С, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход конечного продукта 65%

Б)

N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метилловый эфир
6-этил-2-метил-5-метоксикарбонил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты
Смесь из 15 г (0,035 М)
N-[1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид] метилового эфира
2-(3-нитробензилиден)ацетилуксусной кислоты и 4,5 г (0,035 М) 3-амино-4-метилкротоновой кислоты в форме метилового эфира нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 35 мл абсолютного этанола в течение 12 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до 5 °С, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета, имеющего точку плавления между 176 и 178 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 47%

Пример 48.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2-хлорфенил)-2,4-диметил-5-(2-метоксиэтоксикарбонил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоново

й кислоты
Смесь из 15 г (0,03 М)
2-(2-хлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]пропилового эфира, полученного, как описано в примере 32, и 5,32 г (0,03 М) 2-метоксиэтилового эфира
3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока и непрерывного перемешивания в 35 мл абсолютного этанола на протяжении 24 часов. После этого посредством перегонки при пониженном давлении удаляют растворитель, а остаток разводят в 15 мл кипящего диизопропилэфира. Полученный таким образом раствор в течение ночи охлаждают до -10 °С, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета, имеющего точку плавления от 55 до 101 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта - 63%

Пример 49.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-4-(2-хлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты
Смесь из 13,47 г (0,03 М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2H)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-хлорбензилиден)ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 19, и 4,88 г (0,03 М) трет-бутилового эфира

3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 40 мл абсолютного этанола на протяжении 15 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и получения твердого вещества белого цвета, имеющего температуру плавления между 173 и 175 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 66%

Пример 50.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира
2-2,3-дихлорбензилиденацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 40, и 5,06 г (0,03 М) третбутилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 40 мл абсолютного этанола на протяжении 20 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета с точкой плавления между 201 и 203 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта - 58%

Пример 51.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(3-нитробензилиденацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 3, и 5,31 г (0,03 М) трет-бутилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 40 мл абсолютного этанола на протяжении 12 часов. После этого растворитель удаляют перегонкой при пониженном давлении, а остаток разводят в 10 мл кипящего метанола. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного отверждения в желтые призматические кристаллы, имеющие точку плавления от 153 до 155°С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 74%

Пример 52.

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]пропиловый эфир
4-(2-хлорфенол)-2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] пропилового эфира
2-(2-хлорбензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 32, и 4,8 г (0,03 М) изопропилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 35 мл абсолютного этанола на протяжении 24 часов. После этого 20 мл растворителя удаляют посредством перегонки при пониженном давлении а

оставшийся раствор охлаждают до -10 °С, в результате чего образуется твердое вещество желтого цвета, имеющее точку плавления между 142 и 145°С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 87%

Пример 53.

N-[(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]метиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

N-[1,2-бензизотиазолил-(2Н)-он-1,1-диоксид]метилового эфира

2-(3-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты, полученного, как описано в примере 47, и 5,48 г (0,03 М) трет-бутилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 80 мл безводного этанола на протяжении 12 часов. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, что приводит к образованию твердого вещества желтого цвета в форме призматических кристаллов, которое имеет температуру плавления от 207 до 209 °С (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 70%

Пример 54.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

А)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты

Смесь из 100 г (0,66 М)

2-нитробензальдегида, 206 г (0,66М)
2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира ацетилюксусной кислоты, 3 мл пиперидина и 8 мл ледяной уксусной кислоты в 620 мл безводного изопропанола оставляют на 0,5 часа при 40 °С, непрерывно перемешивая ее, а затем продолжают перемешивание при комнатной температуре на протяжении 16 часов и в течение еще часа а при 0°С. После этого полученное твердое вещество отфильтровывают и отмывают кипящим метанолом, что дает материал светло-желтого цвета с температурой плавления между 161 и 163 °С. Выход конечного продукта 85%

Б)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М)

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2Н)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира
2-(2-нитробензилиден)ацетилюксусной кислоты и 5,31 г (0,03 М) трет-бутилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 40 мл абсолютного этанола на протяжении 12 часов. После этого реакционную смесь в течение ночи охлаждают до -10°С, надосадочную жидкость

отбрасывают, а оставшийся осадок разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания, в результате которого образуется вещество желтого цвета, имеющее температуру плавления от 164 до 165°C (после перекристаллизации из этанола). Выход конечного продукта 57%

Пример 55.

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)]этиловый эфир
5-трет-бутоксикарбонил-4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Смесь из 15 г (0,03 М) 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] этилового эфира 2-[2,3-дихлорбензилиден]ацетилуксусной кислоты, полученного, как описано в примере 15, и 5,04 г (0,03 М) трет-бутилового эфира 3-аминокротоновой кислоты нагревают в условиях противотока при непрерывном перемешивании в 40 мл абсолютного этанола в течение 14 часов. После этого растворитель упаривают посредством перегонки при пониженном давлении, а остающийся осадок разводят в 15 мл кипящего этилацетата. Полученный таким образом раствор перемешивают при комнатной температуре до полного затвердевания и образования вещества желтого цвета с точкой плавления после перекристаллизации из этилацетата 160-163°C. Выход конечного продукта - 80%

Биологические испытания

Сосудорасширяющее действие тестируемых препаратов определяли следующим образом. Изолированную грудную аорту новозеландских кроликов помещали в емкость для культивирования органов. Сократительную активность спиралеобразной полосы из стенки аорты оценивали после деполяризации раствором Кребса в отсутствие кальция (35 мМ калия) и после добавления отдельных порций экзогенного кальция (1,55 мМ). Тестируемые соединения вводили в систему в возрастающих концентрациях до введения кальция. Показатели IC_{50} (отрицательный логарифм молярной концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование индуцированного кальцием сокращения аорты кроликов при деполяризации K^+) рассчитывали с использованием соответствующих кривых.

Избирательное действие тестируемых соединений на отдельные ткани оценивали по отношению показателей IC_{50} (молярных концентраций, вызывающих 50%-ное подавление сокращения) в изолированном левом предсердии кроликов в условиях стимуляции к показателям IC_{50} при деполяризации кроличьей аорты K^+ .

Левое предсердие помещали в емкость для культивирования органов в присутствии 1 г раствора Кребса, насыщенного 95% O_2 и 5% CO_2 , при 30-32°C. Электростимуляцию проводили при 1 Гц. После уравнивания системы в течение часа исходную

сократимость принимали за 100%. Затем через каждые 15 минут добавляли тестируемые соединения в возрастающих концентрациях и регистрировали изменения силы сокращения ткани. Показатели IC_{50} рассчитывали на основании зависимости эффекта от дозы, которую определяли отдельно от каждого эксперимента (табл. 1).

Антигипертензивную активность

тестируемых соединений оценивали на крысах линии Окамoto со спонтанной гипертензией. Систолическое кровяное давление определяли в сосудах хвоста с помощью плетизмографического метода. В день эксперимента крыс помещали на 2 часа в термостат при $31 \pm 1^\circ C$ и производили запись кровяного давления. Полученные результаты представляли собой средние величины пяти измерений в каждом эксперименте. Гипертензивными считали только животных, у которых базальная величина систолического кровяного давления превышала 170 мм рт.ст. Тестируемое соединение в дозе 20 мг/кг или носитель (20% ПЭГ в 0,5%-ном водном растворе метилцеллюлозы) в дозе 10 мл/кг вводили перорально с помощью желудочного зонда через 24 часа после прекращения кормления животных. Полученные результаты выражали в процентах от исходной величины спустя 2 часа после введения препарата. Полученные данные представлены в табл. 2.

Продолжительность действия тестируемых соединений оценивали на изолированной грудной аорте кроликов. После того, как сокращение деполяризованных фрагментов кроличьей аорты, вызванное добавлением кальция, блокировалось тестируемым соединением в концентрации 10^{-7} М, ткань через каждые 30 минут повторно отмывали последовательным введением отдельных порций кальция на протяжении в общей сложности 4 часов. Регистрировали восстановление (в процентах) нормальной сократительной способности аорты (табл. 3).

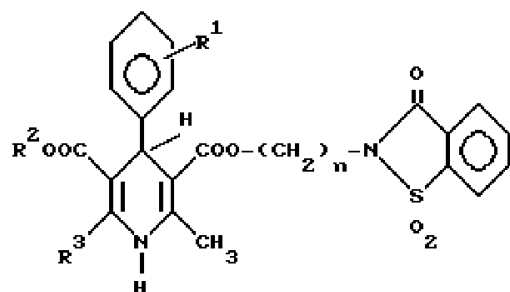
В качестве контрольного соединения использовали нифедипин 3,5-диметил-2,2-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты.

Сосудосуживающее действие тестируемых препаратов измеряли в условиях слабой деполяризации полосок из стенки кроличьей аорты. Начальная концентрация K^+ составляла 10 мМ. Для усиления сократительной активности добавляли возрастающие концентрации тестируемых соединений.

Показатели EC_{50} (отрицательный логарифм молярной концентрации, вызывающий усиление стимулирующего действия кальция на сократительную активность в условиях слабой деполяризации кроличьей аорты K^+ на 50%), определяли с помощью соответствующих дозозависимых кривых (табл. 4).

Формула изобретения:

1. Производные 1,4-дигидропиридина общей формулы I



где R¹ нитро- или трифторметил, хлор или атомы хлора в положениях 2 и 3;

R² насыщенный C₁-C₈-алкил с прямой или разветвленной цепью или группа формулы W-OZ, где W прямой C₁-C₃-алкилен, а Z H, C₁-C₃-алкил;

R³ метил или этил; n 1-3,

либо при условии, если R² метилтетрагидропиранил, R¹ - 3-нитро-, R³ метил, а n 2.

2. Соединение по п.1, представляющее собой 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] -этиловый эфир 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1,-диоксил)] 1-этиловый эфир 2,6-диметил-5-изопропоксикарбонил-4-(2-трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты или 3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид) пропиловый эфир 4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-метоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты, или

3-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] пропиловый эфир

4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2H)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир

2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-5-[2-тетрагидропиранил]-метоксикарбонил]

1,4-динитрофенил-3-карбоновой кислоты, или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2H)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир

5-трет.бутоксикарбонил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой

кислоты, или 2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3(2H)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир 5-трет.бутоксикарбонил-4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-дим

этил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая вазоактивным действием, включающая активный ингредиент и носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ангредиента она содержит производное 1,4-дигидропиридина общей формулы I в эффективном количестве.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит

2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-5-[(2-тетрагидропиранил)-метоксикарбонил]

1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, или

2-[N-(1,2-бензизотиазолил-3-(2H)-он-1,1-диоксид)] этиловый эфир и обладает

вазokonструктивной активностью.

35

40

45

50

55

60

Т а б л и ц а 1

Величины IC_{50} для соединений, описанных в отдельных примерах, при тестировании на полосках из стенки аорты кроликов, предварительно деполяризованных высокими концентрациями кальция, и показатели избирательности действия на сосуды, рассчитанные из отношения соответствующих величин IC_{50} при тестировании на стимулированном левом предсердии и аорте кроликов

Соединение по примеру №	IC_{50} (нМ) аорта	Показатель избирательности (предсердие)аорта
25	1,02	205
3	0,27	137
16	0,25	2744
17	0,49	152
18	0,98	103
29	0,76	686
34	1,82	77
37	1,50	80
39	1,22	15
40	1,77	200
42	2,08	75
43	0,76	163
45	1,38	16
51	1,60	72
52	1,30	37
54	0,70	41
55	2,30	122
нифедипин	2,90	39

Т а б л и ц а 2

Изменение синтолического кровяного давления в процентах после однократного перорального введения тестируемых соединений спонтанно гипертензивным крысам в дозе 20 мг/кг

Соединение по примеру №	№ изменения
25	-1,01
3	19,74
16	7,45
17	27,27
18	37,09
29	35,05
34	11,07
37	6,83
39	3,61
40	35,51
42	10,54
43	18,65
45	10,96
51	24,63
52	19,38
54	23,42
55	35,84
нифедипин	35,43

Т а б л и ц а 3

Продолжительность блокирующего действия тестируемых соединений в концентрации 10^{-7} М на сократительную способность полосок грудной аорты кроликов

Соединение по примеру №	восстановление сократительной активности через 4 ч после блокады, %
25	1,61
3	0,00
16	0,00
17	14,46
18	0,52
29	0,00
34	6,05
37	18,82
39	0,24
40	0,00
42	0,00
43	1,23
45	18,33
51	0,00
52	0,51
54	0,23
55	0,00
нифедипин	71,59

Т а б л и ц а 4

Показатели EC_{50} для тестируемых соединений при действии на полоски из стенки кроличьей аорты, предварительно дополяризованные 10 мМ K^+

Соединение по примеру №	EC_{50} (нМ), аорта
44	9,3
Вайк -8644	13,0