



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

242016
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 211/90

(22) Prihlášené 15 05 84
(21) [PV 3585-84]

(40) Zverejnené 22 08 85

(45) Vydané 15 09 87

(75)
Autor vynálezu

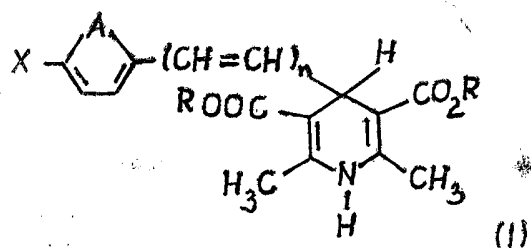
ČUPKA PAVOL ing., MODRA; RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA;
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., MODRA;
ORLICKÝ JOZEF RNDr. CSc., TRNAVA

(54) Nové substituované deriváty 1,4-dihydropyridínu

1

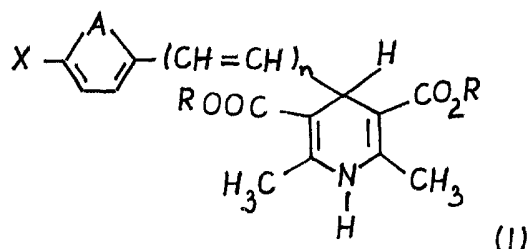
2

Nové substituované deriváty 1,4-dihydropyridínu obecného vzorca I



sa pripravujú Hantzschovou syntézou, t. j. kondenzáciou aldehydu, acetoctanu a amoniaku. Zlúčeniny sa používajú na prípravu liečiv obehového systému.

Vynález sa týka nových substituovaných derivátov 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca I



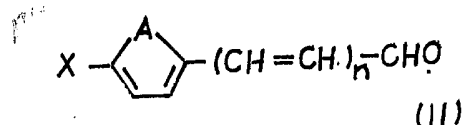
v ktorom R znamená alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka, pričom alkylový zvyšok môže byť prerušený v reťazci atomom kyslíka, cyklohexyl alebo propargyl, A znamená kyslík alebo síru, X znamená fenylovú skupinu substituovanú halogénom, metylom, metoxylom, karboxylom, trifluormetylom alebo nitroskupinou, n znamená 0 alebo 1.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I potláčajú prienik kalciových iónov cez plazmatickú membránu. Tento účinok je porovnateľný s účinkom nifedipínu a nimodipínu.

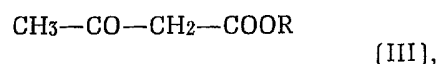
Napríklad látka podľa príkladu 1 a 8 v koncentrácii $1 \cdot 10^{-6}$ mol $\cdot$ l $^{-1}$ inhibovala o 40 % Na — závislý vstup vápnikových iónov do mikrozomálnych vezikúl a synaptosómov v mozgu potkana. Skutočnosť, že látky všeobecného vzorca I ovplyvňujú priaznivo prietok v mozgových cievach a že ich účinok nastupuje rýchlo a je dlhodobý, je základným predpokladom pre ich klinické použitie pri liečbe mozgo-cievnych ischemických ochorení.

Substituované deriváty 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca I možno podľa vynálezu vyrábať niekoľkými spôsobmi, napríklad tak, že sa

a) nechá reagovať aldehyd všeobecného vzorca II



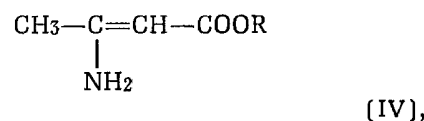
v ktorom A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, s esterom acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca III



v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I a amoniakom;

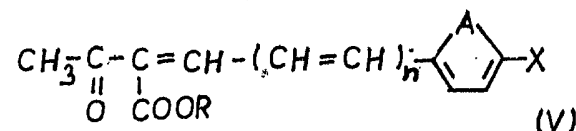
b) nechá reagovať aldehyd všeobecného vzorca II, v ktorom A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I s esterom acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca III, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I

a s esterom amínokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca IV



v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I;

c) nechá reagovať ylidyderivát všeobecného vzorca V



v ktorom R, A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, s esterom amínokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I.

Prvý spôsob podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zmes 1 mol. dielu aldehydu všeobecného vzorca II, v ktorom A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, 0,8 až 1,2 mol. dielu esteru acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca III, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I, 1 mol. dielu vodného amoniaku a organického rozpúšťadla zahrieva na teplotu 60 až 160 °C, s výhodou pri teplote varu rozpúšťadla. Ako organické rozpúšťadla sa použije etanol, n-propanol, izopropanol, dimetylformamid alebo ich zmesi, s výhodou metanol pri teplote varu. Surový reakčný produkt sa vylúči ochladením a izoluje filtráciou alebo odstredením na vhodnom zariadení ako je napr. nuča, tlakový filter a odstredivka. Na potrebnú čistotu sa kryštalizuje z vhodného rozpúšťadla, s výhodou za prídavku aktívneho uhlia alebo iných vhodných sorbentov. Prekryštalizovaný produkt sa suší pri vhodnej teplote s výhodou za zníženého tlaku. Čistenie možno zjednodušiť tak, že sa aktívne uhlie, resp. iný vhodný sorbent pridá priamo do reakčnej zmesi ku koncu reakcie a po krátkom zahriatí na teplotu spätného toku, odfiltruje a ochladením vykryštalizuje produkt, ktorý sa izoluje a suší analogicky ako je uvedené vyššie. U tohto spôsobu výroby zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu možno použiť ako reakčné zložky napr.

5-(2-nitrofenyl)-2-furaldehyd,
5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehyd,
5-(4-nitrofenyl)-2-furaldehyd,
5-(4-chlórfenyl)-2-furaldehyd,
5-(4-brómfenyl)-2-furaldehyd,
5-(4-karboxyfenyl)-2-furaldehyd,
5-(4-tolyl)-2-furaldehyd,
5-(3-trifluormetylfenyl)-2-furaldehyd,

5-(4-metoxifyfenyl)-2-furaldehyd,
5-(2-nitrofenyl)-tiofén-2-aldehyd,
5-(4-nitrofenyl)-tiofén-2-aldehyd,
5-(2-nitrofenyl)-2-furylakroleín,
5-(4-brómfenyl)-2-furylakroleín
a metylester, etylester, izopropylester, terc.-butylester, n-oktylester, propargylester, n-propoxyetylester a cyklohexylester kyseliny acetoctovej. Uvedené aldehydy sú známe látky a pripravujú sa napr. aryláciou 2-furaldehydu diazóniovými solami z príslušných substituovaných anilínov [Frimm R., Kováč J., Zborník prednášok Chem. fakulty SVŠT, 1967, 41—6; Chem. Abstr. 69, 106364m [1968]].

Podobne i uvedené estery acetoctovej kyseliny sú známe látky a možno ich pripraviť napr. reakciou diketónu s príslušnými alkoholmi [Boese A. B. Jr., Ind. Eng. Chem. 32, 16 [1940]], alebo transesterifikáciou acetoctanu etylového s príslušným alkoholom [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII, 527]. Druhý spôsob podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zmes 1 mol. dielu aldehydu všeobecného vzorca II, v ktorom A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, 0,8 až 1,2 mol. dielu esteru acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca III, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I, 0,8 až 1,2 mol. dielu esteru amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I a organického rozpúšťadla zahrieva pri teplote 30 až 150 °C, s výhodou pri teplote varu rozpúšťadla. Ako organické možno použiť dioxan, dimetylformamid, etanol, n-propanol, izopropanol, s výhodou metanol pri teplote varu. Reakčný produkt sa izoluje, čistí a suší analogicky ako u prvého spôsobu výroby zlúčenín všeobecného vzorca I. Aj u druhého spôsobu výroby možno použiť ako reakčné zložky aldehydy a estery acetoctovej kyseliny vymenované u prvého spôsobu výroby. Ako estery amínokrotónovej kyseliny možno použiť metylester, etylester, izopropylester, terc.butylester, n-oktylester, cyklohexylester, propargylester a n-propoxyetylester.

Uvedené estery amínokrotónovej kyseliny sú známe látky a pripravujú sa napr. z príslušných esterov acetoctovej kyseliny a amoniaku [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XI/1, 172—3].

Tretí spôsob podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zmes 1 mol. dielu ylidéndrivátu všeobecného vzorca V, v ktorom R, A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I a 0,8 až 1,2 mol. dielu esteru amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R značí to isté čo vo vzorci I, zahrieva pri teplote 70 až 120 °C. Reakčný produkt sa zriedi vhodným organickým rozpúšťadlom, najlepšie s dietyléterom, izoluje filtráciou a suší analogicky ako v predošlých spôsoboch výroby.

Štvrtý spôsob výroby podľa vynálezu možno uskutočniť aj zahrievaním 1 mol. dielu

aldehydu všeobecného vzorca II, v ktorom A, X a n majú ten istý význam ako vo vzorci I, s 2 až 2,4 mol. dielmi esteru amínokrotónovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R má ten istý význam ako vo vzorci I v prostredí organického rozpúšťadla, s výhodou pri teplote varu rozpúšťadla. Reakčný produkt sa izoluje a čistí analogicky ako v predchádzajúcich spôsoboch výroby.

Podrobnosti jednotlivých spôsobov prípravy sú uvedené v nasledujúcich príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzovali.

Príklad 1

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

2,08 g 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu sa spolu s 2,6 ml metylesteru kyseliny acetoctovej a 1,02 ml amoniaku zahrieva s 10 ml metanolu 6 hodín pri teplote spätného toku, po pridaní aktívneho uhlia sa reakčná zmes sfiltruje a po ochladení a odfiltrovaní sa získajú citrónovožlté kryštály s teplotou topenia 217 až 218 °C (z metanolu).

Príklad 2

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

2,08 g 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu sa spolu s 2,6 ml metylesteru kyseliny acetoctovej a 1,02 ml amoniaku zahrieva s 8 ml dioxánu 5 hodín pri teplote spätného toku, po pridaní aktívneho uhlia sa reakčná zmes sfiltruje a po ochladení a odfiltrovaní sa získajú citrónovožlté kryštály o teplotu topenia 217 až 218 °C.

Príklad 3

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

2,08 g 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu sa spolu s 1,3 g metylesteru kyseliny acetoctovej a 1,2 g 3-amínokrotónanu metylového zahrieva v 20 ml metanolu 6 hodín pri 80 stupňoch Celsia, po pridaní aktívneho uhlia sa reakčná zmes sfiltruje a po ochladení a filtrácii sa získajú svetložlté kryštály o teplotu topenia 218 až 220 °C (z metanolu).

Príklad 4

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

2,17 g 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu sa

spolu s 1,3 g metylesteru kyseliny acetoctovej a 1,2 g 3-amínokrotoňanu metylového zahrieva v 15 ml tetrahydrofuránu 6 hodín pri 80 °C, po pridání aktívneho uhlia sa reakčná zmes sfiltruje a po ochladení a filtrácii sa získajú svetložlté kryštály o teplote topenia 218 až 220 °C.

Príklad 5

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

0,01 mólu metylesteru kyseliny 5-(3-nitrofenyl)-2-furylidenacetoctovej (získaného z 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu a metylesteru kyseliny acetoctovej v benzéne za prídavku piperidínu) sa 3 až 4 hodiny zahrieva s 1,2 g 3-amínokrotoňanu metylového pri 100 °C, tuhý reakčný produkt sa po ochladení premyje malým množstvom éteru, zmes sa odsaje a produkt sa prekryštalizuje z etanolu. Získa sa žltý kryštalický produkt o teplote topenia 216 až 218 °C.

Príklad 6

Dimetylester kyseliny 2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej

2,17 g 5-(3-nitrofenyl)-2-furaldehydu sa s 2,4 g 3-amínokrotoňanu metylového zahrieva v 20 ml metanolu 5 hodín pri 80 °C, po pridání aktívneho uhlia sa reakčná zmes sfiltruje a po ochladení a odfiltrovaní sa získajú svetložlté kryštály o teplote topenia 218 až 220 °C.

Príklad 7 až 44

Analogickými postupmi boli pripravené nasledovné zlúčeniny

7. Dimetylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 190 až 191 °C.

8. Dietylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 125 až 125,5 °C.

9. Diizopropylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 127 až 130 °C.

10. Diterc.butylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-

-dikarboxylovej
o teplote topenia 126 až 128 °C.

11. Dipropargylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 140 až 142 °C.

12. Dicyklohexylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 178 až 179 °C.

13. Bis propoxyetylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 112 až 113 °C.

14. Dietylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 156 až 158 °C.

15. Diizopropylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 145 až 148 °C.

16. Diterc.butylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 178 až 179 °C.

17. Di-n-oktylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 88 až 89 °C.

18. Dipropargylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 155 až 157 °C.

19. Dicyklohexylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 192 až 193 °C.

20. Bis propoxyetylester kyseliny
4-[5-(3-nitrofenyl)-2-furyl]-2,6-dimetyl-1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 120 až 122 °C.

21. Dimetylester kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-nitrofenyl)-2-furyl]-1,4-dihydropyridín-3,5-

-dikarboxylovej
o teplote topenia 200 až 201 °C.

22. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-nitrofenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 179 až 180 °C.
23. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-chlórfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 213 až 216 °C.
24. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-chlórfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 186 až 187 °C.
25. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-brómfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 228 až 229 °C.
26. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-brómfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 126 až 128 °C.
27. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-karboxyfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 238 až 240 °C.
28. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-karboxyfenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 209 až 211 °C.
29. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-tolyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 160 až 162 °C.
30. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-tolyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 165 až 166 °C.
31. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-metoxifyenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 207 až 208 °C.
32. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-metoxifyenyl)]-
-2-furyl-1,4-dihydropyridín-3,5-

-dikarboxylovej
o teplote topenia 159,5 až 161 °C.

33. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)]-
-2-tionyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 184 až 185 °C.
34. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(2-nitrofenyl)]-
-2-tienyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 160 až 161 °C.
35. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-nitrofenyl)]-
-2-tienyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 224 až 225 °C.
36. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-nitrofenyl)]-
-2-tienyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 230 až 232 °C.
37. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-nitrofenyl)]-
-2-tienyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 180 až 182 °C.
38. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(4-brómfenyl)]-
-2-tienyl-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 179 až 180 °C.
39. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[2-[5-(2-nitrofenyl)]-
-2-furyl]-vinyl-1,4-dihydropyridín-
-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 187 až 188 °C.
40. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[2-[5-(2-nitrofenyl)]-
-2-furyl]-vinyl-1,4-dihydropyridín-
-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 144 až 145 °C.
41. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[2-[5-(4-brómfenyl)]-
-2-furyl]-vinyl-1,4-dihydropyridín-
-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 224 až 226 °C.
42. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[2-[5-(4-brómfenyl)]-
-2-furyl]-vinyl-1,4-dihydropyridín-
-3,5-dikarboxylovej
o teplote topenia 195 až 196 °C.
43. Dimetyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-
-trifluormetylfenyl)]-2-furyl]-

-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 150 až 151 °C.

44. Dietyléster kyseliny
2,6-dimetyl-4-[5-(3-
-trifluormetylfenyl)-2-furyl]-
-1,4-dihydropyridín-3,5-
-dikarboxylovej
o teplote topenia 162 až 164 °C.

Príklad 45

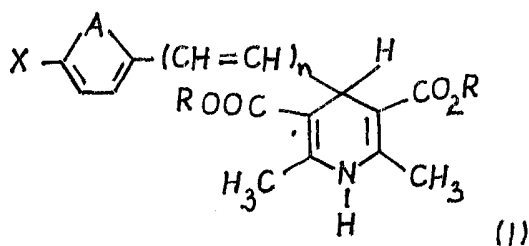
Príklad ilustruje hemodynamické kardio-
vaskulárne vlastnosti zlúčenín podľa vyná-
lezu.

Napríklad látka podľa príkladu 1 v dávke
 2×10^{-5} mol/kg p. o. v pokuse na psoch

hmotnosti 10 až 27 kg v pentobarbitalovej
anestézii zvýšila prietok krvi v koronárnom
riečišti registrovaný elektromagnetickým
prietokomerom z 35 ml/min na 49 ml/min,
pričom parciálny tlak kyslíka v krvi vyte-
kajúcej zo sinus coronarius sa zvýšil z 2,8
kPa na 3,2 kPa. Systémový systolický tlak
sa zvýšil o 0,6 až 1,5 kPa, zatiaľ čo diasto-
lický tlak zostal nezmenený, resp. poklesol
o 0,6 až 1,2 kPa. Účinok látky bol preuká-
zaný už v 3. minúte po podaní, s maximom
medzi 8. až 25. min. a trval okolo 1,5 hod.
Skutočnosť, že látky všeobecného vzorca I
ovplyvňujú priaznivo prietok koronárnym
riečištom a že ich účinok nastupuje rýchlo
a je dlhodobý, je základným predpokla-
dom pre ich klinické použitie pri ischemic-
kej chorobe.

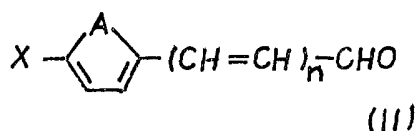
PREDMET VYNÁLEZU

1. Substituované deriváty 1,4-dihydropyri-
dínu všeobecného vzorca I

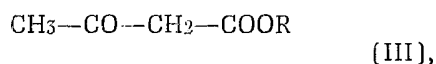


v ktorom R znamená alkyl s 1 až 8 atómami
uhlíka, pričom alkylový zvyšok môže byť
prerušený v reťazci atómom kyslíka, cyklo-
hexyl alebo propargyl, A znamená kyslík a-
lebo síru, X znamená fenylovú skupinu sub-
stituovanú halogénom, metylom, metoxy-
lom, karboxylom, trifluormetylom alebo nit-
roskupinou, n znamená 0 alebo 1.

2. Spôsob výroby substituovaných derivá-
tov 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzor-
ca I podľa bodu 1, v ktorom R, A, X a n
majú v bodu 1 uvedený význam vyznačujú-
ci sa tým, že sa na aldehyd všeobecného
vzorca II



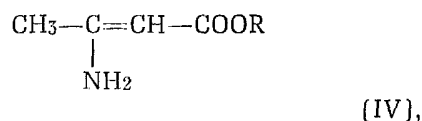
v ktorom A, X a n znamená to isté ako vo
vzorci I, pôsobí esterom acetoctovej kyseliny
všeobecného vzorca III



v ktorom R značí to isté ako vo vzorci I a
amoniakom v organickom rozpúšťadle pri
teplote 60 až 160 °C, s výhodou pri teplote
varu rozpúšťadla.

3. Spôsob podľa bodu 2 vyznačujúci sa
tým, že sa ako organické rozpúšťadlo použí-
va etanol, n-propanol, izopropanol, N,N-di-
metylformamid alebo ich zmes, s výhodou
metanol.

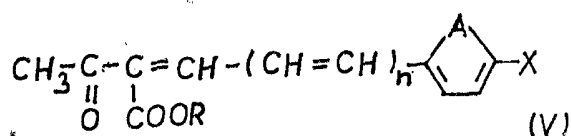
4. Spôsob výroby substituovaných derivá-
tov 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca
I, podľa bodu 1, v ktorom R, A, X a n majú
v bodu 1 uvedený význam vyznačujúci sa
tým, že sa na aldehyd všeobecného vzorca
II, v ktorom X, A a n znamená to isté čo vo
vzorci I, pôsobí esterom acetoctovej kyse-
liny všeobecného vzorca III, v ktorom R má
zhora uvedený význam a esterom amínokro-
tonovej kyseliny všeobecného vzorca IV



v ktorom R má zhora uvedený význam, v
organickom rozpúšťadle pri teplote 30 až
160 °C, s výhodou pri teplote varu rozpúš-
ťadla.

5. Spôsob podľa bodu 4 vyznačujúci sa
tým, že sa ako organické rozpúšťadlo po-
užíva dioxán, N,N-dimetylformamid, etanol,
n-propanol, izopropanol, s výhodou meta-
nol.

6. Spôsob výroby substituovaných derivá-
tov 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca
I, podľa bodu 1, v ktorom R, A, X a n majú
v bodu 1 uvedený význam vyznačený tým,
že sa ylidénderivát všeobecného vzorca V



v ktorom R, A, X a n značí to isté ako vo vzorci I, nechá reagovať s esterom amínokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R má zhora uvedený význam, buď samotný pri teplote 70 až 120 °C, alebo v prostredí organického rozpúšťadla pri teplote 50 až 160 °C, s výhodou pri teplote varu rozpúšťadla.

7. Spôsob podľa bodu 6 vyznačujúci sa tým, že sa ako organické rozpúšťadlo používa dioxán, N,N-dimetylformamid, dime-

tylsulfoxid, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, halogénovaný uhľovodík s počtom atómov uhlíka 1 alebo 2, alebo ich zmes.

8. Spôsob výroby substituovaných derivátov 1,4-dihydropyridínu všeobecného vzorca I, podľa bodu 1, v ktorom R, A, X a n majú v bodu 1 uvedený význam vyznačujúci sa tým, že sa na 1 molárny diel aldehydu všeobecného vzorca II, v ktorom X, A a n majú vyššie uvedený význam pôsobí 2 molárnymi dielmi esteru amínokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca IV, v ktorom R má vyššie uvedený význam, v organickom rozpúšťadle pri teplote 30 až 160 °C, s výhodou pri teplote varu rozpúšťadiel.

9. Spôsob podľa bodu 8 vyznačujúci sa tým, že sa ako organické rozpúšťadlo používa dioxán, N,N-dimetylformamid, etanol, n-propanol, izopropanol, s výhodou meta-