ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 17.12.92

(32) 30.01.92

(31) 92/4202526

(33) DE

(40) 15.12.93

(21) 3721-92

(13) A3

5(51)

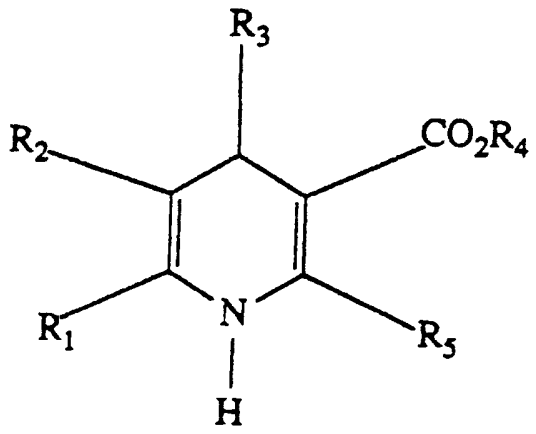
C 07 D 471/04
C 07 D 401/04
C 07 D 491/048
C 07 D 213/75
C 07 D 237/28
A 61 K 31/44

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

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

(54) Nové 4-cinnolinyl- a 4-nafthyridinyl-dihydropyridiny, způsob jejich výroby a jejich použití v léčivech

(57) Nové 4-cinnolinyl-dihyropyridiny a 4-nafthyridinyl-dihydropyridiny obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty R^1 až R^5 uvedené významy, způsoby jejich výroby a jejich použití v léčivech, ůbzvláště v prodtředcích s inotropním positivním účinkem.



- 1 -
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
27 -9- 93

Nové 4-cinnolinyl- a 4-nafthyridinyl-dihydropyridiny, způsob jejich výroby a jejich použití v léčivech

Oblast techniky

Vynález se týká nových 4-cinnolinyl-dihydropyridinů a 4-nafthyridinyl-dihydropyridinů, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště v prostředcích s positivním inotropním účinkem.

Dosavadní stav techniky

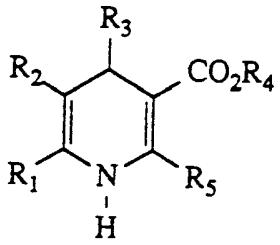
Je již známé, že 1,4-dihydropyridiny mají vlastnosti rozšiřující cévy a mohou se používat jako koronární prostředky a antihypertensiva (viz GB patent 1 173 951 ; DE-OS 2 629 892 a 2 752 820) . Dále je známé, že 1,4-dihydropyridiny způsobují potlačování kontrakční síly hladkých a kardiálních svalů a mohou se použít pro ošetření koronárních a cévních onemocnění (viz Fleckenstein, Ann, Rev. Pharmacol. Toxicol.,17, 149 - 166 /1977/) .

Kromě toho je známé, že 3-nitro-dihydropyridiny všeobecně mohou vykazovat vedle positivního inotropního účinku na srdce nevýhodný a nežádoucí konstringující účinek na koronární cévy (viz Schramm a kol., Nature 303, 535-537 /1983/ a DE-OS 3 447 169) .

Podstata vynálezu

Při znalosti stavu techniky nebylo možno předpokládat, že by sloučeniny podle předloženého vynálezu mohly mít positivní inotropní kontrakční síly zesilující účinek na srdeční sval se zcela neutrálním, popřípadě dilatujícím chováním vůči cévám.

Předmětem předloženého vynálezu jsou 4-cinnolinyl- a 4-nafthyridinyl-dihydropyridiny obecného vzorce I



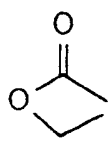
(I),

ve kterém

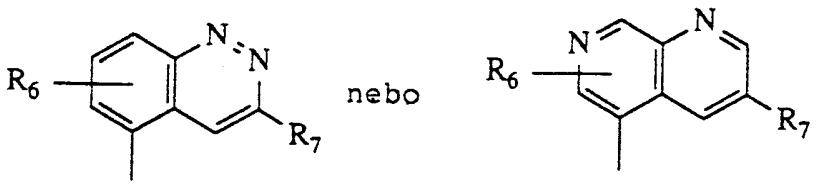
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

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

R^7 značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinou, nebo pyridylovou nebo thienylovou skupinu a

R^4 značí vodíkový atom, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkadienylovou nebo alkinylovou skupinu se vždy až 10 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované až dvakrát stejně nebo různě trifluormethylovou skupinou, atomem halogenu, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, fenoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylthioskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, acylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo fenoxylovou skupinou, přičemž po-

slední mohou být samy až dvakrát substituované stejně nebo různě atomem halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

Uvedené fyziologicky neškodné soli mohou být soli sloučenin podle předloženého vynálezu s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina sírová, nebo s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina benzoová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina fenylsulfonová, kyselina toluensulfonová nebo kyselina naftalendisulfonová.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu existují ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak antipodů, tak také racemických forem a směsí diastereomerů. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery pomocí známých způsobů rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

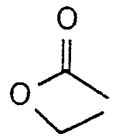
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

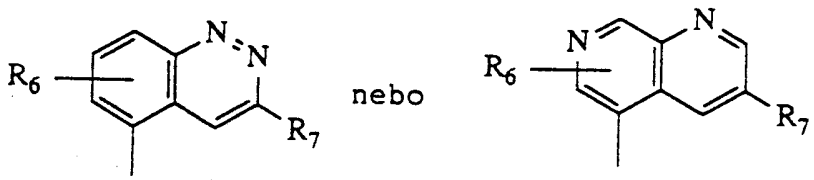
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 3 uhlíkovými atomy, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

R^6 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 2 uhlíkovými atomy a

R^7 značí fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo fluoru, nitroskupinou, kyano-

skupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^4 značí vodíkový atom nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované trifluormethylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylthioskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, acylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

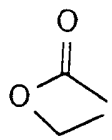
Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,

ve kterém

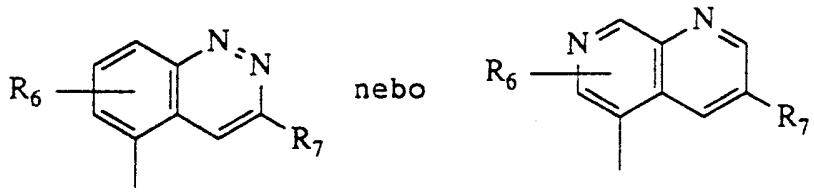
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy nebo methoxyethoxykarbonylovou skupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

R^6 značí vodíkový atom, atom chloru nebo methylovou skupinu a

R^7 značí fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo fluoru, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^4 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, kyanoskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se v případě, že R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, ale

netvoří společně laktonový kruh,

(A) nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II

$$R^3 - CHO \qquad (II),$$

ve kterém má R^3 výše uvedený význam,

nejprve s estery kyseliny acetoctové obecného vzorce III

$$R^5 - CO - CH_2 - CO_2 - R^4 \qquad (III),$$

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

popřípadě za isolace odpovídající ylidensloučeniny obecného vzorce IV

$$R^3 - CH = \underset{\displaystyle CO - R^5}{\overset{\displaystyle |}{C}} - CO_2 - R^4 \qquad (IV),$$

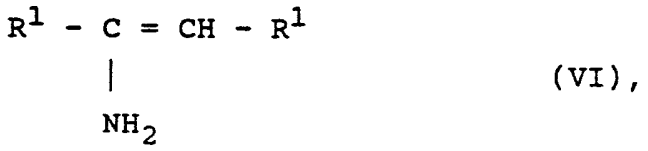
ve kterém mají R^3, R^4 a R^5 výše uvedený význam,

a potom se buď nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V

$$R^1 - CO - CH_2 - R^2 \qquad (V),$$

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

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

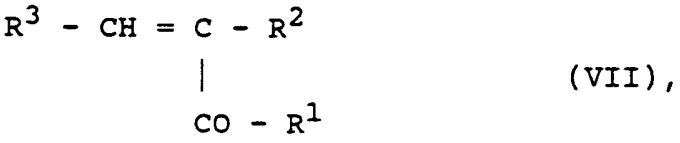


(VI),

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

popřípadě za přítomnosti inertních organických rozpouštědel, nebo se

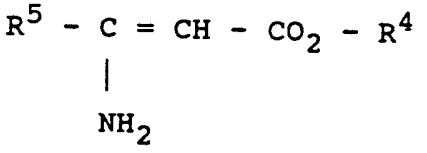
(B) aldehydy obecného vzorce II nejprve nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V , popřípadě za isolace ylidensloučenin obecného vzorce VII



(VII),

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

a v následujícím kroku se nechají reagovat s výše uvedenými sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo přímo s deriváty enaminkarboxylových kyselin obecného vzorce VIII

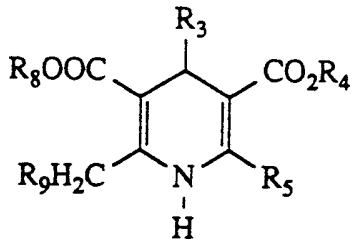


(VIII),

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

nebo v případě, že R^1 a R^5 společně tvoří laktonový kruh, potom se

(C) nejprve vyrobí metodami, popsanými v odstavcích (A) a (B), sloučeniny obecného vzorce (Ia)



(Ia),

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

R^8 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

R^9 značí odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor nebo acetoxyskupina,

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

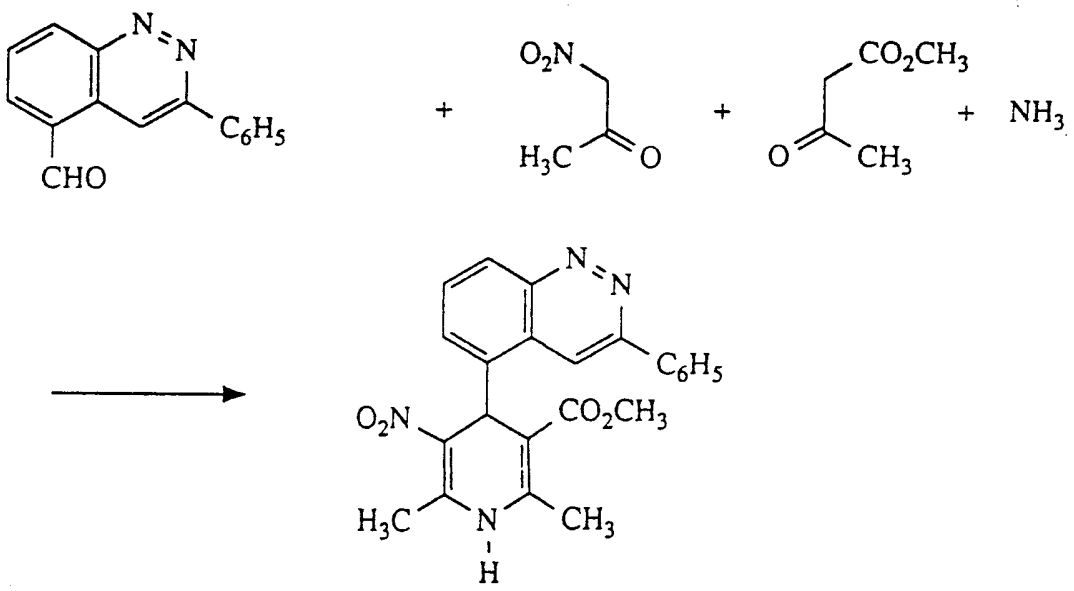
nebo se v případě, že R^4 neznačí vodíkový atom,

(D) sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých mají R^1,

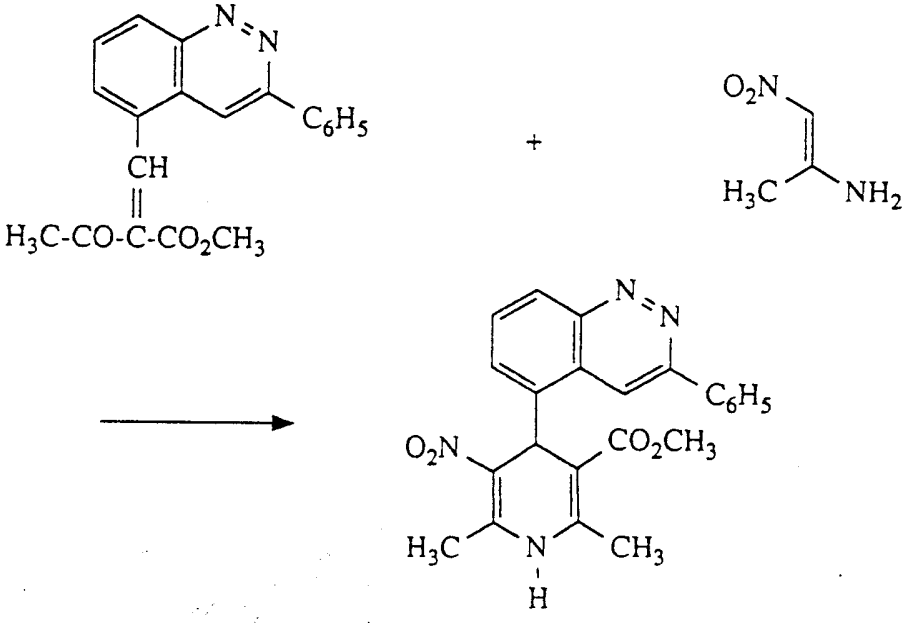
R^2 , R^3 , R^4 a R^5 výše uvedený význam a R^4 neznačí vodíkový atom, nechají reagovat, popřípadě přes reaktivní derivát kyseliny, s odpovídajícími alkoholy, přičemž vsazením odpovídajících enantiomerních karboxylových kyselin, ve kterých R^4 značí vodíkový atom, se získají odpovídající enantiomery esterů.

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

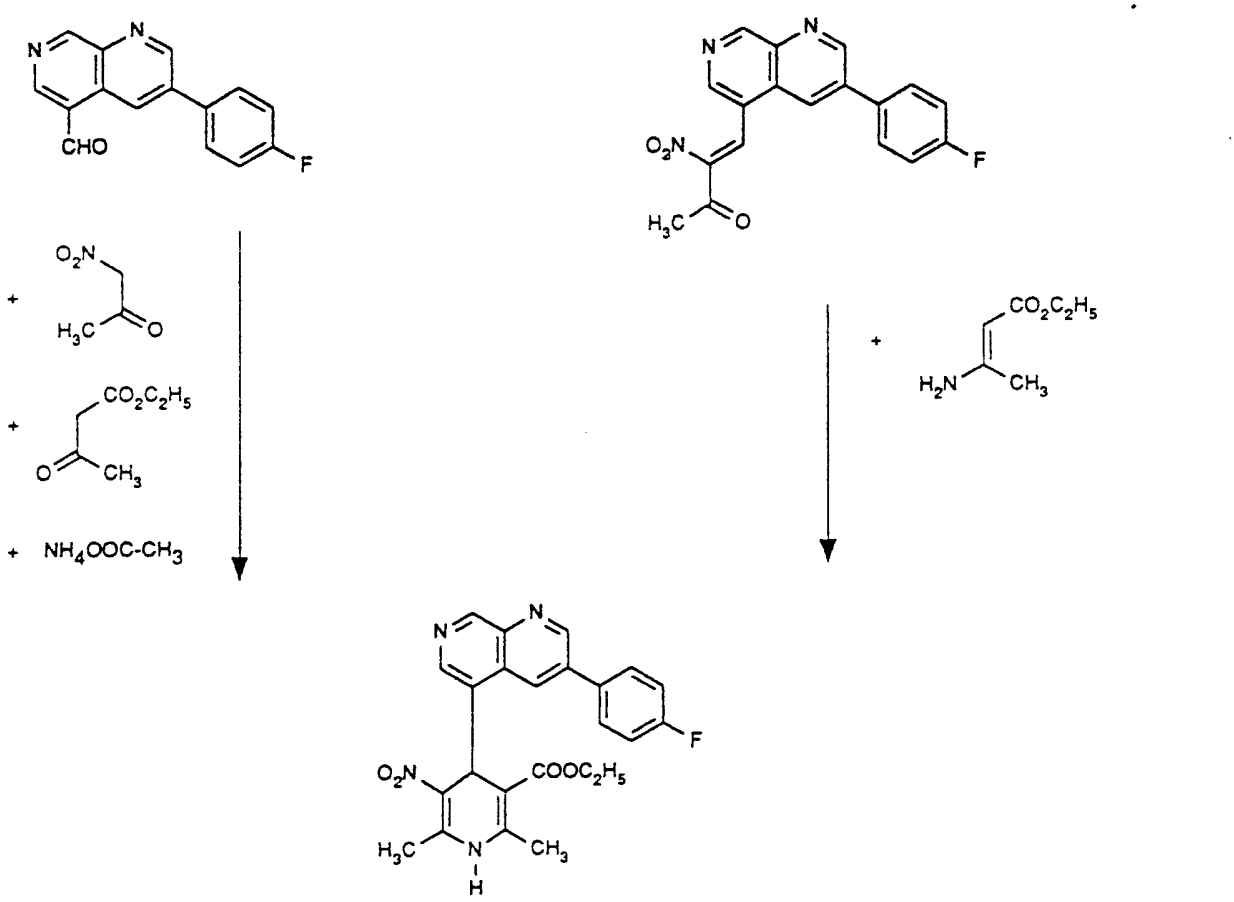
[A]



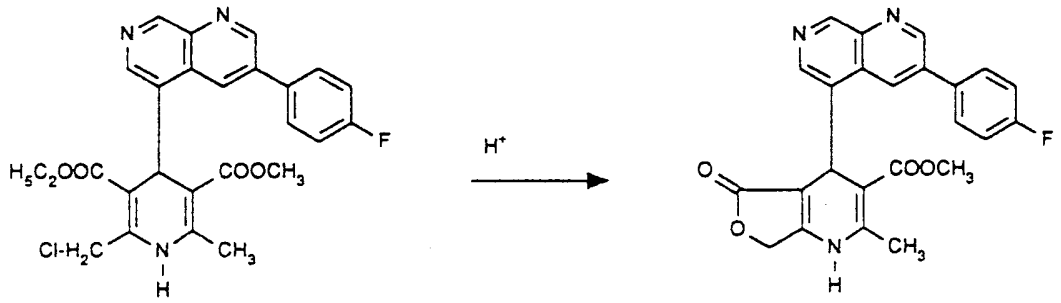
[A]



[B]



[C]



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

Jako rozpouštědla pro postup (D) jsou vhodná všechna výše uvedená rozpouštědla s vyjímkou alkoholů

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

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

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

Pro aktivaci karboxylové kyseliny jsou vhodné obvyklé reagencie, jako jsou anorganické halogenidy, například thionylchlorid, chlorid fosforitý nebo chlorid fosforečný, karbonyldiimidazol, karbodiimidy, jako je cyklohexylkarbodiimid nebo 1-cyklohexyl-3-[2-(N-methylmorfolino)ethyl]--karbodiimid-p-toluensulfonát, N-hydroxyftalimid nebo N--hydroxybenztriazol.

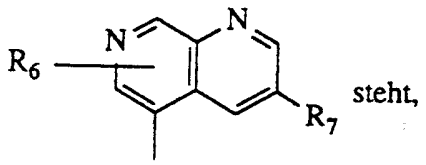
Enantiomerně čisté formy se získají například tak, že se směs diastereomerů sloučenin obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí optický esterový zbytek, pomocí běžných metod rozdělí, potom se vyrobí enantiomerně čisté karboxylové kyseliny a potom se popřípadě převedou esterifikací s odpovídajícími alkoholy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

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

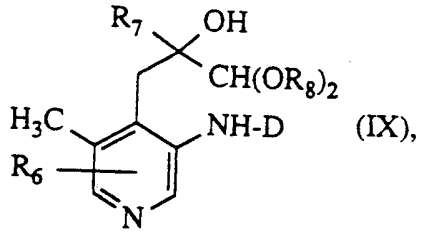
Dělení diastereomerů se provádí všeobecně buď frakcionovanou krystalisací, sloupcovou chromatografií nebo dělením podle Craiga. Který ze způsobů je optimální, se musí rozlišit případ od případu, přičemž mnohdy je účelné využít kombinací jednotlivých způsobů. Obzvláště výhodné je dělení krystalisací nebo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

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

Aldehydy obecného vzorce II jsou rovněž nové a mohou se vyrobit tak, že se v případě, že R^3 značí zbytek vzorce



a) substituované pyridiny obecného vzorce IX



ve kterém

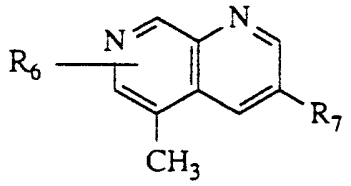
R^6 má výše uvedený význam, obzvláště atom chloru,

R^7 má výše uvedený význam,

D značí ochrannou skupinu, jako je například butylkarbonylová skupina a

R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

cyklisují nejprve s protonovými kyselinami, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou za následující hydrogenace na sloučeninu obecného vzorce X

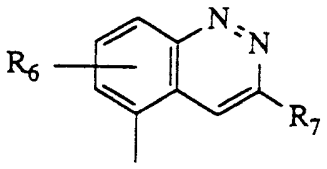


(X),

ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

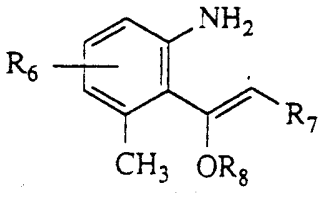
v inertních rozpouštědlech a v posledním kroku se v organickém rozpouštědle nebo v naftalenu, výhodně v naftalenu, oxiduje methylová skupina,

a v případě, že R^3 značí zbytek vzorce



potom se

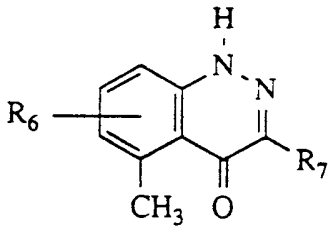
b) sloučeniny obecného vzorce XI



(XI),

ve kterém mají R^6 , R^7 a R^8 výše uvedený význam,

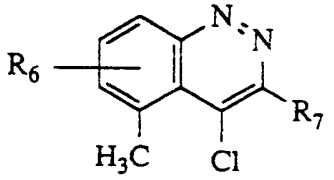
cyklisují po hydrolyse přes diazotovaný stupeň (NH_2 -> N_2^+) na sloučeniny obecného vzorce XII



(XII),

ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

ve druhém stupni se převedou pomocí $PCl_5/POCl_3$ na sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII),

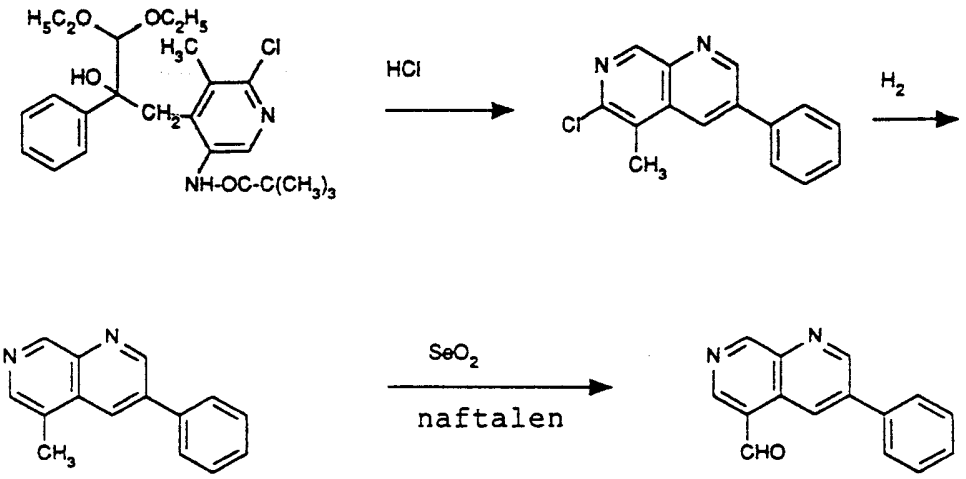
ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

a dále se hydrogenují a nakonec se methylová skupina oxiduje v inertních rozpouštědlech.

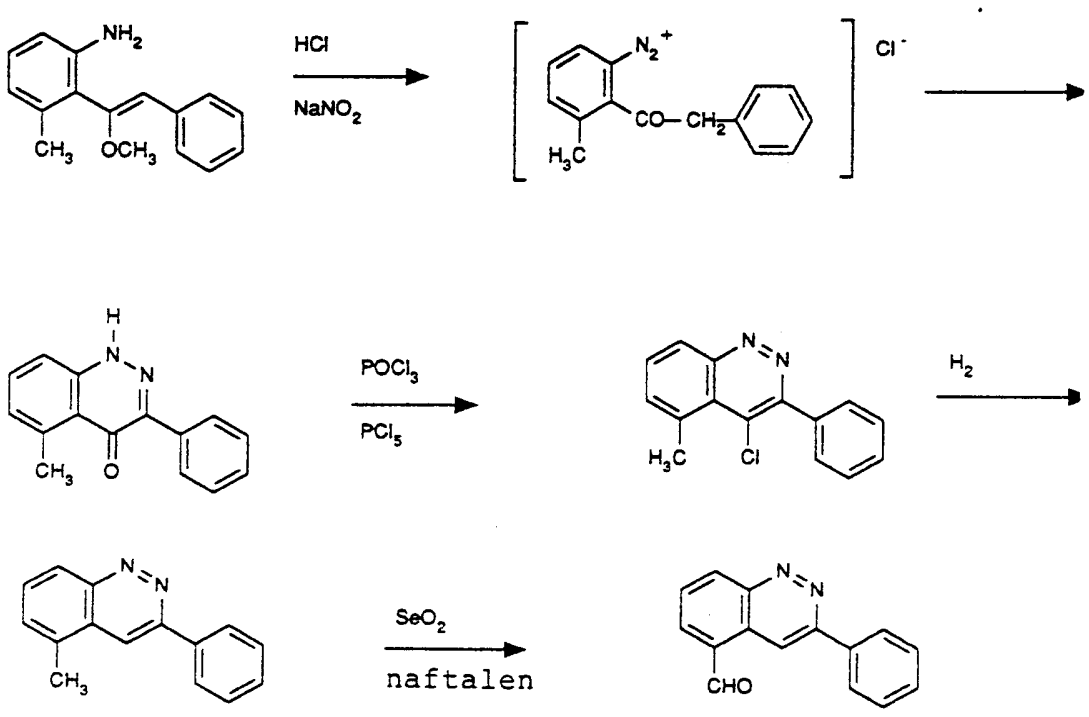
Tento způsob podle předloženého vynálezu je možno pří-

kladně znázornit pomocí následujícího reakčního schema :

a)



b)



Jako rozpouštědla jsou zde vhodná všechna inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo diethylenglykoldimethylether, amidy, jako je triamid kyseliny hexamethylfosforečné nebo dimethylformamid, a dále kyselina octová, methylenchlorid, tetrachlormethan nebo toluen. Je možno rovněž použít směsi uvedených rozpouštědel.

Oxidace sloučenin obecného vzorce X a XII se provádí všeobecně pomocí oxidačních činidel, jako je například chromylchlorid, ceramoniumnitrát, oxid stříbrnatý, oxid seleničitý nebo oxid chromový ve spojení s anhydridem kyseliny octové. Výhodný je oxid seleničitý.

Oxidace se může provádět za normálního tlaku, může se ale také pracovat za tlaku zvýšeného nebo sníženého, například v 0,05 až 0,5 MPa . Výhodně se pracuje za normálního tlaku.

Jako base jsou pro jednotlivé pracovní stupně vhodné base výše uvedené, výhodný je hydroxid sodný a hydrogenuhličitan sodný.

Sloučeniny obecných vzorců X , XII a XIII jsou nové a mohou se vyrobit pomocí výše uvedených způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou nové a mohou se vyrobit tak, že se například nejprve redukuje známá sloučenina 2-chlor-3,4-dimethyl-5-nitropyridin (viz Y. Morisawa a kol., J. Med. Chem. 21, 194 /1978/) na odpovídající 5-

-aminoskupinu pomocí běžných metod, například hydrogenací vodíkem na Pd/C v dioxanu, potom se aminová skupina blokuje reakcí s pivaloylchloridem, intermediárně se deprotonuje pomocí n-butyllithia v tetrahydrofuranu a v posledním kroku se nechá reagovat s 2,2-dialkoxyacetofenonem.

Sloučeniny obecného vzorce XI jsou známé, nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit.

Estery kyseliny acetoctové obecného vzorce III jsou známé, nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit (viz D. Borrmann, "Umsetzung von Diketonen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen", Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. VIII/4, 230 a další /1968/) .

Ylidenové sloučeniny obecných vzorců IV a VII jsou nové, nebo se mohou pomocí běžných metod vyrobit (viz H. Dornow a W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 /1957/) .

Deriváty kyseliny aminokrotonové vzorců VI a VII jsou známé, nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit (S. A. Glickman, A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 /1946/) .

Sloučeminy obecného vzorce V jsou rovněž známé (viz N. Levy, C. W. Scaife, J. Chem. Soc. /London/ 1946, 1100 ; C. D. Hurd, M. E. Nilson, J. Org. Chem. 20. 927 /1955/) .

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

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují nepředpokládatelné cenné spektrum farmakologických účinků. Ovlivňují kontrakční sílu srdce a tonus hladkého svalstva. Mohou se tedy použít v léčivech pro ovlivnění patologicky změněného krevního tlaku, jako koronární terapeutika a pro ošetření srdeční insufficience. Kromě toho se mohou použít k ošetření poruch srdečního rytmu, pro snížení hladiny cukru v krvi, oro odstranění otoků sliznic a pro ovlivnění hospodaření se solemi a kapalinami.

Účinky na srdce a cévy byly zjišťovány na isolovaných perfundovaných srdcích morčat. K tomu se použijí srdce morčat o hmotnosti 250 až 350 g. Zvířata se usmrtí ranou do hlavy, otevře se thorax a do vypreparované aorty se zavede kovová kanyla. Srdce s plícemi se oddělí z thoraxu a přes aortovou kanylu se při probíhající perfusi napojí na perfusní aparaturu. Plíce se oddělí na plocních stopkách. Jako perfusní medium slouží Krebs-Henseleitův roztok (1) (118,5 mmol/l chlorid sodný, 4,75 mmol/l chlorid draselný, 1,19 mmol/l dihydrogenfosforečnan draselný, 1,19 mmol/l síran hořečnatý, 25 mmol/l hydrogenuhličitan sodný, 0,013 mmol/l Na_2EDTA), jehož obsah chloridu vápenatého činí 1,2 mmol/l . Jako substrát poskytující energii se přidává 10 mmol/l glukosy. Před perfusí se roztok filtrací zbaví částic. Tento roztok se sytí karbogenem (95 % O_2 , 5 % CO_2) pro zachování hodnoty pH 7,4 . Srdce se perfundují konstantním tokem (10 ml/min) při teplotě 32 °C pomocí rotační válečkové pumpy.

Pro měření srdeční funkce se latexový balón, naplněný kapalinou, který je přes sloupec kapaliny spojený s tlakovým snímačem, zavede přes levou předsíň do levé komory a registrují se isovolumetrické kontrakce na rychlozapisovači

(Opie, L., J. Physiol. 180 /1965/, 529-541). Perfusní tlak se registruje pomocí tlakového snímače, který je před srdcem ve spojení s perfusním systémem. Za těchto podmínek ukazuje pokles perfusního tlaku koronární dilataci, přírustek, popřípadě úbytek levé ventrikulární kontrakční amplitudy a pokles, popřípadě vzestup kontraktility srdce. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se aplikují do perfusního systé- mu ve vhodných zředěních krátce před isolovanými srdci.

Účinky zkoušených látek na kontrakční amplitudy isolovaných srdečních předsíní morčat při koncentraci účinné látky 10^{-4} g/l jsou uvedeny v následující tabulce.

příklad číslo	% změny ventrikulární tlakové amplitudy
8	+ 10
15	+ 35
23	+ 28

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

Přípravky se mohou například vyrobit smísením účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních a/nebo dispergačních činidel, přičemž například při použití vody jako zřeďovacího činidla se mohou použít organická rozpouštědla jako pomocní rozpouštědla.

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

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

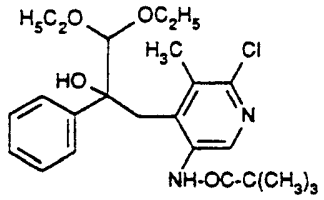
Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak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

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

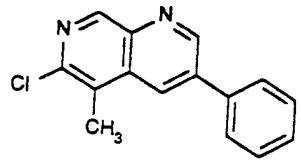
3-[2-chlor-3-methyl-5-pivaloylamino-4-pyridyl]-1,1-diethoxy--2-hydroxy-2-fenyl-propan



144,3 g (0,6 mol) 2-chlor-3,4-dimethyl-5-pivaloyl-aminopyridinu se rozpustí ve 2,9 l absolutního tetrahydrofuranu a pod argonovou atmosférou se při teplotě -78 °C smísí se 127 ml 10,4 N roztoku n-butyllithia v n-hexanu (1,32 mmol) . Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 0 °C , potom se pomalu přidá při teplotě -78 °C 129,8 ml (0,6 mol) 2,2-diethoxyacetofenonu a nechá se přes noc míchat při teplotě místnosti. Potom se vsázka vlije do vody, třikrát se extrahuje ethylesterem kyseliny octové a extrakt se vysuší a odpaří. Pro další reakci je dosažená čistota postačující. Po chromatografii se získá 180,5 g (67 %) v názvu uvedené látky.
Teplota tání : 133 °C .

P ř í k l a d II

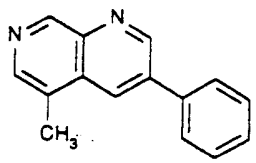
6-chlor-5-methyl-3-fenyl-1,7-nafthyridin



180,5 g (0,4 mol) jemně rozmělněné sloučeniny z příkladu I se intensivně míchá ve 2,6 l 2N kyseliny chlorovodíkové po dobu 5 hodin za zahřívání pod pod zpětným chladičem za použití mechanického míchadla. Potom se směs zneutralisuje hydrogenuhličitanem sodným, několikrát se extrahuje ethylesterem kyseliny octové a extrakt se vysuší. Krystalisací se získá 37,6 g v názvu uvedené sloučeniny. Cromatografií matečného roztoku (silikagel, toluen -> toluen/ethylacetát 2 : 1) se získá dalších 23,14 g v názvu uvedené sloučeniny.
Výtěžek celkem : 60 %
Teplota tání : 136 ^{o}C .

P ř í k l a d III

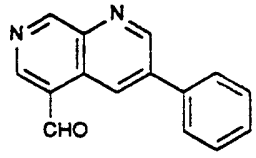
5-methyl-3-fenyl-1,7-nafthyridin



33,7 g (132 mmol) sloučeniny z příkladu II se rozpustí v 600 ml ethylalkoholu, smísí se s 293 ml 1 N hydroxidu sodného a 10 g 5% Pd/C a okamžitě se hydrogenuje v aparatuře podle Parra po dobu 30 minut při tlaku 0,3 MPa. Potom se reakční směs přefiltruje přes křemelinu a ethanolový podíl se za vakua odpaří. Vypadlý produkt se odsaje, promyje se větším množstvím vody a potom diethyletherem a usuší se.
Výtěžek : 23,6 g (81,2 %)
Teplota tání : 135-138 °C .

P ř í k l a d IV

3-fenyl-1,7-nafthyridin-5-karboxaldehyd

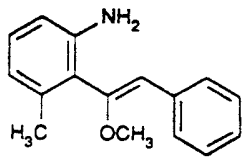


36,2 g (164 mmol) sloučeniny z příkladu III se při teplotě 180 °C dobře smísí ve 130 g naftalenu se 27,4 g oxidu seleničitého. Po 5 hodinách se přidá ještě 3,65 g oxidu seleničitého a míchá se po dobu dalších 3 hodin při teplotě 200 °C . Poto se reakční směs nechá zchladnout, rozpustí se v dichlormethanu a na rotační odparce se odpaří za přídavku 200 g silikagelu. Získaný zbytek se nanese na velký sloupec silikagelu a chromatografuje se (toluen -> ethylacetát) .
Výtěžek : 18 g (47 %)

teplota tání : 148 °C .

P ř í k l a d V

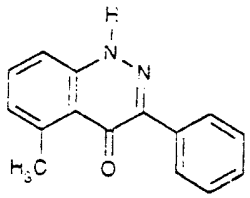
1-(1-amino-3-methyl-2-fenyl)-1-methoxy-2-fenylethen



Zahřívá se směs 282,3 g (1,21 mol) 2-jod-methylanilinu, 420 ml butyronitrilu, 147,7 g (1,1 mol) styryl-methyletheru, 170 ml triethylaminu a 2,5 g (11 mmol) octanu palladnatého po dobu 8 hodin pod zpětným chladičem. Roztok se potom částečně odpaří na rotační odparce, smísí se s vodou a extrahuje se třikrát ethylesterem kyseliny octové. Zbytek získaný po odpaření organické fáze se potom chromatografuje na silikagelu.
Výtěžek : 158,8 g (60,3 %)
MS (EI) : 239 (18 %) , 135 (28 %) , 91 (22 %) , 75 (100 %).

P ř í k l a d VI

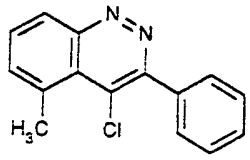
4-hydroxy-5-methyl-3-fenylcinnolin



60,5 g (253 mmol) sloučeniny z příkladu V se dobře rozmíchá v 1,1 l 2 N kyseliny chlorovodíkové a vaří se pod zpětným chladičem. Při tom vysrážená pevná látka se bez isolace dále zpracovává tak, že se roztok ochladí na teplotu 0 °C a za ostrého míchání se pomalu přidá roztok 17,4 g (252 mmol) dusitanu sodného ve 114 ml vody. Potom se nechá pomalu přejít na teplotu místnosti a míchá se další 3 dny. Pevná látka se odsaje a promyje se diethyletherem.
Výtěžek : 27,3 g (46 %)
Teplota tání : 215 - 217 °C .

P ř í k l a d VII

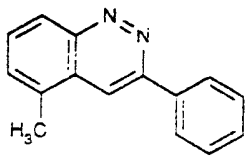
4-chlor-5-methyl-3-fenylcinnolin



27,3 g (0,116 mol) sloučeniny z příkladu VI se po dobu 18 hodin vaří pod zpětným chladičem s 18,3 g chloridu fosforečného a 200 ml oxychloridu fosforečného. Za dobrého míchání se reakční směs vlije na led, extrahuje se methylenchloridem, organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a ve vakuu se odpaří. Získá se takto 12 g (41% surový výtěžek) pevné látky, která má po chromatografii teplotu tání 128 °C .

P ř í k l a d VIII

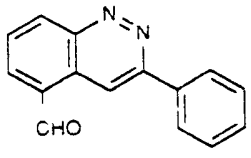
5-methyl-3-fenylcinnolin



12 g (47,2 mmol) sloučeniny z příkladu VII se ve 400 ml dioxanu a 75 ml 1 N hydroxidu sodného hydrogenuje za přítomnosti 1,5 g Pd/C (5%) za kontroly chromatografií na tenké vrstvě několik hodin při tlaku 0,3 MPa v aparatuře podle Parra. Po chromatografii na silikagelu (toluen -> toluen/ethylacetát 1 : 1) se získá 1,8 g (17 %) čisté v názvu uvedené sloučeniny.
Teplota tání : 101 °C .

P ř í k l a d IX

3-fenyl-5-cinnolinkarboxaldehyd



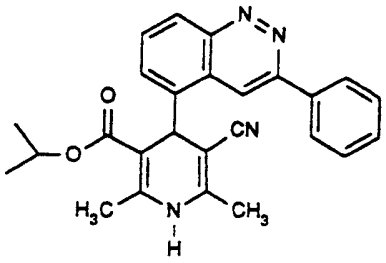
1,65 g (7,5 mmol) sloučeniny z příkladu VIII se míchá v 17 g naftalenu s 1,85 g oxidu seleničitého po dobu

6 hodin při teplotě 200 °C . Po chromatografii na silikagelu se získá 0,75 g (43 %) v názvu uvedené sloučeniny. Při některých vsázkách je nutné před úplnou konversí eduktu reakci přerušit, neboť se vyskytuje zvýšené množství vedlejších produktů.
Teplota tání : 156 - 157 °C .

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

Isopropylester kyseliny 5-kyano-1,4-dihydro-2,6-dimethyl--4-(3-fenylcinnolin-5-yl)pyridin-3-karboxylové

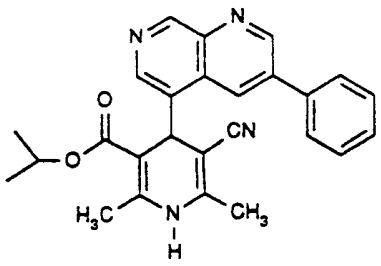


750 mg (3,2 mmol) 3-fenyl-5-cinnolinkarboxaldehydu, 263 mg (3,2 mmol) nitrilu kyseliny 3-aminokrotonové a 457 mg (3,2 mmol) propylesteru kyseliny acetoctové se ve 25 ml ethylalkoholu vaří po dobu 2,5 dne pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom zahustí a rozdělí se na sloupci silikagelu za použití směsí toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Požadované frakce se spojí a zahustí se. Získaný zbytek po odpaření se nechá vykrystalisovat z diethyletheru a krystaly se odsají. Získá se takto 320 mg

krystalické látky.
Teplota tání : 200 - 202 °C .

P ř í k l a d 2

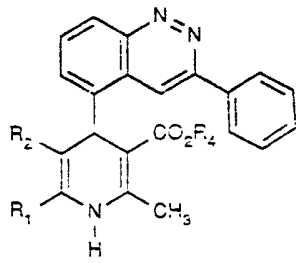
Isopropylester kyseliny 5-kyano-1,4-dihydro-2,6-dimethyl--4-(3-fenyl-1,7-nafthyridin-5-yl)pyridin-3-karboxylové

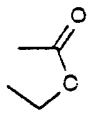


2 g (8,54 mmol) 3-fenyl-1,7-nafthyridin-5-karboxaldehydu, 701 mg (8,54 mmol) nitrilu kyseliny 3-aminokrotonové a 1,22 g (8,54 mmol) isopropylesteru kyseliny acetoctové se vaří ve 25 ml ethylalkoholu po dobu 3 dnů pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom zahustí a rozdělí se na sloupci silikagelu za použití směsí toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Požadované frakce se spojí a zahustí, načež se zbytek po odpaření vykrystalisuje z diethyletheru a odsaje se. Získá se takto 573 mg krystalického produktu.
Teplota tání : 192 °C .

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

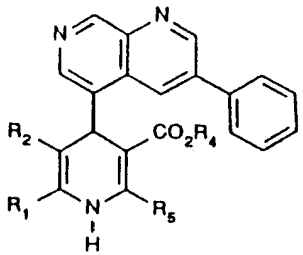
T a b u l k a 1

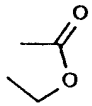
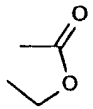


Př. č.	R^1	R^2	R^4	t.t. °C / R_f / Enantiomer
3	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	202
4	$-CH_3$	-CN	$-C_2H_5$	190
5			$-CH(CH_3)_2$	150
6	$-CH_3$	$-NO_2$	$-C_2H_5$	218
7	$-CH_3$	-CN	$-CH_2-CF_3$	196
8	$-CH_3$	-CN	n-C_3H_7	190
9	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	226-227 / Enantiomer 1
10	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	226-227 / Enantiomer 2

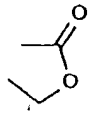
Analogicky, jako je popsáno v příkladě 2 , se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 2 .

Tabulka 2



Př. č.	R^1	R^2	R^4	R^5	t.t °C / R_f / Enantiomer
11	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	192
12			$-C_2H_5$	$-CH_3$	248
13	$-CH_3$	$-NO_2$	$-C_2H_5$	$-CH_3$	258
14	$-CH_3$	-CN	$n-C_3H_7$	$-CH_3$	212
15			$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	160
16	$-CH_3$	$-CO_2-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_3$	193

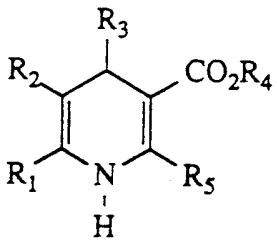
Tabulka 2 (pokračování)

Př. č.	R^1	R^2	R^4	R^5	t.t. °C / R_f / Enantiomer
17	$-CH_3$	$-NO_2$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	255
18			$-CH_3$	$-CH_3$	250
19	$-CH_3$	$-NO_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	255
20	$-CH_3$	-CN	$n\text{-}C_3H_7$	$-CH_3$	224 / (+)-Enantiomer
21	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	olej / (+)-Enantiomer
22	$-CH_3$	-CN	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	olej / (-)-Enantiomer
23	$-CH_3$	-CN	$n\text{-}C_3H_7$	$-CH_3$	219 / (-)-Enantiomer
24	$-CH_3$	-CN	$-CH_2\text{-}CF_3$	$-CH_3$	199
25	$-CH_3$	-CN	$-C_2H_5$	$-CH_3$	252

ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY
22. 1. 93

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dihydropyridiny obecného vzorce I



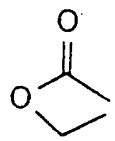
(I),

ve kterém

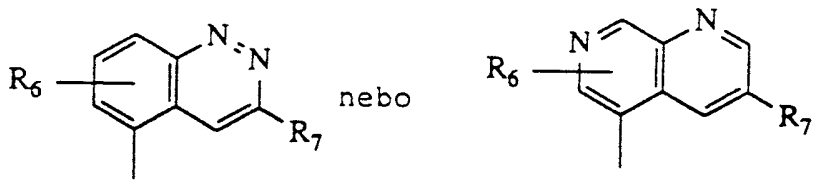
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

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

R^7 značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo karboxylovou skupinou, nebo pyridylovou nebo thienylovou skupinu a

R^4 značí vodíkový atom, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou, alkadienylovou nebo alkinylovou skupinu se vždy až 10 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované až dvakrát stejně nebo různě trifluormethylovou skupinou, atomem halogenu, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, fenoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylthioskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, acylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo fenoxylovou skupinou, přičemž poslední mohou být samy až dvakrát substituované stejně

nebo různě atomem halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

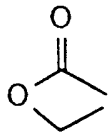
2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I ,

ve kterém

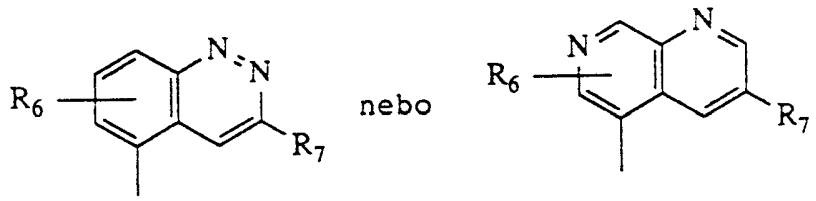
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 3 uhlíkovými atomy, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

R^6 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 2 uhlíkovými atomy a

R^7 značí fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo fluoru, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^4 značí vodíkový atom nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované trifluormethylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylthioskupinou, alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, acylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo fenylovou skupinou,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

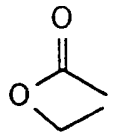
3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I ,

ve kterém

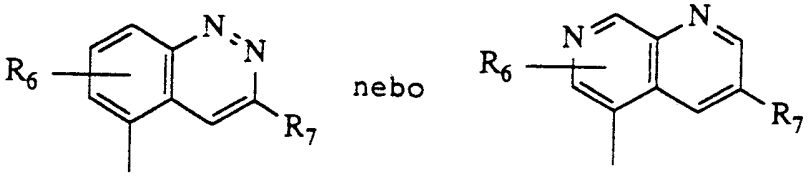
R^1 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy nebo methoxyethoxykarbonylovou skupinu,
nebo

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



R^3 značí heterocyklický zbytek vzorce



přičemž

R^6 značí vodíkový atom, atom chloru nebo methylovou skupinu a

R^7 značí fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo fluoru, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se

vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^4 značí vodíkový atom nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, karboxylovou skupinou, kyanoskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo acyloxyskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich fyziologicky neškodné soli.

4. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím,

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

(A) nechají reagovat aldehydy obecného vzorce II

$$R^3 - CHO \qquad (II),$$

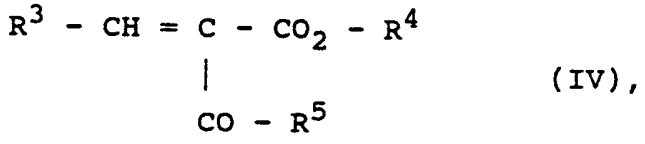
ve kterém má R^3 výše uvedený význam,

nejprve s estery kyseliny acetoctové obecného vzorce III

$$R^5 - CO - CH_2 - CO_2 - R^4 \qquad (III),$$

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

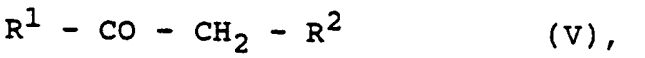
popřípadě za isolace odpovídající ylidensloučeniny obecného vzorce IV



(IV),

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

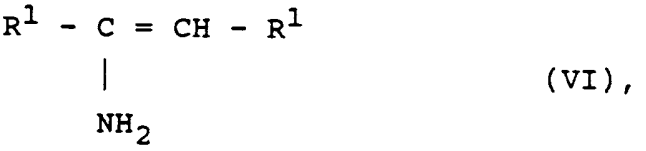
a potom se buď nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V



(V),

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

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



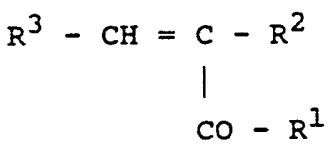
(VI),

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

popřípadě za přítomnosti inertních organických rozpouštědel, nebo se

(B) aldehydy obecného vzorce II nejprve nechají reagovat

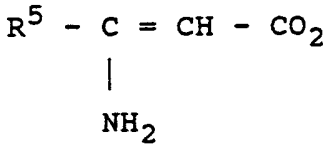
se sloučeninami obecného vzorce V , popřípadě za isolace ylidensloučenin obecného vzorce VII



(VII),

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

a v následujícím kroku se nechají reagovat s výše uvedenými sloučeninami obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti amoniaku nebo amoniových solí, nebo přímo s deriváty enaminkarboxylových kyselin obecného vzorce VIII

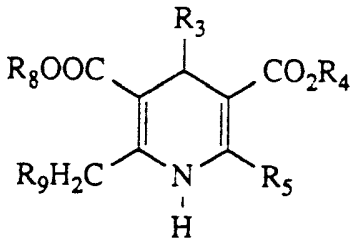


(VIII),

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

nebo v případě, že R^1 a R^5 společně tvoří laktonový kruh, potom se

(C) nejprve vyrobí metodami, popsanými v odstavcích (A) a (B) , sloučeniny obecného vzorce (Ia)



(Ia),

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

R^8 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a

R^9 značí odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor nebo acetoxyskupina,

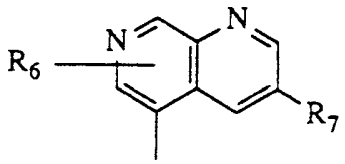
načež následuje kysele nebo zásaditě katalysované uzavření kruhu pomocí známých způsobů,

nebo se v případě, že R^4 neznačí vodíkový atom,

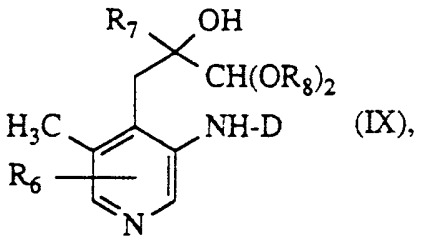
(D) sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 výše uvedený význam a R^4 neznačí vodíkový atom, nechají reagovat, popřípadě přes reaktivní derivát kyseliny, s odpovídajícími alkoholy, přičemž vsazením odpovídajících enantiomerních karboxylových kyselin, ve kterých R^4 značí vodíkový atom, se získají odpovídající enantiomery esterů.

5. Způsob výroby aldehydů obecného vzorce II podle nároku II , v y z n a č u j í c í s e t í m ,

že se v případě, že R^3 značí zbytek vzorce



a) substituované pyridiny obecného vzorce IX



(IX),

ve kterém

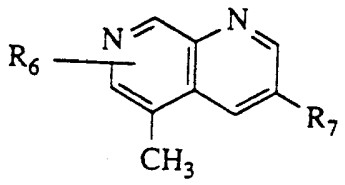
R^6 má výše uvedený význam, obzvláště atom chloru,

R^7 má výše uvedený význam,

D značí ochrannou skupinu, jako je například butylkarbonylová skupina a

R^3 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

cyklisují nejprve s protonovými kyselinami, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou za následující hydrogenace na sloučeninu obecného vzorce X

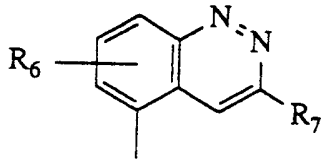


(X),

ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

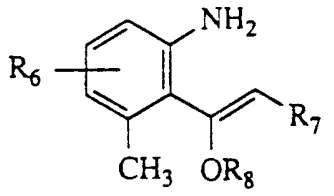
v inertních rozpouštědlech a v posledním kroku se v organickém rozpouštědle nebo v naftalenu, výhodně v naftalenu, oxiduje methylová skupina,

a v případě, že R^3 značí zbytek vzorce



potom se

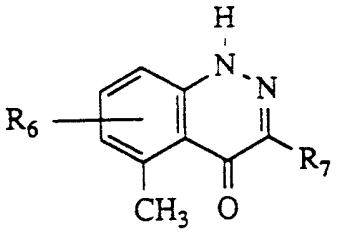
b) sloučeniny obecného vzorce XI



(XI),

ve kterém mají R^6 , R^7 a R^8 výše uvedený význam,

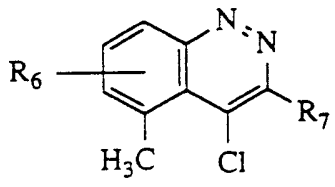
cyklisují po hydrolyse přes diazotovaný stupeň (NH_2 -> N_2^+) na sloučeniny obecného vzorce XII



(XII),

ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

ve druhém stupni se převedou pomocí $PCl_5/POCl_3$ na sloučeniny obecného vzorce XIII

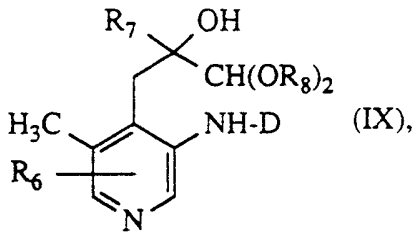


(XIII),

ve kterém mají R^6 a R^7 výše uvedený význam,

a dále se hydrogenují a nakonec se methylová skupina oxiduje v inertních rozpouštědlech.

7. Sloučeniny obecného vzorce IX



(IX),

ve kterém mají R^6 a R^7 význam uvedený v nároku 4 ,

D značí ochrannou skupinu a

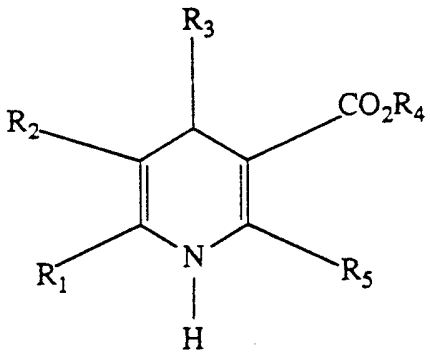
R^8 značí nižší alkylovou skupinu.

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

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

10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro ošetření nemocí.

Vzorec pro anotaci (I)



(I),

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ